



Facultad de Farmacia

Carrera de Química y Farmacia

**REQUISITOS PARA LA RECERTIFICACIÓN
POR TRASLADO DE CENTRO DE
ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA *IN VITRO***

Internado para optar al Título de Químico Farmacéutico

Francisco Eduardo Paredes Venegas

**Director de Internado: QF. Patricia Carreño G.
Co-director de Internado: QF. Ruth Sanzana S.**

Valparaíso

2014

Agradecimientos

A mis padres Rosana Venegas y Miguel Salazar por estar siempre conmigo, entregándome cariño, tranquilidad, confianza y con su esfuerzo darme la oportunidad de crecer como persona y profesional.

A mi novia Pilar Valencia, por estar a mi lado en toda mi etapa de carrera profesional, apoyándome con todo su amor y haciendo mi vida más feliz compartiendo conmigo este logro.

A mi familia por su apoyo en esta etapa, en especial a mis tíos Orlando e Irma por recibirme en su hogar durante mi internado y hacerme sentir como su hijo.

A mi Profesora Patricia Carreño por tener tanta paciencia conmigo y siempre tener la mejor disposición para realizar este trabajo.

A mis guías María Isabel Oyarzun y Ruth Sanzana por recibirme de la mejor manera en el Laboratorio, teniendo la mejor disposición para enseñarme y desarrollarme como profesional.

A mis compañeros del Departamento de Desarrollo Analítico y Galénico de Laboratorio Chile: Luciano, David, Sebastián, Arianne, Cristian, Pabla, Evelyn, Anita, Susana, Marcela, Sergio, Ana, Manuel, Hugo, Yaneth, por los maravillosos momentos que vivimos juntos en el laboratorio.

A mis grandes amigos: Emilio, Carla, Alejandra, Patricia, Cristian, Alejandra, Daniel, agradecerles por compartir conmigo alegrías, penas y triunfos, los quiero mucho.

A mis compañeros de Universidad: Miguel, Alexander, Enrique, Felipe, Luis, Paulina, Matías, por todos las alegrías que compartimos, noches de estudios, fiestas, etc, gracias por todo.

A los profesores y funcionarios de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso por ser un gran apoyo en mi desarrollo como profesional y persona.

INDICE

1- INTRODUCCION	1
2- OBJETIVOS	7
2.1 Objetivo General	7
2.2 Objetivos Específicos	7
3- METODOLOGIA	8
3.1 Productos químicos y reactivos	9
3.2 Equipamiento	9
3.3 Condiciones espectrofotométricas	10
3.4 Preparación medio de disolución	10
3.5 Preparación estándar	11
3.6 Preparación muestras	11
3.7 Software	11

4- RESULTADOS Y DISCUSION	12
4.1 Análisis legislación mundial y chilena	12
4.2 Requerimientos de centros de estudios de bioexención	13
4.3 Calificación de equipos disolutores	14
4.4 Actualización y creación de POEs	17
4.5 Capacitación personal	18
5- CONCLUSION	19
6- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	20
7- ANEXOS	

RESUMEN

Los estudios de bioequivalencia *in vitro* o de bioexención son una alternativa a los estudios *in vivo* y consisten en la demostración de equivalencia terapéutica, por medio de un estudio *in vitro*, entre 2 productos farmacéuticos denominados prueba y referencia. En base al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico algunos productos pueden postular a bioexención.

El objetivo de este trabajo fue actualizar toda la documentación necesaria, y cumplir los requerimientos señalados por el Instituto de Salud Pública de Chile para trasladar el centro de estudios de bioexención, actualmente en el Departamento de Control de Calidad, al Departamento de Desarrollo Analítico y Galénico de Laboratorio Chile.

Para ello, se analizó la normativa tanto nacional como internacional sobre equivalencia terapéutica y estudios de bioexención, se elaboró la documentación faltante. Además, se realizó la calificación de desempeño de los equipos de disolución, se capacitó al personal de este centro y se optimizaron las nuevas instalaciones.

Como resultado de este trabajo, el centro de estudios de bioexención del Departamento de Desarrollo Analítico y Galénico, reúne los requerimientos exigidos por el Instituto de Salud Pública de Chile para la realización de estudios de bioexención.

De esta forma el centro de estudios de bioexención, ubicado en el Departamento de Desarrollo Analítico y Galénico, podrá postular a la obtención de la autorización de funcionamiento, por parte de la autoridad sanitaria.

SUMMARY

In vitro bioequivalence studies are an alternative to in vivo testing and they show therapeutic equivalence, through an in vitro study between a pharmaceuticals products called test and innovator drug product called reference. Base on the Biopharmaceutical Classification System, some products can apply to biowaver.

The aim of this study was at updating all the necessary documentation and fulfilling the requirements established by the Instituto de Salud Pública de Chile to transfer from the biowaiver studies center, currently in the Quality Control Department, to the Analytical Development and Galenic Department of Laboratorio Chile.

National and international regulations on therapeutic equivalence and biowaiver studies were analyzed, remaining documents were developed. Moreover, dissolution equipment performance qualification was done, personnel of this center trained and the new facilities optimized.

As result of this work the Analytical and Galenic Department fulfill the requirements required by the Instituto de Salud Pública de Chile for biowaiver studies.

Therefore, the biowaivers studies center, located in the Analytical and Galenic Department, will be able to apply for obtaining the operating authorization from the regulatory authority.

ABREVIATURAS

- OMS: Organización Mundial de la Salud
- FDA: Food Drug Administration
- MINSAL: Ministerio de Salud
- ISP: Instituto de Salud Pública
- FFSO-LI: Forma Farmacéutica Solida de Liberación Inmediata
- PA: Principio Activo
- SCB: Sistema de Clasificación Biofarmacéutico
- ANAMED: Agencia Nacional de Medicamentos
- GES: Garantías Explícitas de Salud
- OPA: Oferta Pública de Adquisición
- USP: United States Pharmacopeia
- PQ: Performance Qualification
- POEs: Procedimientos Operativos Estándar
- OPS: Organización Panamericana de Salud
- GMP: Good Manufacturing Practices
- BPL: Buenas Prácticas de Laboratorio
- B.T.C: Base Tal Cual
- CV (%): Coeficiente de Variación

1- INTRODUCCION

En el mundo el acceso a los medicamentos se ha convertido en un problema que afecta a millones de personas ya sea por su alto costo, la falta de profesionales que los prescriban, lugares adecuados para su dispensación o el acceso de estos mismos (OMS, 2002). Uno de los factores predominantes en este ámbito es el costo y ante tal situación la población busca alternativas que ofrezcan los mejores beneficios de manera más asequible a su realidad económica, es dentro de este marco que aparece el medicamento genérico.

Medicamento genérico, estudios de bioequivalencia terapéutica y sistema de clasificación biofarmacéutico.

Medicamento genérico está definido como un producto farmacéutico multifuente destinado a ser intercambiable con el producto de referencia. Por lo general, éste se fabrica sin una licencia de la empresa innovadora y se comercializa después de la expiración de la patente u otros derechos de exclusividad (WHO, 2006). Para que un medicamento genérico pueda ser intercambiable con el producto comparador, este debe ser equivalente farmacéutico y demostrar equivalencia terapéutica (MINSAL, 2004). En Chile, la Política Nacional de Medicamentos publicada el 2004 señala que los medicamentos deben cumplir con requisitos de calidad, eficacia, seguridad y equivalencia terapéutica, cuando corresponda, para asegurarla intercambiabilidad, a fin de que el Estado pueda garantizar el acceso y disponibilidad a medicamentos eficaces y seguros a la población (ISP, 2007a).

En Chile el 2005 se publicó la norma que define los criterios destinados para establecer equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos ya sea a través de estudios de biodisponibilidad comparativa, estudios farmacodinámicos o clínicos comparativos, todos estos realizados *in vivo* (ISP, 2005d). Sin embargo el avance y desarrollo creciente en el área de biofarmacia permite que ciertos principios activos puedan optar a equivalencia terapéutica mediante estudios *in vitro* o bioexención, esto implica demostrar equivalencia terapéutica mediante estudios comparativos de perfiles de disolución con el medicamento innovador.

Para que un medicamento opte a equivalencia terapéutica por medio de estudios *in vitro* o bioexención debe cumplir las siguientes características: ser formas farmacéuticas solidas de liberación inmediata (FFSO-LI), tener administración vía oral y que los principios activos (PA) que contengan cumplan con las características del sistema de clasificación biofarmacéutico (SBC). El SBC que fue propuesto por el Dr. Gordon Amidon y col. en 1995, corresponde a una clasificación en base a la solubilidad de los PA a diferentes pHs y la permeabilidad intestinal (Amidon y col., 1995).

Clase	Solubilidad	Permeabilidad
I	Alta	Alta
II	Baja	Alta
III	Alta	Baja
IV	Baja	Baja

Tabla I. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (Amidon y col, 1995).

Un estudio de bioexención se presenta como una alternativa a un estudio de bioequivalencia *in vivo* y posee diversas ventajas tales como menor variabilidad, facilidad de control y mayor probabilidad de encontrar diferencias entre dos productos farmacéuticos; además, no utiliza voluntarios para el estudio, lo que evita la aparición de reacciones adversas y toxicidad del medicamento, por otra parte es un método más rápido y económico (Saavedra y col., 2011).

Guías técnicas y exigencias de bioequivalencia en Chile.

En el 2007 el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), publica las guías técnicas, formularios y cronogramas para exigir bioequivalencia a productos similares. Esto constituyó un gran avance para establecer las pautas y requerimientos para la presentación de los resultados de los estudios de bioequivalencia por parte de la industria farmacéutica. En la actualidad se encuentran aprobados 12 centros para realizar estudios *in vitro* para optar a bioexención, de ellos la mayoría pertenece a laboratorios farmacéuticos (anexo 1). Para establecer un centro de estudios de bioequivalencia *in vitro* se debe cumplir con una serie de requisitos exigidos por el ISP los que figuran en la guía técnica G-BIOF 02, formulario F-BIOF 04 y acta de inspección I-BIOF 02 (ISP, 2007a, b y c). Dentro de la guía técnica G-BIOF 02 se recomienda que los estudios de bioexención se realicen en el área de investigación y desarrollo del laboratorio.

El Ministerio de Salud (MINSAL), en conjunto con el ISP, desde el 2008 ha publicado una serie de decretos donde se especifican los principios activos que deben demostrar equivalencia terapéutica. Las últimas exigencias relacionadas con equivalencia terapéutica corresponden a los decretos 864 y 981, que estipulan como fecha límite de presentación de resultados para Abril del 2014 y Diciembre del 2013 respectivamente. El primero hace referencia a un listado de principios activos de anteriores resoluciones que no tenían cronograma de exigencia; por otra parte el segundo decreto corresponde a una propuesta de la Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) para aumentar la cobertura de principios activos incorporados en formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata (100 principios activos). Laboratorio Chile cuenta con 66 productos farmacéuticos que se encuentran en éste listado.

Los criterios que estableció el Ministerio de Salud en conjunto con el ISP para la selección de los nuevos principios activos para demostrar equivalencia terapéutica fueron: uso, riesgo sanitario, inclusión en programas de salud (Garantías Explícitas de Salud, GES), gasto en el sector público, disponibilidad del producto comparador en el mercado nacional, disponibilidad de alternativas equivalentes al producto comparador y mayor énfasis a medicamentos accesibles en farmacias privadas (ISP, 2012e).

Procedimientos operativos estándar y calificación de equipos.

Todo centro de bioexención debe contar con instalaciones adecuadas, procedimientos operativos, equipos calificados y personal capacitado. Los procedimientos operativos estándar (POEs) son documentos necesarios para la ejecución de una correcta actividad. En general se puede decir que un procedimiento establece cómo se debe ejecutar una actividad en el sentido amplio: qué se debe hacer, cuándo, cómo, dónde se hará, y quién debe hacerlo (OPS, 2009).

Otro punto importante a mencionar es la performance qualification (PQ) o calificación de desempeño de equipos de disolución. La calificación de un equipo consiste en una serie de verificaciones y ensayos que se efectúan para asegurar que cumple con las especificaciones de diseño, instalación y operación, y que las operaciones serán confiables y estarán, por un período de tiempo estipulado, dentro de los límites de operación especificados. El PQ evalúa el funcionamiento adecuado del equipo, conforme a los parámetros requeridos por el laboratorio. La calificación de la operatividad de un equipo se realiza a su recepción, tras la calificación satisfactoria de la instalación y funcionamiento y antes de su puesta en servicio. También es un requisito realizarla periódicamente, con la frecuencia estipulada, para evaluar el desempeño del equipo a través del tiempo (OPS, 2009).

Historia de Laboratorio Chile.

Laboratorio Chile fue fundado en 1896 y pasó a ser una empresa estatal entre las décadas de los 40 y 80 con la misión social de proveer medicamentos de alta calidad a bajo costo y posteriormente se privatizó en 1989. A inicios de los 90 lanza productos de marca, durante esta época crea una filial de distribución en Perú y adquiere dos laboratorios en Argentina. A comienzos del 2000 la Planta Maipú se convierte en la primera planta en Chile en recibir certificación GMP otorgada por el ISP. Posteriormente, a mediados del 2001 Laboratorio Chile fue adquirido por IVAX Corporation (EE.UU.) a través de una OPA y es así como en enero del 2006 Teva Pharmaceuticals concreta la adquisición de Ivax, entonces Laboratorio Chile se convierte en miembro de Teva Group.

Laboratorio Chile elabora y distribuye un portafolio diversificado de productos farmacéuticos en su planta de producción establecida en la Región Metropolitana que tienen una alta calidad y cuenta con certificación GMP. Además, esta empresa es líder en la industria farmacéutica chilena, constituyéndose en el segmento de marcas, también es el mayor productor de genéricos del país y mantiene el primer lugar en el ranking de recetas médicas. En total, 1 de cada 4 unidades vendidas en farmacia es un producto de Laboratorio Chile.

Este laboratorio líder en el mercado institucional, exporta sus productos a 13 países en Latinoamérica constituye el principal exportador del país y representa cerca de 20% de las exportaciones de la industria farmacéutica. Laboratorio Chile cuenta desde el 2008 con un centro de estudios de bioequivalencia *in vitro* aprobado por el ISP que depende del Departamento Externo de Control de Calidad. Se proyecta el traslado de este centro biofarmacéutico a las dependencias del Departamento de Desarrollo Analítico donde será habilitado y puesto en funcionamiento. Para concretar el traslado efectivo del centro y la posterior aprobación de la autoridad sanitaria se hace necesario revisar que las instalaciones y la documentación cumplan con la regulación vigente, así como que

el personal que se desempeñe en el centro cuente con la capacitación necesaria sobre la documentación y normas que aplican a un centro de bioequivalencia *in vitro* para determinar equivalencia terapéutica.

2- OBJETIVOS

2.1 Objetivo General.

- Reunir los antecedentes para gestionar el traslado y lograr la autorización de funcionamiento del centro de estudios de bioequivalencia *in vitro* en el Departamento de Desarrollo Analítico y Galénico de Laboratorio Chile.

2.2 Objetivos Específicos.

- Analizar la reglamentación internacional y nacional sobre estudios de bioequivalencia *in vitro* y bioexención.
- Coordinar que el espacio físico e instalaciones del centro de estudios de bioequivalencia *in vitro*, cumpla con los requerimientos de la guía técnica G-BIOF 02, 2007.
- Calificar los equipos de disolución que serán utilizados en estudios de perfiles de disolución.
- Actualizar los procedimientos operativos estándar y elaborar aquellos procedimientos faltantes para el correcto funcionamiento de un centro de estudios de bioequivalencia *in vitro* según los requerimientos del formulario F-BIOF 04, 2007 y capacitar al personal que cumple labores en el centro biofarmacéutico en los procedimientos elaborados y actualizados.

3- MATERIALES Y MÉTODOS

Los materiales y métodos utilizados en el desarrollo de este trabajo se definieron tomando como base a la guía técnica “G-BIOF 02”, el formulario “F-BIOF 04”, el acta “I-BIOF 02” y la USP 36, sección 71, 2013. Todos los documentos anteriormente enunciados excepto la USP fueron obtenidos del sitio web del Instituto de Salud Pública de Chile.

Los procedimientos operativos estándar (POEs) creados y/o actualizados que aplicarán al centro biofarmacéutico fueron analizados para verificar si cumplían con la normativa vigente. En cuanto a los POEs creados, se utilizó un formato establecido por Laboratorio Chile (anexo 3), además como referencia documentos de otros sitio de TEVA Pharmaceutical Industries Ltd., y la USP 36, 2013.

Una vez aprobados los POEs desarrollados como documentos oficiales se procedió a capacitar al personal que ejercerá funciones en el centro biofarmacéutico de estudios *in-vitro*. En las capacitaciones se realizó una lectura y presentación completa de cada procedimiento a todo el personal y finalmente los empleados fueron evaluados a través de una prueba escrita.

En relación a la calificación de desempeño (PQ) de los equipos de disolución, se utilizó el protocolo interno llamado “calificación (PQ) de equipos de disolución”, basado en las recomendaciones de la USP 36, 2013 sección 711 que establece los requerimientos para las pruebas de disolución y así demostrar que los equipos de disolución se desempeñan de acuerdo a las especificaciones de la USP. Además la USP nos entrega los criterios de aceptación (anexo 4) que poseen los comprimidos calibradores de Prednisona tanto para calificación en etapa 1 como en etapa 2, los resultados deberán cumplir estos criterios para aprobar la calificación de desempeño.

3.1 Productos Químicos y Reactivos.

Para la calificación de los equipos de disolución Hanson Research SR8 PLUS (Hanson Research Corporation, Chatsworth, California, USA), se empleó como estándar primario Prednisona USP de pureza 99,5 % B.T.C. El agua utilizada, tanto para diluir los estándares primarios así como la usada en los vasos de los equipos de disolución fue obtenida mediante un sistema de purificación MilliQ (Millipore, Milford, MA, USA). Finalmente, se emplearon comprimidos calibradores de Prednisona USP 10 mg (Lote Q1L136).

3.2 Equipamiento.

Las calificaciones de desempeño (PQ) se realizaron a los equipos de disolución. Un equipo de disolución posee vasos USP autocentrantes con tapa, bomba de aire resistente, elección de canastillos, paletas o ambos, baño de agua moldeado, bomba de aire resistente y CPU con microprocesador avanzado. En cada calificación se utilizó el Aparato USP I (canastillo) y el Aparato USP II (paleta), a 50 rpm (método recomendado por la USP 36, sección 711), a $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (baño de circulación de agua) y empleando un volumen de 500 mL como medio de disolución (agua ultrapura filtrada, desgasificada y llevada a temperatura). A los 30 min se tomó una alícuota de cada vaso de 10 mL usando una jeringa de vidrio y un filtro PVDF 0,45 μm . El tiempo de extensión de la toma de muestra fue de 10 s por cada vaso (8 vasos). Cada muestra se depositó en un tubo de ensayo para luego ser leídas en el espectrofotómetro.

La cuantificación de las muestras se realizó en un espectrofotómetro de doble haz modelo Varian Cary 50, con corrección de referencia, monocromador Czerny-Turner de 0,25 m de distancia focal. Este equipo posee un rango de longitud de onda de 190 a 1.100 nm, ancho de banda espectral fija $<1,5$ nm, lámpara de Xe pulsante, con cobertura de todo el rango de longitudes de onda, y larga duración,

detector dual de diodos de Si, todos los elementos ópticos recubiertos de cuarzo, velocidad de barrido de hasta 24.000 nm/min, hasta 80 puntos/s. Además cuenta con una fase de no medida que garantiza la reproducibilidad de los espectros tomados a distintas velocidades de barrido, permite el trabajo con el compartimento de muestra abierto, ya que la luz ambiental no afecta a la medida, controlado por un computador personal, bajo entorno Windows 2000, XP®. Las masadas de los estándares primarios se realizó en una micro-balanza modelo XP-26, marca Mettler Toledo, masada mínima de 2,1 mg, capacidad máxima de 22 g, sensibilidad 0,001 mg (los valores enunciados de masada mínima, masada máxima y sensibilidad son los entregados por el proveedor del producto). Los medios de disolución y los estándares fueron desgasificados utilizando un sonicador. Todos los equipos de disolución cuentan con su calificación de instalación (IQ).

3.3 Condiciones espectrofotométricas.

Para la cuantificación de las muestras se utilizó una celda de cuarzo de 1 cm de ancho a una longitud de onda de 242 nm. Esta longitud se determinó como máximo de absorción haciendo un barrido espectral, además el certificado USP de los comprimidos calibradores de Prednisona 10 mg indicaba usar esa longitud de onda.

3.4 Preparación medio de disolución.

La preparación del medio de disolución correspondiente a agua ultrapura se llevó a cabo en un recipiente de 6 L donde se desgasificó y se llevó a $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

3.5 Preparación estándares

Las soluciones estándar de Prednisona se prepararon a una concentración de 0,02 mg/mL, para ello se pesaron 5 mg de Prednisona en una micro-balanza analítica Mettler Toledo modelo XP-26, luego se diluyó en el medio de disolución en un matraz de 10 mL ámbar con agua HPLC (0,5 mg/mL). A partir de la solución de concentración 0,5 mg/mL se tomó una alícuota de 4 mL y se llevó a un matraz aforado ámbar de 100 mL aforando con el medio de disolución utilizado en la calificación, obteniéndose finalmente una solución de Prednisona de concentración 0,02 mg/mL. La solución estándar se preparó por duplicado y finalmente se leyó a 242 nm, la preparación de los estándares se realizó bajo condiciones de temperatura controlada.

3.6 Preparación muestras.

A los 30 min de iniciada la prueba de disolución se tomaron 10 mL de muestra de cada vaso del equipo con una jeringa de vidrio que contaba con un filtro PVDF de 0,45 μ m. Una vez filtrada esta muestra fue depositada en un tubo de ensayo debidamente rotulado y se leyó en un espectrofotómetro a 242 nm.

3.7 Software.

Para cuantificar las muestras se utilizó el software del espectrofotómetro (Varyan concentration1.0) y así se obtuvo la cantidad disuelta de Prednisona en porcentaje. También se empleó una herramienta online disponible en la página web de la USP, llamada cálculo de verificación de calificación de funcionamiento, en donde se ingresaron los resultados de las lecturas de las muestras de Prednisona que fueron leídas en el espectrofotómetro para verificar si el equipo podía obtener la calificación de desempeño (PQ) cumpliendo los parámetros estipulados para el lote de muestras de Prednisona USP, Lote Q1L136.

4- RESULTADOS Y DISCUSION

4.1 Análisis Legislación Mundial y Chilena

Se revisó la legislación internacional y chilena sobre estudios de bioequivalencia y centros que realizan este tipo de estudios, encontrándose que la guía técnica G-BIOF 02 “Bioexención de los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales” entrega las exigencias y recomendaciones para la realización de estudios de bioexención y los requerimientos que deben poseer los centros que realizan este tipo de ensayos. Esta guía técnica se basó en normativas publicadas por organismos internacionales como la FDA (Food Drug Administration, USA) y sugerencias de la OMS (Organización Mundial de la Salud). Si bien se ha legislado respecto a este tema, en Chile existe una gran desinformación por parte de la población y los profesionales de la salud sobre la importancia que tienen este tipo de estudios.

Nuestro país se encuentra en implementación y aplicación de una política de medicamentos bioequivalentes, que consiste en exigir, por parte del ISP a los distintos laboratorios farmacéuticos nacionales, la obligatoriedad de estudios de bioequivalencia para productos que contengan pa en los listados establecidos por decretos, de no ser así se exponen a sumarios sanitarios y finalmente a una multa. A su vez, el ISP propone la posibilidad de realización de estudios de bioexención de ciertos medicamentos que cumplan con los requisitos y así eximirse de realizar estudios de bioequivalencia *in vivo*, presentando los estudios *in vitro*. Estos estudios poseen diversas ventajas a diferencia de los estudios *in vivo* como: la no necesidad de usar pacientes eliminando así la exposición innecesaria a fármacos y el potencial riesgo que esto conlleva, la baja variabilidad que presenta en sus ensayos lo que lo hace idóneo para asegurar la equivalencia terapéutica bajo ciertas condiciones establecidas y finalmente es más bajo en cuanto a costo y

tiempo. La desventaja es que no todos los medicamentos son sometidos a correlación *in vitro/in vivo* y existe una gran cantidad de ellos muy eficaces que solo pueden demostrar equivalencia terapéutica por medio de estudios *in vivo* (Chilukuri y col. 2007).

En Chile la adquisición de medicamentos de calidad, eficaces, seguros y el alto gasto por parte de la población en terapias crónicas sigue siendo un problema de salud pública, lo cual hace indispensable seguir contando con medicamentos genéricos bioequivalentes debido a su menor precio en la mayoría de los casos en comparación con el medicamento innovador, haciendo más asequible la adquisición de estos por parte de la población de escasos recursos y sistemas públicos de abastecimiento (Carvajal, 2009).

4.2 Requerimientos de centros de estudios de bioexención

Nuestro país desde hace algunos años está produciendo avances con respecto a equivalencia terapéutica, incluso se introdujeron modificaciones al Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos para avanzar sobre este tema, las autoridades de salud en conjunto que con el ISP publicaron los requerimientos en normas que definen los criterios para establecer equivalencia terapéutica además de las listas de los principios activos contenidos en productos farmacéuticos a los cuales se les debía exigir bioequivalencia *in-vivo* o estudios *in vitro* (bioexención). A su vez el ISP publicó diversas guías técnicas G-BIOF 02, I-BIOF 02 y F-BIOF 04 en el 2007 las que lograron un gran avance respecto a los requerimientos, presentación de resultados y autorización de centros de estudios de equivalencia terapéutica *in-vitro*.

Las instalaciones y equipamiento que debe poseer un centro de estudios de bioexención o de equivalencia terapéutica *in vitro* señaladas por la guía técnica G-BIOF 02, estipula claramente que los espacios físicos donde operará el centro

deben ser adecuados y optimizados para el correcto funcionamiento del centro de equivalencia terapéutica, además de trabajar según las buenas prácticas de laboratorio (BPL) para asegurar la calidad del trabajo, la estabilidad de las muestras y la seguridad de los operarios que cumplirán funciones en dicho centro. Otro punto importante es que los equipos deben contar con su calificación de instalación y de funcionamiento al día, esto tiene un costo asociado dependiendo de cada equipo y las condiciones en que se encuentre.

La implementación de un centro de bioequivalencia *in vitro* es un gran apoyo para la salud pública de nuestro país para establecer la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos similares que están a disposición de la población. Laboratorio Chile cuenta con un centro de bioequivalencia *in vitro* certificado por el ISP en el Departamento de Control de Calidad por lo tanto se dispone en su gran mayoría con la documentación requerida.

4.3 Calificación de equipos disolutores.

La calificación de equipos disolutores es punto importante a la hora de entregar resultados confiables y además de ser un requerimiento fundamental por parte del ISP en cuanto a equipamiento se refiere, presentó resultados positivos en todos los equipos disolutores sometidos a la calificación, siendo solo un equipo al que se tuvo que repetir la calificación ya que no aprobó en su primera instancia la calificación. En total se calificaron 5 equipos disolutores Hanson Research SR8 PLUS.

En la tabla I se muestra la cuantificación (%) de las muestras de cada equipo disolutor debidamente identificado (anexo 5), se detallan los rangos de cantidad disuelta a los 30 min de los comprimidos de Prednisona 10 mg medido en cada vaso del equipo de disolución. Además, se detallan todos los valores de los equipos disolutores utilizando el aparato 1 (canastillos) y el aparato 2 (paletas).

Las lecturas del equipo 6 corresponde al mismo equipo disolutor 5 pero utilizando el muestreador automático, que posee este equipo y por lo tanto se calificó tanto con muestreo manual y automático.

Tabla I

Rango de cantidad disuelta (%) de Prednisona 10 mg Lote Q1L136 para aparatos 1 y 2 en los equipos disolutores Hanson Research.

Equipos	Canastillos	Paletas
	Cantidad disuelta (%)	Cantidad disuelta (%)
1	63-77	31-33
2	61-73	29-32
3	64-72	31-38
4	64-71	28-31
5	64-74	30-33
6	63-78	28-32
Especificación	58-72	27-36

En la Tabla II se presentan los resultados de los disolutores según los criterios de calificación del certificado USP de los comprimidos de Prednisona 10 mg Lote Q1L136, cada resultado se obtuvo utilizando la herramienta electrónica de la página web de la USP llamada cálculo de verificación de calificación de desempeño.

Cada tabla indica identificación del equipo disolutor, media geométrica (%), CV (%) y los criterios de aceptación que debe cumplir un equipo disolutor. Cada etapa posee límites específicos tanto de media geométrica (GM) y coeficiente de variación (%) según lo indicado por el certificado USP de los comprimidos desintegrantes de Prednisona 10 mg Lote Q1L136 que debe cumplir cada equipo tanto para canastillos (aparato 1) como paletas (aparato 2), si el equipo no cumple la calificación en etapa 1 se realiza la prueba de calificación nuevamente pero con los límites estipulados en la etapa 2.

Tabla II**Calificación de desempeño Etapa 1.**

Equipos	Canastillos		Paletas	
	GM (media geométrica, %)	CV (%)	GM (media geométrica, %)	CV (%)
1	71	7,8	32	3,4
2	67	6,3	30	3,3
3	68	3,2	33	6,5
4	67	3,1	30	3,2
5	69	5,4	31	3,0
6	69	6,0	30	4,2
Especificación GM (%)	58-72		27-36	
Especificación CV (%)	9,3		5,0	

Como se observa en la Tabla II, el equipo disolutor 3 no cumple la calificación en el caso del aparato 2 (paleta), ya que supera el límite estipulado por el certificado USP en cuanto al CV (%) por lo tanto la prueba se debió realizar nuevamente.

A continuación en la Tabla III se presentan los porcentajes de disolución de la segunda calificación del equipo disolutor (anexo 6) que no cumplió en la primera etapa y los resultados obtenidos utilizando la herramienta web para cálculo de desempeño de la USP. Para el cálculo de la media geométrica y el CV (%) en estos casos se utilizan todos los datos obtenidos tanto los de etapa 1 y los de la etapa 2.

Tabla III

Cantidad disuelta de Prednisona 10 mg Lote Q1L136 aparato 2 (paleta) etapa 2 y resultado de calificación de desempeño.

Equipos	Paletas		
	Cantidad disuelta (%)	GM (media geométrica %)	CV (%)
3	30-34	32	5,4
Especificación GM (%)	26-38		
Especificación CV (%)	6,3		

4.4 Actualización y creación de POEs

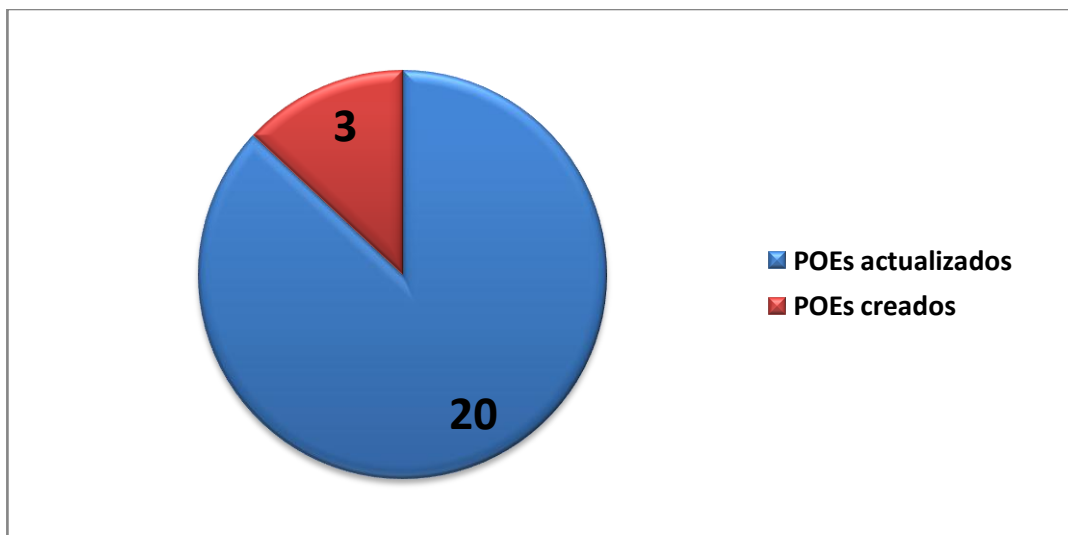
La creación de POEs e implementación del espacio físico donde funcionará el centro de equivalencia terapéutica fueron extraídas de la Guía Técnica G-BIOF 02 (ISP, 2007a), el formulario F-BIOF 04 (ISP, 2007b), el acta de inspección I-BIOF 02 (ISP, 2007c) y documentos solicitados a otros sitios de TEVA Pharmaceutical Industries Ltd, esto fue de gran importancia ya que esta documentación fue creada sobre la base de las recomendaciones que realizan organismos internacionales como la OMS y la FDA sobre estudios de equivalencia terapéutica y centros de bioequivalencia.

Actualmente, Laboratorio Chile cuenta con un centro de estudios de bioequivalencia *in vitro* ubicado en el Departamento de Control de Calidad y por tanto los documentos requeridos por el ISP, en su gran mayoría, se encuentran disponibles.

En base a lo anterior se actualizó y/o creó toda la documentación (grafico 1) exigida por el ISP para la implementación de un centro de estudios de bioequivalencia *in-vitro*, además de adecuar el nuevo espacio físico donde operará el centro, mantener los equipos disolutores con sus respectivas calificación de desempeño y mantener al personal que cumplirá funciones en el centro de

estudios de equivalencia terapéutica *in vitro* capacitados sobre cada POEs que corresponda. Todo lo anterior es fundamental para así cumplir con lo exigido por el ISP y en un futuro certificar la nueva ubicación del centro, además de asegurar la entrega de resultados confiables y de calidad.

Grafico 1. Cantidad de POEs que aplicarán al centro biofarmacéutico.



4.5 Capacitación Personal.

Finalmente todo el personal que operará en el centro biofarmacéutico fue capacitado acerca del uso de los POEs recientemente creados y a su vez rindieron y aprobaron un examen escrito que permitió certificar que el personal entendió a cabalidad lo enunciado por los procedimientos. La capacitación se completó en una semana y fueron capacitados 5 químicos farmacéuticos que cumplirán funciones en el centro biofarmacéutico.

5- CONCLUSION

Al finalizar este trabajo se concluye que:

- El centro de estudios de bioequivalencia *in vitro* del Departamento de Desarrollo Analítico y Galénico de Laboratorio Chile, reúne las condiciones, documentos y antecedentes exigidos por el ISP para la realización de estudios de bioexención, respecto a espacio físico, equipos calificados y personal debidamente capacitado.
- Este centro biofarmacéutico, que cuenta con equipamiento y personal altamente especializado, trabajará de acuerdo a las normas exigidas por el ISP, la USP y la OMS.
- Como tarea pendiente por parte de laboratorio Chile queda solicitar la visita inspectiva a la autoridad regulatoria nacional para autorizar el funcionamiento del centro de estudios de bioequivalencia *in vitro* instalado en el departamento de Desarrollo Analítico y Galénico.

6- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Organización Mundial de la Salud. Como Desarrollar y Aplicar una Política Farmacéutica Nacional. Organización Mundial de la Salud Ginebra; p. 1-11. 2002.
- World Health Organization. 2006. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Fortieth report. Annex 7: Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration to establish interchangeability. WHO Technical Report Series N° 937. Geneva: WHO.
- Ministerio de Salud. Política Nacional de Medicamentos en la Reforma de Salud. Abril del 2004 [Internet, acceso 11/Nov/13] Disponible en: http://www.ssr.v.cl/docs/farmacia/Politica_de_Medicamentos/Politica_Nacional_Medicamentos.pdf
- Instituto de Salud Pública. 2007a. Guía Técnica G-BIOF 02: Bioexención de los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales. Departamento de Control Nacional/Sub-departamento de Seguridad/ Sección Biofarmacia; p. 4-7,42.
- Instituto de Salud Pública. 2005d. Norma que define los criterios destinados a establecer equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile. Departamento de Control Nacional/ Sub-departamento de Seguridad/ Sección Biofarmacia.

- Amidon, G. L., H. Lennernäs, V. P. Shah, and J. R. Crison. 1995. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutics Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability. *Pharm Res*, 12 (3): 413-420.
- Saavedra I., Iturriaga V., Ávila L., Quiñones L. 2011. Estudios de Bioexención (in vitro) para establecer equivalencia de medicamentos. *Cuad Méd Soc Chile*; 51 (2): 66-79.
- Instituto de Salud Pública. 2007b. Formulario F-BIOF 04: Solicitud de autorización de centros Biofarmacéutico para realizar estudios in vitro para optar a una bioexención. Departamento de Control Nacional/ Sub-departamento de Seguridad/ Sección Biofarmacia; p. 1-6.
- Instituto de Salud Pública. 2007c. I-BIOF 02: Acta de visita de inspección para la autorización de centros que realizan estudios para demostrar equivalencia terapéutica. Departamento de Control Nacional/ Sub-departamento de Seguridad/ Sección Biofarmacia; p. 1-16.
- Instituto de Salud Pública. 2012e. Decretos 864 y 981: Productos afectos, plazos y requerimientos. Departamento Agencia Nacional de Medicamentos/Sub-Departamento de Biofarmacia y Bioequivalencia; p1-19.
- OPS. Organización Panamericana de la Salud. Curso de Gestión de Calidad y Buenas Prácticas de Laboratorio. Segunda Edición. Washington D.C. Estados Unidos de América. 2009.

- Carvajal Y. Patentes farmacéuticas y acuerdos comerciales. Cuad Méd Soc Chile; 49 (2): 111-122. 2009.
- Chilukuri D, Sunkara G, Young D. (2007). Pharmaceutical Product Development: In Vitro-In Vivo Correlation. New York: Informa Health Care; 5: p. 107-124, 6: p. 125-140.

7- ANEXOS

Anexo 1: Listado de centros autorizados por ISP para la realización de estudios in vitro para optar a la Bioexención.


1- Laboratorio Bagó de Chile S.A.
2- Laboratorios Andrómaco S.A.
3- Laboratorio Chile S.A.
4- Laboratorios Recalcine S.A.
5- Laboratorios Saval S.A.
6- Laboratorio Davis S.A.
7- Instituto Sanitas S.A.
8- Laboratorio Mintlab Co. S.A.
9- Laboratorios Garden House Farmacéutica LTDA.
10- Laboratorios BIOEQ
11- Laboratorios Medipharm
12- Laboratorios Euomed Chile S.A.

Fuente: Instituto de Salud Pública de Chile.

Anexo 2: Catálogo de documentos desarrollados y/o actualizados para el centro de estudios de bioexención.

Código	Nombre de documento
POEs -001	Transporte, recepción, almacenamiento de muestras y API
POEs -002	Identificación y preparación de muestras para Bioexención
POEs -003	Elaboración y modificación de protocolos de estudios
POEs -004	Lavado de material de vidrio
POEs -005	Uso, mantención y validación de los sistemas espectrofotométricos y/o cromatográficos
POEs -006	Uso, mantención y validación de equipos de disolución
POEs-007	Uso y mantención de peachímetros
POEs -008	Uso y mantención de balanzas
POEs-009	Uso y mantención del sistema de agua
POEs -010	Desarrollo y validación de metodología analítica
POEs -011	Corridas analíticas
POEs -012	Uso y mantención de pipetas
POEs -013	Eliminación de desechos
POEs -014	Establecimiento de los criterios para el reanálisis de muestras
POEs -015	Preparación de soluciones y patrones
POEs -016	Análisis cinético y estadístico de los datos obtenidos y elaboración de informes finales
POEs -017	Almacenamiento de la documentación completa de los estudios
POEs -018	Limpieza y preparación del área de trabajo
POEs -019	Uso y mantención de equipo de solubilidad
POEs -020	Calibración y certificación de funcionamiento de equipos
POEs -021	Manejo de reactivos
POEs -022	Seguridad en laboratorio de análisis
POEs -023	Manejo de contramuestras legales

Anexo 3: Formato de POS

 LABORATORIO CHILE S. A.	GERENCIA DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD	CODIGO: POS-XXX-XXX-XX
Status: Oficial	Título POEs	Status: Oficial
Elaborado por:	Aprobado por:	Oficializado por:

- La codificación de la portada corresponde al área a la que pertenece el procedimiento, una numeración de identificación y la versión vigente del procedimiento.
- Todo procedimiento presenta una hoja de control de cambio, identificándose el motivo y la fecha del cambio.

El cuerpo del procedimiento esta detallado de la siguiente manera:

- Índice
- Motivos de Cambio
- Objetivo
- Alcance
- Definiciones
- Responsabilidades
- Descripción de actividades
- Registros
- Referencias
- Anexos

Anexo 4: Criterios de aceptación para aparato 1 y 2 según certificado USP comprimidos de Prednisona 10 mg Lote Q1L136.

	Aparato 1 (canastillos)		Aparato 2 (paletas)	
	Etapa 1	Etapa 2	Etapa 1	Etapa 2
GM (media geométrica) inferior	58	55	27	26
GM (media geométrica) superior	72	75	36	38
CV (%)	9,3	12	5,0	6,3

Anexo 5: Cantidad disuelta (%) de Prednisona 10 mg Lote Q1L136, aparato 1 y 2 respectivamente, de equipos disolutores Hanson Research.

N° Equipo	Cantidad Disuelta por vaso (%)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Equipo 1	73,23	77,11	62,60	75,41	75,18	64,84	74,05	67,85
Equipo 2	65,27	61,09	69,98	72,72	70,53	71,52	63,80	65,14
Equipo 3	71,65	64,14	65,91	68,10	67,93	67,77	68,54	68,93
Equipo 4	67,39	67,95	64,41	71,34	66,05	66,51	68,25	65,44
Equipo 5	71,63	65,01	74,36	72,72	67,15	67,56	64,09	66,85
Equipo 6	68,14	67,67	77,79	69,77	70,78	62,92	67,22	67,32

N° Equipo	Cantidad Disuelta por vaso (%)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Equipo 1	32,48	29,73	33,26	30,87	31,78	32,35	31,58	31,28
Equipo 2	32,13	30,72	29,48	29,02	30,21	29,30	30,03	29,56
Equipo 3	33,03	31,52	34,56	37,55	31,85	31,17	32,81	30,90
Equipo 4	28,07	29,65	30,05	29,72	29,69	28,89	31,14	30,58
Equipo 5	29,79	32,13	31,35	31,02	32,78	32,26	31,67	30,97
Equipo 6	28,56	31,64	31,26	30,77	30,82	28,43	31,39	31,08

Anexo 6: Cantidad disuelta de Prednisona 10 mg Lote Q1L136 aparato 2 (paleta) etapa 2.

N° Equipo	Cantidad Disuelta por vaso (%)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Equipo 3	31,26	29,96	31,45	30,52	33,62	30,25	29,63	31,30