

MINISTERIO DE HACIENDA
 OFICINA DE PARTES
 RECIBIDO

CONTRALORIA GENERAL
 TOMA DE RAZON
 RECEPCION

Depat. Jurídico		
Dep. T.R. y Regist.		
Depat. Contabil.		
Sub Dep. C. Central		
Sub Dep. E. Cuentas		
Sub Dep. C.P. y B.N.		
Depat. Auditoría		
Depat. VOPU y T.		
Sub. Dep. Munip.		

REFRENDACION

Ref. por \$
 Imputación
 Anot. por
 Imputación
 Deduc. Dcto.

APRUEBA NORMA TÉCNICA N° 173
 SOBRE BUENAS PRÁCTICAS DE
 MANUFACTURA (BPM) PARA
 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
 DESTINADOS AL USO EN
 INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS EN
 SERES HUMANOS.

EXENTO N° 1284

SANTIAGO, 18 DIC. 2014

VISTOS: Estos antecedentes; lo dispuesto en el DFL N° 1 de 2005, del Ministerio de Salud, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley N° 2.753 de 1979 y de las leyes N° 18.933 y N° 18.469; Decreto Supremo N° 136 de 2004, Reglamento Orgánico y Decreto Supremo N° 28 de 2009, Decreto Supremo N° 28, de 2009 todos de esta Secretaría de Estado; lo dispuesto en la resolución N° 1600 de 2008, de Contraloría General de la República, y

CONSIDERANDO:

1° Que al Ministerio de Salud le compete ejercer la función que corresponde al Estado de garantizar el libre e igualitario acceso a las acciones de promoción, protección y recuperación de la salud y de rehabilitación de la persona enferma; así como coordinar, controlar y, cuando corresponda, ejecutar tales acciones.

2° Que el Ministerio de Salud debe cumplir con las tareas que le conciernen en cuanto a proponer políticas, formular planes y programas de salud.

3° Que para efectos de vigilar la salud pública del país, esta Secretaría de Estado se encuentra facultada para dictar normas generales sobre materias técnicas y administrativas a las que deben ceñirse los organismos y entidades del Sistema.

4º Que en virtud de las disposiciones del Decreto Supremo N° 65 de fecha 10 de octubre de 2013, es necesaria la dictación de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos destinados al uso en investigaciones científicas y así plasmar las exigencias regulatorias para la producción de medicamentos empleados en las referidas investigaciones, asegurando su calidad.

5º Que, en mérito de lo anterior, dicto el siguiente:

DECRETO:

173 1º SE APRUEBA la Norma Técnica N° denominada "Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para productos farmacéuticos destinados al uso en investigaciones científicas en seres humanos", el que será publicado y se mantendrá en la página web del Ministerio de Salud: www.minsal.cl, para su conocimiento y difusión.

2º SE ESTABLECE que el instrumento aprobado en virtud de este acto administrativo consta de un documento de 19 (diecinueve) páginas, que se adjunta y forma parte íntegra de la presente resolución.

3º SE ESTABLECE que la norma técnica que se aprueba a través del presente Decreto, comenzará a regir un mes después de la publicación de este Decreto en el Diario Oficial.

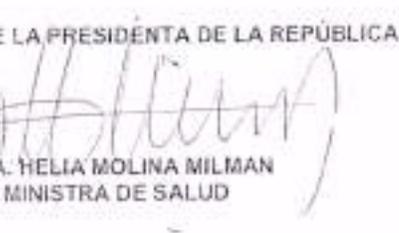
4º DÉJESE un ejemplar del texto mencionado en los numerales anteriores, debidamente visado por el Subsecretario de Salud Pública, en el Departamento de Políticas Farmacéuticas y Profesiones Médicas de la División de Políticas Públicas Saludables y Promoción de la Subsecretaría de Salud Pública, entidad que deberá velar que sus copias y reproducciones sean idénticas al texto original que se aprueba por este acto.

ANÓTESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE

FOR ORDEN DE LA PRESIDENTA DE LA REPUBLICA



DRA. HELIA MOLINA MILMAN
MINISTRA DE SALUD





INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

NORMA TÉCNICA

**BUENAS PRÁCTICAS DE
MANUFACTURA (BPM)
PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
DESTINADOS A SU USO
EN INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
EN SERES HUMANOS**



BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
DESTINADOS A SU USO EN INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
EN SERES HUMANOS.

1.- INTRODUCCIÓN

Todos los medicamentos de uso humano fabricados o importados en Chile, incluidos los medicamentos destinados a la exportación, deben producirse de conformidad con los principios y directrices de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). Dichos requerimientos son extensivos inclusive sobre aquellos productos farmacéuticos destinados a su uso en investigaciones científicas en seres humanos o investigación clínica, en la búsqueda de acreditar su calidad, en lo que proceda,

La aplicación de los principios de BPM a la preparación de Productos farmacéuticos destinados a la investigación es necesaria por varias razones:

- Asegurar la consistencia entre y dentro de los lotes de los productos en investigación.
- Asegurar la consistencia entre los productos en investigación y los productos comerciales futuros.
- Proteger a los sujetos enrolados en un estudio clínico de los efectos de una potencial mala calidad del medicamento, como consecuencia de errores en la fabricación (por omisión de pasos críticos, tales como la esterilización; por contaminación o contaminación cruzada; por mezclas, errores de rotulado; etc.), o bien, de materias primas y componentes de calidad inadecuada.
- Mantener la trazabilidad y documentar todos los cambios en los procesos de fabricación.

La producción de medicamentos destinados a su uso en investigaciones científicas con seres humanos presenta una mayor complejidad que la generación de productos ya autorizados y comercializados debido a la falta de procedimientos sistemáticos, a la variedad de diseños de ensayos clínicos y, en consecuencia, de envase/empaqué y a la necesidad de aleatorización y enmascaramiento, así como al mayor riesgo de contaminación cruzada y de confusión de productos.

Por otra parte, la información sobre la actividad y toxicidad del producto en investigación puede ser incompleta o puede no disponerse de la validación del proceso o utilizarse productos comercializados que han sido reacondicionados o, de alguna forma, modificados sin el adecuado respaldo técnico en relación a su uniformidad y calidad.

Esta Guía está orientada específicamente a aquellas prácticas de fabricación que pueden ser diferentes para un producto en investigación, manufacturado sin un protocolo de rutina, el que puede estar caracterizado en forma incompleta durante las etapas iniciales del desarrollo clínico; así como también, para recalcar aspectos que son específicos de la fabricación de productos de investigación; en todo lo demás son aplicables las Normas de Buena Manufactura aprobadas mediante el Decreto N° 159 de 2013, del Ministerio de Salud o en aquella que la reemplace.





2.- GLOSARIO DE TÉRMINOS

Aleatorización: Procedimiento de asignación de los sujetos de estudio a los grupos de tratamiento o de control usando un método de azar para determinar la asignación, reduciendo así el sesgo.

Buenas Prácticas de Manufactura (BPM): Normas técnicas mínimas establecidas para todos los procedimientos destinados a garantizar la calidad uniforme y satisfactoria de los productos farmacéuticos, dentro de los límites aceptados y vigentes para cada uno de ellos.

Calidad de un medicamento: Aptitud del medicamento para el uso para el cual se destina, la que está determinada por su eficacia, seguridad y estabilidad, conforme a las características de identidad, potencia, pureza y otras, conforme al respectivo registro sanitario.

Código de identificación de un sujeto: Un identificador único asignado por el investigador/patrocinador para proteger la identidad del sujeto que participa en una investigación.

Código de aleatorización: Listado en el que se identifica el tratamiento asignado a cada sujeto.

Control de calidad: Actividades que tienen por objeto asegurar, durante todas las etapas de fabricación, lotes uniformes de productos, conforme a las especificaciones de identidad, potencia, pureza y demás requisitos de calidad, establecidos previamente.

Enmascaramiento: Procedimiento por el que una o más partes que participan de un ensayo clínico no conocen la asignación del tratamiento o esquema terapéutico bajo investigación. El enmascaramiento simple suele referirse a que los sujetos no conocen el tratamiento que reciben, y el enmascaramiento doble suele referirse a que los sujetos, investigadores, monitores y, en algunos casos, los analizadores de los datos no conocen la asignación del tratamiento o cada uno de los pacientes enrolados. En relación con el medicamento o producto farmacéutico en investigación, el enmascaramiento significará la deliberada ocultación de la identidad del producto de acuerdo con las instrucciones del patrocinador. Por otro lado, el desenmascaramiento significará el desvelamiento de la identidad de los productos enmascarados.

Protocolo: documento que entrega los antecedentes racionales y objetivos del ensayo y describe su diseño, metodología y organización, incluyendo consideraciones estadísticas, así como las condiciones bajo las cuales el estudio será efectuado, dirigido y controlado. Este documento debe ser fechado y firmado por el investigador/ institución involucrada y patrocinador.

El término protocolo se refiere al protocolo original, a sus sucesivas versiones y a sus modificaciones o enmiendas y para efectos regulatorios se entiende incorporado en el mismo el Manual o Folleto del Investigador.

Ensayo Clínico: Para efectos de esta norma, un Ensayo Clínico corresponde cualquier estudio sistemático sobre productos farmacéuticos con sujetos humanos, ya sea en pacientes o voluntarios sanos, con el fin de descubrir y/o identificar los efectos de cualquier reacción adversa a los productos de investigación, y/o estudiar la absorción, distribución,





metabolismo y excreción de los productos, con el objeto de establecer su eficacia y/o seguridad.

Estudio Clínico Fase I: primer estudio en seres humanos de un producto farmacéutico, en donde se busca establecer una evaluación preliminar de la seguridad y/o del perfil farmacocinético, y cuando sea posible, del perfil farmacodinámico. Salvo excepciones debidamente fundamentadas, se llevan a cabo en pequeños grupos de personas voluntarias sanas.

Estudio Clínico Fase II: estudio que busca demostrar la eficacia y establecer la seguridad de un producto farmacéutico a corto plazo y en pacientes afectados de una determinada enfermedad o condición patológica. Los estudios se realizan en un número limitado de personas, y se incorporan también aquellas investigaciones en las cuales se busca la determinación de regímenes de rango de dosis apropiados, y si es posible, clarificar la relación dosis/respuesta, con el fin de proporcionar una base óptima para el diseño de ensayos clínicos extensos.

Estudio Clínico Fase III: estudios que se realizan en un gran número de pacientes, y en lo posible heterogéneos, de tal forma de imitar a la población blanco u objetivo del tratamiento bajo investigación, en términos de género, raza. Este tipo de estudios se realizan con el propósito de determinar el balance entre la seguridad y eficacia del medicamento bajo investigación en el corto y largo plazo, y asegurar su valor terapéutico global y relativo. En estos estudios, además se investiga el patrón y el perfil de las reacciones adversas frecuentes, así como las características especiales del medicamento (por ejemplo, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos, factores conducentes a diferencias en los efectos sobre parámetros de evaluación de seguridad y/o eficacia, tales como la edad, grupo etario y/o etnia). Este tipo de estudios deben ser preferiblemente aleatorizados (randomizados), doble ciego, pero también son aceptados dentro de esta categoría otros diseños, como estudios abiertos, para evaluar la seguridad de un producto a largo plazo.

En general, las condiciones bajo las cuales los ensayos clínicos fase III son conducidos, deberían ser lo más cercanamente posibles a las condiciones normales de uso que se pretenden para el producto bajo investigación.

Estudio Clínico Fase IV: estudios que se realizan después que el producto farmacéutico ha sido autorizado para su uso y comercializado. Ellos están basados en las características del producto sobre las cuales la autorización de uso ya fue concedida, y normalmente se transforma en un sistema de vigilancia post comercialización y de aseguramiento del valor terapéutico. Aunque los métodos pueden diferir los mismos estándares éticos científicos deben aplicarse a la Fase IV tal como se aplican a los estudios de pre-comercialización. Después que un producto ha sido puesto en el mercado, los ensayos clínicos diseñados para explorar nuevas indicaciones, nuevos métodos de administración o nuevas combinaciones, se pueden considerar como ensayos de nuevos productos farmacéuticos.





Envase primario: Aquel que es empleado para contener un producto farmacéutico, en su forma farmacéutica definitiva y que se encuentra en contacto directo con ella.

Envase secundario: Aquel que siendo inviolable, permite además contener, proteger y conservar el envase primario.

Envío/ Expedición o Embarque / despacho: Operación de embalaje para el despacho de los medicamentos requeridos en la ejecución de un ensayo clínico.

Especificaciones: Documento técnico que define los atributos de una materia prima, material, producto, servicio u otro y que determina las variables que deben ser evaluadas en éstos, describiendo todas las pruebas, ensayos y análisis utilizados para su determinación y estableciendo los criterios de aceptación o rechazo.

Estudio de estabilidad acelerado: Estudio de estabilidad diseñado para aumentar la velocidad de degradación química o los cambios físicos de un principio activo o un producto farmacéutico, en su envase primario propuesto, usando condiciones de almacenamiento severas, de temperatura y humedad, como parte de un programa de almacenamiento formal durante un determinado periodo de tiempo, según el principio activo en evaluación, cuyos resultados permiten establecer su estabilidad por determinado periodo.

Expediente de especificaciones del producto: Archivo (s) de referencia que contiene (n) toda la información necesaria para dar las instrucciones detalladas por escrito sobre el procesado, envasado, pruebas de control de calidad, liberación del lote y envío de un medicamento en investigación.

Fabricante/importador del medicamento en investigación: Titular de una autorización de fabricación/importación.

Investigador responsable: Persona encargada de la conducción de una investigación biomédica en seres humanos o estudio clínico y que asume las responsabilidades establecidas en la Ley 20.120 y su reglamentación respectiva, así como las demás señaladas por el ordenamiento jurídico vigente. Asimismo, dentro de sus funciones se consideran las de proteger los derechos, salud y bienestar de los sujetos participantes en el ensayo. El investigador debe ser una persona apropiadamente calificada según la normativa vigente.

Si un estudio es conducido por un grupo de individuos, el investigador que lidera el grupo se llamará investigador principal, siendo escogido por los demás investigadores responsables de un estudio multicéntrico para representarlos ante el Comité ético científico de acuerdo al artículo 8, letras c) y d) del Decreto Supremo N° 114/2010, del Ministerio de Salud, correspondiente al Reglamento de la Ley 20.120.

Monitoreo: El acto de controlar o supervisar el proceso de un estudio clínico, asegurarse de que éste sea conducido, registrado e informado de acuerdo con el protocolo aprobado, los procedimientos operativos estándares, las Buenas





Prácticas Clínicas (BPC) y los requerimientos regulatorios aplicables. Esta función le corresponde al patrocinador de un estudio o a quien éste designe.

Patrocinador: Individuo, institución, empresa u organización con domicilio y representante legal en Chile, que toma la iniciativa de realizar y de financiar una investigación biomédica en seres humanos y que asume las responsabilidades derivadas de la investigación establecidas por el ordenamiento jurídico vigente. Se entenderá, asimismo, como patrocinador a aquel individuo, institución, empresa u organización que sin financiar directamente la investigación biomédica de que se trate, ha realizado acciones concretas para conseguir el financiamiento.

Pedido/Orden: Instrucciones para elaborar, acondicionar y/o enviar un determinado número de unidades del medicamento en investigación.

Producto de comparación: Para efectos de esta norma, un producto de comparación es aquel medicamento en investigación o aquel ya comercializado (también denominado control activo) o placebo, que es utilizado como referencia en un ensayo clínico para efectos de comparar o evaluar la efectividad y seguridad de un producto determinado.

Producto farmacéutico en investigación o medicamento en investigación: Sustancia activa en una forma farmacéutica o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de uso y/o distribución. También se incorporan en este concepto aquellos productos que, estando aprobados para su uso, se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada o para obtener más información sobre un uso ya autorizado.

Producto a granel: Producto que se encuentra en su forma farmacéutica definitiva.

BREVARIO:

BPM = Buenas Prácticas de Manufactura

OIC = Organización de Investigación por Contrato

3.-GESTIÓN DE LA CALIDAD

El Sistema de Garantía de Calidad que ha sido diseñado, establecido y verificado por el fabricante o importador, debe estar documentado en procedimientos escritos y disponibles para el patrocinador/OIC y la autoridad, teniendo en cuenta los principios de las BPM y las directrices aplicadas a los medicamentos en investigación.

Las especificaciones del producto y las instrucciones de fabricación pueden variar durante el desarrollo del medicamento, pero en todo momento debe mantenerse un total control y trazabilidad de los cambios.

4.- PERSONAL





Los fabricantes deberán disponer de un número suficiente de personal competente y con las calificaciones adecuadas en todas sus instalaciones de fabricación para alcanzar una adecuada garantía de la calidad farmacéutica.

Las tareas del personal directivo y de supervisión, incluido el personal responsable de la aplicación de los BPM deberán definirse en la descripción de funciones. Las relaciones jerárquicas deberán definirse en un organigrama. Los organigramas y las descripciones de funciones se aprobarán con arreglo a los procedimientos internos del fabricante.

El personal recibirá capacitación permanente respecto de la aplicación de los conceptos de garantía de la calidad y de BPM, así como de los requisitos específicos de elaboración de medicamentos en investigación y de las normas que regulan los ensayos clínicos proplamente tales. El fabricante deberá contar con los documentos que comprueben la ejecución de la referida capacitación.

Se deberán designar separadamente a los responsables de la producción, del control de calidad y del aseguramiento de la calidad, siguiendo las normas generales asociadas a la manufactura de productos farmacéuticos.

5.- INSTALACIONES Y EQUIPOS

Las instalaciones y equipos de fabricación deberán estar situados, diseñados, construidos, adaptados y mantenidos en función de las operaciones previstas.

La disposición, el diseño y la utilización de las instalaciones y equipos de fabricación deberán reducir al mínimo el riesgo de error y efectuar una limpieza y un mantenimiento eficaces con objeto de evitar la contaminación cruzada y, en general, cualquier efecto negativo para la calidad del producto. La toxicidad, la actividad y el potencial sensibilizador de los medicamentos en investigación pueden no conocerse plenamente, lo que incrementa la necesidad de minimizar todos los riesgos de contaminación cruzada. Se debe contar con los procedimientos de limpieza, tanto del establecimiento como de los equipos utilizados y seguirlos fielmente para minimizar el riesgo. La naturaleza de esos riesgos deben contemplarse en el diseño del equipo y locales, inspección/métodos de ensayo y límites aceptados después de la limpieza. Deben tomarse medidas adicionales en el caso de fabricación por campañas. Asimismo, al elegir el agente de limpieza debe tenerse en cuenta la solubilidad del producto, tanto del principio activo como de los excipientes.

Las instalaciones y equipos que vayan a utilizarse en operaciones esenciales para la calidad de los productos deberán ser objeto de una calificación y una validación apropiadas, cuando corresponda.

Los productos destinados a ser utilizados en ensayos clínicos (Estudios tipificados como Fase clínica I, II y III), deberán ser fabricados en una instalación legalmente autorizada. Por ejemplo:

- Una planta piloto, diseñada y utilizada principalmente para desarrollo de procesos de fabricación.
- Una instalación a pequeña escala, separada tanto de la planta piloto de la compañía como de la de producción rutinaria.





- Una línea ensamblada para producción a gran escala, para la fabricación de grandes lotes, por ejemplo para ensayos Fase clínica III tardía y para primeros lotes comerciales.
- Una línea de producción normal utilizada para fabricar lotes comerciales registrados o autorizados, y algunas veces para la producción de productos farmacéuticos en investigación si el número, por ejemplo, de ampollas, comprimidos u otras formas farmacéuticas ordenadas, es bastante grande.

Esta norma es aplicable a instalaciones autorizadas de todos los tipos descritos. Es más fácil asegurar la conformidad con las BPM en instalaciones del segundo tipo, ya que los procesos se mantienen constantes en el curso de la producción y normalmente no se cambian para los procesos en desarrollo.

Las instalaciones de los dos últimos tipos descritos precedentemente deberán estar sujetas a todas las reglas de BPM para productos farmacéuticos autorizados para su uso y/o distribución.

6.- DOCUMENTACIÓN

Los fabricantes deberán establecer y mantener un sistema de documentación que comprenda al menos lo siguiente:

- Especificaciones e instrucciones
- Ordenes de Pedido
- Expediente de Especificaciones del Producto
- Fórmula Patrón y Método Patrón
- Instrucciones de Envasado
- Registros de fabricación, control y envasado de lotes

Los documentos deberán ser claros, exentos de errores y deberán mantenerse en formatos actualizados. Los procedimientos establecidos para las operaciones y las condiciones generales de elaboración, así como documentos específicos para la fabricación de cada lote, deberán estar disponibles previamente. Este conjunto de documentos deberá permitir reconstituir el proceso de fabricación de cada lote y rastrear las modificaciones introducidas durante el desarrollo de un medicamento en investigación.

Los registros de los lotes procesados y empacados deberían ser retenidos por al menos 5 años después que se haya dado término o discontinuado el ensayo clínico.

6.1. Especificaciones e Instrucciones

Las especificaciones (de los materiales de partida, materiales de envasado primario, productos intermedios y a granel y productos terminados), las fórmulas y método patrón y las instrucciones de envasado, deben ser suficientemente claras y referirse a los conocimientos actualizados. Durante el desarrollo del producto, las especificaciones e instrucciones deben ser periódicamente reevaluadas y, si es necesario, actualizadas. Cada nueva versión debe tener en cuenta los últimos datos, la tecnología utilizada en el momento, los requisitos normativos y de las farmacopeas, si corresponde, como también deben permitir la trazabilidad con el anterior documento.





Todos los cambios deben realizarse según un procedimiento escrito que debe tener en cuenta las consecuencias para la calidad del producto, tales como la estabilidad y la bioequivalencia o la uniformidad y homogeneidad del lote. Además, debe registrarse la justificación de los cambios e investigar, documentar y valorar las consecuencias de un cambio en la calidad del producto y en los ensayos clínicos en curso.

6.2. Pedido

El pedido debe referirse a la solicitud de elaboración y/o envasado de un número determinado de unidades y/o a su envío y sólo el patrocinador/OIC, puede requerir un pedido al fabricante. Todo pedido debe hacerse por escrito (aunque puede transmitirse por medios electrónicos) y suficientemente detallado para evitar toda ambigüedad.

6.3. Expediente de Especificaciones del Producto

Es el expediente de referencia que contiene o refiere toda la información necesaria para dar instrucciones detalladas por escrito sobre el proceso, envasado, pruebas de control de calidad, liberación del lote y envío del medicamento en investigación.

El expediente de especificaciones del producto debe actualizarse de forma continua y según avance su desarrollo e indicar convenientemente la relación de cada versión con respecto a las anteriores asegurando la trazabilidad. Este expediente debe incluir o referirse a los siguientes documentos:

- Especificaciones y métodos analíticos para los materiales de partida, materiales de envasado, productos intermedios y a granel, y productos terminados.
- Protocolos de fabricación.
- Controles en proceso y métodos de ensayo.
- Copia de los rótulos de los envases primarios y secundarios.
- Protocolos relacionados con el ensayo clínico y los códigos de aleatorización, cuando corresponda.
- Acuerdos técnicos relacionados con los contratantes, cuando corresponda.
- Datos de estabilidad.
- Condiciones de almacenamiento y envío.
- Manejo de registros.

El listado anteriormente citado es flexible, por tanto, los elementos variarán dependiendo del producto y de su estado de desarrollo. La información debe ser la base para certificar y liberar un lote determinado por la persona designada como responsable de ello.

Cuando se lleven a cabo diferentes etapas de fabricación en distintas plantas, bajo la responsabilidad de diferentes personas, se acepta que la información relacionada con las actividades de las respectivas plantas se lleve en expedientes separados.





6.4. Fórmula maestra y Protocolo de fabricación

En el caso que las operaciones no sean repetitivas, puede no ser necesario elaborar la fórmula patrón, pero cada operación de fabricación o suministro debe haber tenido instrucciones dadas y adecuadas por escrito y deben haberse realizado los registros necesarios. Los registros son especialmente importantes para la preparación de la versión final de los documentos que se vayan a utilizar en la fabricación sistemática de un producto, cuando sea concedida la autorización de uso o distribución.

Se debe utilizar la información del Expediente de Especificaciones del Producto para redactar las instrucciones detalladas escritas sobre la fabricación, pruebas de control de calidad, envasado, condiciones de almacenamiento y envío.

El protocolo de fabricación debería contener, como mínimo, antecedentes sobre trazabilidad de materias primas, cantidad elaborada, números de lotes, fecha de elaboración y lote de producto fabricado.

6.5. Instrucciones de Envasado

El envasado de los medicamentos utilizados en investigación clínica normalmente se hace por separado y para cada paciente del ensayo clínico. En el protocolo con las instrucciones de envasado, se debe especificar el número de unidades antes del inicio de las operaciones de envasado propiamente tales, teniendo en cuenta el número de unidades necesarias para realizar el control de calidad, el número de muestras que deben conservarse y N° de lote correspondiente.

Además, debe comprobarse si la cantidad solicitada de cada producto, en cada fase del proceso, es la requerida de acuerdo al protocolo de investigación. Para asegurar la correcta cantidad requerida de cada producto en cada fase del proceso de envasado, se deben llevar a cabo las conciliaciones que sean necesarias.

6.6. Registros de fabricación, control y envasado de lotes

Deben conservarse registros de los lotes con el suficiente detalle para que pueda reconstruirse adecuadamente la secuencia de operaciones y cumplir adecuadamente con los requerimientos generales de trazabilidad establecidos en las Buenas Prácticas de Manufactura. Estos registros deben contener todas las observaciones pertinentes que incrementen el conocimiento del producto, mejoren las operaciones de fabricación y justifiquen los procedimientos utilizados y cualquier cambio realizado.

Los registros de fabricación de lotes deben conservarse al menos hasta 5 años después de la conclusión o interrupción oficial del último ensayo clínico en que se utilizó el lote.

7.- PRODUCCIÓN

Se relaciona con los puntos que a continuación se señalan:

- Materiales de Envasado
- Operaciones de fabricación



- Principios aplicables al producto de comparación
- Operaciones de enmascaramiento
- Código de aleatorización
- Envase/Empaque
- Rotulada

Las diferentes operaciones de producción se llevarán a cabo de acuerdo con instrucciones y procedimientos previamente establecidos y de conformidad con las Buenas Prácticas de Manufactura. Deberá disponerse de recursos adecuados y suficientes para la realización de controles durante el proceso de fabricación. Las desviaciones del proceso y los defectos de los productos se documentarán y serán objeto de una investigación y evaluación en profundidad.

Se deberán adoptar las medidas técnicas u organizacionales oportunas y adecuadas para evitar mezclas y contaminaciones cruzadas. En el caso de los medicamentos en investigación, se prestará especial atención a la manipulación de los productos durante y después de las operaciones de enmascaramiento.

En el caso de los medicamentos en investigación, deberán validarse los procesos de fabricación en la medida que ello resulte adecuado, teniendo en cuenta la fase de desarrollo del producto. Se validarán, al menos, las fases cruciales o críticas del proceso, como la esterilización. Todas las fases de diseño y desarrollo del proceso de fabricación se documentarán en su totalidad.

7.1. Materiales de Envasado

Las especificaciones y las pruebas de control de calidad deben incluir medidas para evitar un desenmascaramiento accidental por cambios en la apariencia del medicamento entre diferentes lotes de los materiales de envasado.

7.2. Operaciones de fabricación

Durante la fase de desarrollo se deben identificar los parámetros críticos, entendidos como aquellos que de cuya ejecución adecuada depende la calidad final del producto y los controles durante el proceso correspondientes.

En la fabricación de medicamentos destinados a la investigación los procesos de fabricación pueden no estar validados en la medida necesaria para una producción sistemática, pero los locales y equipos sí han de estar calificados, siguiendo los lineamientos generales contenidos en las Buenas Prácticas de Manufactura empleadas en la producción de medicamentos autorizados para su uso.

Para productos estériles, la validación de los procesos de esterilización seguirá la misma norma que para los productos de uso autorizado. Asimismo, cuando corresponda y para garantizar la seguridad de los productos biotecnológicos/biológicos, se debe demostrar la inactivación o eliminación de virus u otras impurezas de origen biológico, según corresponda.

La validación de los procesos asepticos o estériles presenta problemas especiales cuando el tamaño del lote es pequeño; en estos casos, el número





de unidades envasadas debe ser el número máximo envasado en la producción.

Las operaciones de envasado y cierre suelen ser manual o semiautomático, lo que supone un riesgo para la esterilidad. Ello exige prestar atención a la capacitación del personal y a la validación de la técnica aséptica de forma individual, si fuere el caso.

7.3. Principios aplicables al producto de comparación o referente

Si un producto empleado como referente es modificado, deberá disponerse de datos (por ejemplo, estabilidad, disolución comparativa o biodisponibilidad) para demostrar que los cambios no alteran significativamente las características cualitativas originales del producto.

Dado que la fecha de caducidad indicada para el medicamento puede no ser aplicable cuando éste es empleado como referente en un estudio clínico, corresponde al patrocinador determinar un período adecuado de uso si fuere reacondicionado en un envase diferente que no ofrezca la misma protección que en el envasado original o no sea compatible con el medicamento, teniendo en cuenta la naturaleza del producto, las condiciones de conservación a las que puede estar sometido y las características del envase. Esta fecha debe justificarse técnicamente y nunca podrá ser posterior a la fecha de caducidad del envasado original, asignada por el respectivo fabricante en base a las autorizaciones que se le hayan otorgado o a los estudios de que disponga. La fecha de caducidad y la duración del ensayo clínico deben ser compatibles.

7.4. Operaciones de enmascaramiento

En el caso de productos enmascarados debe aplicarse un sistema que garantice que se ha conseguido y mantenido el enmascaramiento determinado en el respectivo protocolo de investigación y que en caso necesario permita la identificación de los productos "enmascarados", incluyendo los números de lote asignados antes de la operación de enmascaramiento. En caso de urgencia, siempre deberá ser posible una rápida identificación del producto.

7.5. Código de aleatorización

Deben existir procedimientos que describan la generación, seguridad, distribución, manipulación y conservación del código de asignación aleatoria utilizado en el envasado de los medicamentos en investigación, así como los mecanismos de decodificación. Se deben conservar los registros adecuados de los códigos de aleatorización.

El sistema de codificación debe permitir la determinación sin retardo, en una situación de emergencia, de la identidad del producto del tratamiento actual recibido por el sujeto en forma individual.

7.6. Envasado del Medicamento destinado a la investigación

Durante el envasado de los medicamentos utilizados en investigación, no debe ser necesario manipular diferentes productos en la misma línea de envasado.





al mismo tiempo. El riesgo de confundir los productos debe minimizarse mediante el establecimiento de procedimientos adecuados y/o el empleo de equipos especializados, así como por personal con formación apropiada.

Es probable que los procesos de envasado y rotulado de los medicamentos en investigación sean más complejos y den lugar a más errores (que también serán más difíciles de detectar) que los productos comercializados, particularmente cuando se utilizan productos "enmascarados" con apariencia similar. Por lo tanto, para evitar errores en el rotulado se debe contar con los procedimientos operativos estándar en relación a la correcta supervisión, correspondencia de rótulos, separación entre líneas de trabajo, entre otros; así como en el control durante el proceso, el que debe ser realizado por personal capacitado.

El envasado debe garantizar que el medicamento que se empleará en una investigación se mantiene en las condiciones adecuadas y previamente establecidas durante todo el transporte y el almacenamiento que se realice, incluyendo aquellas etapas contempladas en los destinos intermedios. Toda apertura o deterioro del envase secundario durante el transporte, debe ser fácilmente detectable y se deberá evaluar su impacto sobre la ejecución de la investigación respectiva, debiendo desachar el producto cuando proceda.

7.7. Rotulado

El rotulado de los medicamentos en investigación deberá garantizar la protección del sujeto y la trazabilidad, permitir la identificación del producto y el ensayo clínico, así como facilitar el uso correcto del medicamento en investigación.

La información mínima a incluir en los rótulos, salvo que su ausencia esté debidamente justificada, es la siguiente:

- a. Nombre, dirección y teléfono del patrocinador o de la organización de investigación por contrato o del investigador (del principal contacto para informar sobre el producto, el ensayo clínico y forma de actuación ante un desenmascaramiento de urgencia);
- b. Firma farmacéutica, vía de administración, número de unidades y, en el caso de ensayos abiertos, nombre/identificación del medicamento y su concentración o potencia;
- c. Número de lote y/o código para identificar el contenido y la operación de envasado;
- d. N° Protocolo
- e. Número de identificación del sujeto del ensayo/número de tratamiento y cuando proceda, número de la visita;
- f. Nombre del investigador (si no se incluye en el apartado a.)
- g. Instrucciones para el uso (puede hacerse referencia al prospecto u otro documento informativo dirigido al sujeto del ensayo o a la persona que administre el producto);
- h. La frase: "Exclusivamente para uso en ensayo clínico" o una advertencia similar;
- i. Condiciones de conservación;
- j. Período de validez (fecha límite para el uso del producto), fecha de caducidad o fecha de re-análisis, según corresponda; todo dispuesto en formato mes/año y de forma que se evite toda ambigüedad;





- k. La frase: "Manténgase fuera del alcance de los niños", excepto cuando el producto vaya a administrarse y utilizarse sólo en hospital.

La dirección y teléfono del contacto principal para informar sobre el producto, el ensayo clínico y el desmascarado por emergencia, no es necesario que se indiquen en el rótulo, siempre y cuando al sujeto se lo haya entregado previamente un prospecto o tarjeta con esos datos y se le haya informado convenientemente de la necesidad de llevarlo siempre consigo, durante el tiempo que dure su participación en el ensayo clínico.

Las instrucciones deben figurar en la lengua española, que es la oficial de Chile. La información, debe aparecer en el envase primario y secundario (excepto cuando el tamaño del envase primario no permite poner toda la información, ejemplo Blister o ampolla).

Cuando el envase primario sea en forma de blister o en pequeñas unidades de envasado, como ampollas, donde, por espacio, no pueden figurar los datos mencionados en el punto anterior, debe señalarse la siguiente información mínima:

- Nombre del patrocinador, de la organización de investigación por contrato o del investigador.
- Vía de administración (esta indicación puede excluirse en formas farmacéuticas sólidas orales), y en el caso de ensayos abiertos, nombre o identificación del producto y concentración o potencia, según corresponda.
- Número de lote y/o código para identificar el contenido y la operación de envasado.

En caso de ampliación de la fecha de uso o periodo de validez del producto empleado en una investigación clínica, se fijará un rótulo adicional al medicamento en cuestión con la nueva fecha de uso y el número de lote y/o código para identificar el contenido y la operación de envasado. Se podrá ocultar la fecha de uso anterior pero, por razones de control de calidad, no el número de lote o código original. Este rotulado adicional debe quedar reflejado en la documentación del ensayo y en los registros de los lotes, debiendo ser justificado en los mismos documentos.

3.- CONTROL DE CALIDAD

Como los procesos pueden no estar normalizados ni validados completamente, los controles de calidad a realizarse sobre el producto terminado revisten la mayor importancia para garantizar que cada lote cumple con las especificaciones preestablecidas.

El control de calidad debe ser realizado de acuerdo con el "Expediente de Especificaciones del Producto".

Como parte del control de calidad, debe realizarse y registrarse la verificación de la efectividad del enmascaramiento.

Se conservarán muestras con dos propósitos, primero, para disponer de una muestra para ensayos analíticos y segundo para disponer un ejemplar del producto terminado.





Las muestras de medicamentos en investigación, incluyendo los medicamentos enmascarados, se deben mantener durante al menos dos años tras el final o tras la interrupción formal del último ensayo clínico en el cual se ha usado el lote, tomando el período que sea más largo.

Debe considerarse la conservación de muestras hasta que se haya preparado el informe clínico respectivo, con la finalidad de permitir la confirmación de la identidad del producto, en el caso de, y como parte de una investigación sobre resultados contradictorios en un ensayo.

Los fabricantes establecerán y mantendrán un sistema de control de la calidad, que estará bajo la autoridad de una persona que tenga las calificaciones necesarias (Jefe de Control de Calidad) y sea independiente del proceso de producción (Jefe de Aseguramiento de la Calidad).

El fabricante dispondrá de uno o más laboratorios de control, debidamente autorizados, o tendrá acceso a los mismos, con el personal y equipo adecuados para llevar a cabo los análisis y pruebas necesarias en relación con los materiales de partida y los materiales de envasado, así como las pruebas de los productos intermedios y los productos acabados.

Para ejercer las labores de Jefe de Control de Calidad y de Aseguramiento de la Calidad, se debe poseer título de Químico Farmacéutico.

8.1. Materias Primas

Materias Primas (principios activos y excipientes)

La consistencia de la producción puede estar influenciada por la calidad de las materias primas. Sus propiedades físicas, químicas y cuando corresponde microbiológicas, deberán estar definidas, documentadas en sus especificaciones, y controladas. Existen estándares oficiales (de Farmacopeas), los que deberán ser tomados en cuenta cuando están disponibles.

Las especificaciones para los ingredientes activos deben ser lo más comprensibles posibles, dado el estado actual del conocimiento.

Las especificaciones para los ingredientes activos y no activos deben ser periódicamente re-examinadas.

Debe estar disponible información detallada sobre la calidad de los ingredientes activos y excipientes, tanto como de los materiales de envase.

8.2. Estándares de Referencia Químicos y Biológicos para propósitos de análisis

Deben utilizarse estándares de referencia obtenidos de fuentes acreditadas (OMS o Estándares internacionales o nacionales), si se encuentran disponibles.

Las sustancias de referencia para los principios activos, deben ser preparadas, ensayadas y liberadas como materiales de referencia por el productor del producto farmacéutico en investigación y por el productor de los principios activos usados en la fabricación de estos productos.





8.3. Controles de productos intermedios y finales

- a) **Productos a granel:** Su control de calidad debe cubrir todos los factores relevantes, incluyendo las condiciones de producción, los resultados de los ensayos en proceso, una revisión de la documentación de manufactura y la conformidad con las especificaciones del producto tanto en su archivo como en los pedidos.
- b) **Producto terminado:** Sus controles deben cubrir además de lo señalado en el literal precedente, todos los factores relevantes, incluyendo condiciones de empaque, los resultados de los ensayos durante el proceso, una revisión de la documentación de empaque y la conformidad con las especificaciones del expediente del producto. Cuando sea necesario, deberá utilizarse el control de calidad, para verificar la similitud en la apariencia y otras características físicas como el olor y sabor de los productos en investigación que se encuentran enmascarados.

La calidad de las formas farmacéuticas empleadas en estudios clínicos catalogados como de Fase Clínica III, deberán estar caracterizadas y aseguradas en su calidad en el mismo nivel que los productos fabricados rutinariamente. El sistema de aseguramiento de la calidad, diseñada, establecido y verificado por el productor, deberá describirse por escrito, teniendo en cuenta los principios de las BPM aplicable a productos autorizados para su uso, en la medida que ellas sean aplicables a las operaciones en cuestión.

Este sistema debe también cubrir la interfase entre el productor y el sitio del ensayo (Por ejemplo, el transporte, almacenamiento y distribución).

8.4. Especificaciones de Producto Terminado

En las especificaciones en desarrollo, debe ponerse especial atención a las características que afectan la eficacia y seguridad de los productos farmacéuticos, concretamente se debe considerar lo siguiente:

- La exactitud de la dosis terapéutica o unitaria: homogeneidad y uniformidad de contenido.
- La liberación de los principios activos desde la forma farmacéutica: tiempo de disolución, etc.
- La estabilidad estimada, si se requiere, bajo condiciones aceleradas, así como las condiciones de almacenamiento preliminar y la vida media del producto.
- El tamaño del envase deberá ser apropiado para los requerimientos del protocolo del ensayo clínico.

8.5. LIBERACIÓN DE LOTE

La liberación de lote de los medicamentos en investigación, debe realizarse cuando el encargado del aseguramiento de la calidad haya certificado que el lote ha sido fabricado y controlado de acuerdo con las BPM de los medicamentos de uso humano, y de acuerdo, asimismo, con el expediente de especificación del producto.





La evaluación de cada lote para la certificación previa a su liberación puede incluir, en lo que corresponda, lo siguiente:

- Registros del lote, incluyendo informes de control, informes de ensayos durante el proceso, el pedido, el protocolo y código de aleatorización (desviaciones);
- Condiciones de producción;
- Estado de validación de las instalaciones, procedimientos y métodos;
- Evaluación de los envases finales;
- Cuando sea necesario, los resultados de cada análisis o ensayos realizados después de la importación;
- Informes de estabilidad;
- Fundamentos y verificación de las condiciones de almacenamiento y transporte;
- Documentación de las Autoridades Competentes del país exportador que certifique que el fabricante está autorizado para fabricar medicamentos en investigación o comparadores, cuando corresponda;
- Cualquier otro factor que pueda afectar a la calidad del lote, según los conocimientos de la persona responsable.

Se puede permitir, bajo determinadas circunstancias, que el envasado secundario y el rotulado sea realizado en el Centro de Investigación, bajo supervisión de un profesional sanitario. Sin embargo, el patrocinador es el responsable de garantizar que la actividad esté documentada y que se realice de acuerdo con los lineamientos de las BPM contenidas en este documento.

8.6. ENVIO

El medicamento en investigación deberá permanecer bajo el control del patrocinador/OIC hasta la finalización de un proceso que ocurre en dos pasos:

- Certificación de liberación de Lote por la Persona Calificada; y
- Liberación por el patrocinador/OIC.

Ambos pasos se deben registrar y conservar los registros en el archivo correspondiente del ensayo por o en el nombre del patrocinador/OIC.

8.7. MUESTRAS DE RETENCIÓN O CONTRAMUESTRAS

Se guardarán muestras suficientes de cada lote de productos formulados a granel y de los principales componentes del envasado utilizados para cada producto terminado durante al menos dos años a partir de la fecha de conclusión o de interrupción oficial del último ensayo clínico en el que se utilizó el lote. De ambas fechas, se escogerá aquella que determine el periodo más largo.

Los registros de fabricación de lotes deben conservarse al menos hasta 5 años después de la conclusión o interrupción oficial del último ensayo clínico en el que se utilizó el lote.

8.8. RECLAMOS

En el caso de los medicamentos en investigación, los fabricantes, en colaboración con el patrocinador/OIC del ensayo, implantarán un sistema de registro y examen de los reclamos, así como un sistema eficaz de retiro y permanente de medicamentos en investigación que hayan entrado en el





de distribución. El fabricante registrará y examinará toda reclamación relativa a deficiencias e informará a la autoridad competente y al patrocinador de cualquier deficiencia que pudiera provocar el retiro de un medicamento o restricciones anormales del suministro.

En el caso de los medicamentos en investigación, se identificarán todos los centros de ensayo y, siempre que sea posible, se indicará también el país de destino.

9.- RETIROS

El Patrocinador, en coordinación con el fabricante o importador, si es diferente, debe disponer de procedimientos que permitan recuperar los medicamentos en investigación y documentar dicha acción. El investigador deben tener presente sus obligaciones en el procedimiento de retiro.

El patrocinador implementará un procedimiento para que puedan identificarse con rapidez los productos enmascarados y garantizará que la identidad del producto enmascarado sólo se revele en caso necesario.

El Patrocinador debe asegurarse de que el proveedor de un producto de comparación u otra medicación, que vaya a usarse en el ensayo clínico, dispone de un sistema que permita comunicar al patrocinador, la necesidad del retiro del producto suministrado.

10.- DEVOLUCIONES

Los medicamentos en investigación deben devolverse en condiciones aceptables y definidas por el Patrocinador, especificadas en procedimientos escritos y aprobadas por el personal autorizado.

Los medicamentos en investigación devueltos deben identificarse claramente y conservarse en una zona dedicada, adecuadamente controlada. Debe conservarse un inventario documentado de los medicamentos devueltos.

11.- DESTRUCCIÓN

El patrocinador o a quien éste delegue funciones (OIC) es el responsable de la destrucción de los medicamentos en investigación no utilizados y/o devueltos. Por tanto, los medicamentos en investigación deben destruirse solo con la autorización previa, por escrito, del patrocinador/OIC en establecimientos autorizados para ello por la autoridad correspondiente y cumpliendo los demás requerimientos regulatorios del caso.

Para cada centro y período de ensayo, el patrocinador o en quien éste delegue, debe llevar un registro y verificar que se correspondan las cantidades de productos entregadas, utilizadas y recuperadas. Sólo se destruirán los medicamentos en investigación no utilizados en un determinado centro y período, cuando se haya investigado, estudiado, explicado convenientemente y aceptado cualquier objeción. Se debe llevar un registro de las operaciones





destrucción, de tal manera que puedan justificarse. El registro quedará en poder del patrocinador /OIC y de las autoridades correspondientes.

Cuando se realice la destrucción de los medicamentos en investigación, se dará al patrocinador un certificado emitido por una empresa especializada en destrucción de productos farmacéuticos autorizada por la autoridad competente con la fecha de destrucción o recibo de dicha acción. En estos documentos deben quedar claramente identificados, para permitir la trazabilidad, hasta los números de lotes y/o los números de los pacientes implicados, así como las cantidades reales destruidas. Asimismo, se deberá cumplir con todos los requerimientos regulatorios del caso, incluyendo las autorizaciones y/o notificaciones a la autoridad correspondiente.

Referencias:

Guide to Good Manufacturing practice for medicinal product, Part II, Pharmaceutical Inspection Convention (PIC/S).

