



INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DEPTO DE CONTROL NACIONAL/SUBDEPTO. DE SEGURIDAD/
SECCION DE BIOFARMACIA

FORMULARIO F-BIOF 05:

**SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO DE ESTUDIOS *IN VITRO* PARA
OPTAR A BIOEXENCIÓN DE ESTUDIO DE BE *IN VIVO* PARA DEMOSTRAR
EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA (EQT)**

Solicitud Nº BF /	Fecha:
Código arancelario	Nº Comprobante pago arancel:

PATROCINANTE:
TITULO DEL PROTOCOLO y Nº DE IDENTIFICACIÓN:
FECHAS (Fechas De Inicio y de Término del Estudio, según cronograma propuesto) :

0.1 ANTECEDENTES DEL SOLICITANTE			
Razón Social:		Rut:	
Carácter (laboratorio farmacéutico, representante de una empresa extranjera, otro, especificar):			
1.1 DOMICILIO LEGAL:			
Calle/Avenida		Nº:	
Región:		Comuna:	
Ciudad:		País:	
Código postal:	Teléfono:	FAX:	
E-mail:			

1.2 DIRECCIÓN TÉCNICA (Químico Farmacéutico Acreditado en Chile):		
Nombre:		
Especialidad:		
Postítulos y/o Grados Académicos:		
1.3 DIRECCIÓN MÉDICA (Médico Farmacólogo Acreditado en Chile):		
Nombre:		
Especialidad:		
Postítulos y/o Grados Académicos:		
1.4. REPRESENTANTE LEGAL O APODERADO (Persona que firma la solicitud)		
Nombre:		
Profesión:		
Documento Identidad (Tipo y N°) :		
02. ACTIVIDADES REALIZADAS (R) Y TERCERIZADAS (T)*		
ETAPA	R	T
Cinética comparativa de liberación-disolución		
Caracterización Biofarmacéutica del Principio Activo (Solubilidad)		
Caracterización Biofarmacéutica del Principio Activo (Permeabilidad) (Si corresponde)		

*Nota: Se contemplan las actividades que realiza el solicitante y las contratadas a terceros. Marque lo que corresponda. El solicitante deberá presentar toda la documentación legal (Convenios y autorizaciones correspondientes). Adicionalmente, cada etapa de Caracterización biofarmacéutica podrá tercerizarse total o parcialmente (por ejemplo Estudio de Polimorfismo).

0.3 IDENTIFICACIÓN DE LOS CENTROS AUTORIZADOS		
3.1 IDENTIFICACIÓN DEL CENTRO O LABORATORIO BIOFARMACÉUTICO DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO CINÉTICO DE LIBERACIÓN DISOLUCIÓN		
Nombre o razón social:		
Calle/ Avenida:	N°:	
Región:	Comuna:	
Ciudad:	País:	
Código postal:	Teléfono:	FAX:
Email:		
Jefe o coordinador del Centro:		

INVESTIGADOR RESPONSABLE		
Nombre		
Profesión:		
Especialidad y/o Grados Académicos:		
Teléfono:	FAX:	E-mail:
CO- INVESTIGADOR 1		
Nombre:		
Profesión:		
Especialidad y/o Grados Académicos:		
Teléfono:	FAX:	E-mail:
3.2 LABORATORIO QUE REALIZA LA CARACTERIZACIÓN BIOFARMACÉUTICA (SOLUBILIDAD)		
Razón social.		Rut:
Calle/Avenida:		Comuna:
Nombre:		
Región:		
Ciudad:		País
Código postal	Teléfono	Fax
E-mail:		
Tipo de estudio que realiza:		
Investigador responsable:		
3.3 LABORATORIO QUE REALIZA LA CARACTERIZACIÓN BIOFARMACÉUTICA (PERMEABILIDAD)		
(a) Completar sólo si corresponde, vale decir, en caso de que la actividad haya sido tercerizada; (b) En caso de presentar resultados de literatura, debe adjuntarse toda la documentación científica pertinente en idioma original y su traducción completa al español).		
Razón social.		Rut:
Calle/Avenida:		Comuna:
Nombre:		
Región:		
Ciudad:		País
Código postal	Teléfono	Fax
E-mail:		
Tipo de estudio que realiza:		
Investigador responsable:		

04. DOCUMENTOS QUE DEBEN ACOMPAÑAR LA SOLICITUD	
4.1. DOCUMENTACIÓN GENERAL:	Página
Certificados de cumplimiento de Normas de Buenas Prácticas de Manufactura del Laboratorio Fabricante del Producto en Estudio, entregado por la Autoridad Reguladora correspondiente / validación proceso productivo	
Comprobante de pago del Arancel correspondiente a Estudios In vitro para optar a bioexención de estudios de BE in vivo para establecer Equivalencia Terapéutica (EQT)	
Documentación Legal relativa a Convenios con Unidades responsables de las actividades tercerizadas	
Carta de Solicitud de Autorización del Protocolo del Estudio In Vitro para optar a una bioexención de un estudio de BE in vivo, incluyendo su título completo, firmada por el patrocinante	
Fotocopia de resolución de aprobación de registro del producto en estudio y de todas las modificaciones autorizadas o N° de referencia si se encuentra en trámite de registro	
Currículo Vitae del investigador principal y de los co-investigadores	
Declaración jurada del investigador de conducir el estudio, en concordancia con la normativa vigente en el país, firmada por el investigador principal	
Compromiso de participación y de respeto a lo establecido en el Protocolo, del investigador principal y de los co-investigadores que participarán en el estudio, firmado y fechado	
Equipo de trabajo involucrado por parte del patrocinante y su Plan de Monitoreo de las etapas tercerizadas	
4.2 INFORMACIÓN SOBRE LOS PRODUCTOS A ESTUDIAR:	Página
4.2.1. PRODUCTO EN ESTUDIO (E):	
Principio(s) Activo(s) (Denominación Común Internacional; Nombre Químico y/o Código):	
Forma Farmacéutica y potencia	
Nombre Comercial	
Última Fórmula Cualitativa-Cuantitativa aprobada por el ISP	
Especificaciones de Calidad de las materias primas empleadas en la fabricación del producto (principio activo y excipientes), incluyendo polimorfismo (sólo si es pertinente al principio activo estudiado).	
Especificaciones de Producto Terminado	
*Nombre del Laboratorio Elaborador (cada estudio será válido sólo para un fabricante y un sitio de fabricación)	
*Dirección del Lugar de Elaboración (cada estudio será válido sólo para un fabricante y un sitio de fabricación)	
Fotocopia del Folleto de Información al Profesional aprobado, según cada caso en particular, de acuerdo a la normativa vigente del ISP	

4.2.2. PRODUCTO DE REFERENCIA (R) O COMPARADOR :	Página
Principio(s) Activo(s) (Denominación Común Internacional; Nombre Químico) :	
Forma Farmacéutica y potencia	
Nombre Comercial	
Nombre del Laboratorio Elaborador	
Dirección del Lugar de Elaboración	
4.3. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO :	Página
Se debe adjuntar un Cronograma, indicando: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Las fechas de Inicio y de término ➤ La duración prevista para cada una de las etapas del estudio 	
4.4. CONTENIDO DEL PROTOCOLO :	Página
Título del estudio:	
Número y Fecha de la Versión del Protocolo del Estudio	
Información sobre el (los) principio(s) activo(s) referente a aspectos fisicoquímicos, farmacológicos, biofarmacéuticos y Perfil de Seguridad. Se debe incluir las referencias bibliográficas	
Antecedentes de estudios in vitro y/o de correlaciones in vivo-in vitro si los hubiera	
Objetivos del estudio: Se debe entregar: Una descripción breve y clara de los objetivos y metas del estudio	
Producto en estudio: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Proceso de fabricación: Se deberá describir brevemente el proceso, entregando información relevante, como:: Lista de excipientes utilizados: indicando procedencia y entregando documentación que avale su calidad ➤ Cantidad de excipientes empleados en la formulación y las funciones previstas para cada uno ➤ En el caso de comprimidos indicar proceso utilizado para su fabricación: <ul style="list-style-type: none"> - granulación vía húmeda - por compresión directa ➤ Especificaciones de Producto terminado 	
Metodología Operativa: Se debe describir sucintamente la forma como se llevará a cabo el estudio completo: <p>a) ANTECEDENTES SOBRE ESTUDIO CINÉTICO DE LIBERACIÓN DISOLUCIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Indicar Aparato de disolución ➤ Soluciones Tampones: Indicar su composición ➤ Prueba de aptitud del sistema : <ul style="list-style-type: none"> -Describir el procedimiento que se empleará para la calibración mecánica -Describir el procedimiento que se empleará para la Calibración Química ➤ Desaireación del medio de Disolución: Describir el procedimiento que se empleará 	

<p>➤ Metodología Analítica Y Validación: Se debe describir la metodología a emplear para la cuantificación del (los) principio(s) activo(s) y la forma como se va a validar. Para ello se deberá indicar la forma como se determinará y el criterio que se utilizará para cada uno de los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none">♣ Especificidad♣ Rango♣ Linealidad♣ Exactitud♣ Precisión♣ Precisión Intermedia♣ Robustez <p>➤ Estabilidad De La Solución Estándar: Describir la forma cómo se va a establecer</p> <p>➤ Estabilidad De Las Muestras: Describir la forma cómo se va a determinar</p> <p>➤ Influencia Del Filtro: Describir la manera cómo se procederá</p> <p>➤ Retención De Contramuestras: Se deberá informar el Nº de Contramuestras y sus condiciones de almacenamiento</p> <p>b) ANTECEDENTES SOBRE ESTUDIO DE LA SOLUBILIDAD DEL FÁRMACO (método de ensayo):</p> <p>Se deberá describir brevemente:</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Método Analítico a emplear➤ Parámetros de Validación a emplear y sus especificaciones➤ Composición de Soluciones Tampones que se utilizarán➤ Forma cómo se estudiará la estabilidad del fármaco en las soluciones tampones	
<p>c) ANTECEDENTES SOBRE ESTUDIO DE LA PERMEABILIDAD DEL FÁRMACO (método de ensayo):</p> <p>Según corresponda, se deberá presentar:</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Antecedentes científicos de literatura válidos que respalden la alta permeabilidad del fármaco➤ Valores provisionales de los coeficientes de partición y distribución del fármaco (logP, cLogP)➤ En caso de realizar los estudios, se deberá adjuntar la información siguiente: <p>SI SE EMPLEAN ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS EN SERES HUMANOS:</p> <ul style="list-style-type: none">♣ Información respecto el diseño del estudio♣ Información sobre métodos farmacocinéticos a utilizar♣ Información sobre métodos analíticos a utilizar♣ Información sobre métodos bioestadísticos a utilizar <p>SI SE EMPLEAN MÉTODOS DE PERMEABILIDAD DIRECTOS :</p> <ul style="list-style-type: none">♣ Información que respalde aptitud del método, que debe incluir:♣ Descripción del método de estudio♣ Criterios de Selección de los sujetos humanos, animales o línea celular epitelial♣ Concentraciones del fármaco en fluido donante	

<ul style="list-style-type: none"> ♣ Descripción del método analítico ♣ Descripción del método para calcular la cuantía de la absorción o de la permeabilidad ♣ Donde sea pertinente, información sobre potencial de transporte (ej. datos de transporte bidireccional) <p>RESPECTO DE LOS FÁRMACOS-MODELO A EMPLEAR :</p> <ul style="list-style-type: none"> ♣ Lista de Fármacos modelo a utilizar, incluyendo la Clase de Permeabilidad respectiva ♣ Resultados Experimentales sobre cuantía de absorción en el hombre, incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> - Promedio - Desviación Estándar ♣ Gráfico de la cuantía de absorción en función de la permeabilidad, identificando el límite de la Clase de Permeabilidad baja/alta y el patrón interno seleccionado <p>ANÁLISIS ESTADÍSTICO (METODOLOGÍA, PRUEBAS, PROGRAMAS INFORMÁTICOS A UTILIZAR)</p>	
<p>BIBLIOGRAFIA</p>	

<p>05. ANTECEDENTES ANALÍTICOS A CONSIDERAR (aplica a las tres etapas, según corresponda)</p>
<p>ESTÁNDARES</p> <p>El empleo de estándares apropiados es fundamental para asegurar la calidad de los resultados experimentales en la cuantificación de los principios activos y/o sus metabolitos. Por ello se debe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ♣ Informar que se trabajará con estándares desarrollados por Farmacopeas (ej. USP, BP) por otros organismos y empresas internacionales reconocidos (ej. Sigma Aldrich) ♣ Que si se emplean estándares secundarios éstos serán bien validados contra un estándar primario. ♣ Los estándares internos deberán presentar un grado analítico p.a. o superior, de manera de no interferir en el análisis del analito que interesa. ♣ Demostrar que en todos los casos los estándares son trazables y cuentan con protocolos analíticos, y serán almacenados conforme a las instrucciones del proveedor (normalmente éstos deben conservarse en un lugar fresco, al abrigo de la luz, con baja humedad y siempre en frascos bien cerrados, con el propósito de resguardar la identidad durante todo su período de vida útil). ♣ Señalar la forma cómo se llevará el control del stock de los estándares disponibles (ej. Planilla Excel) en la que deberá figurar la cantidad existente de cada uno, la masa utilizada y su período de validez. ♣ Demostrar que el Centro cuenta con un POS donde se describe la forma de conservación de los estándares y la forma como se llevará el stock de los mismos, con el propósito de disponer de estándares que realmente se encuentren dentro de su período de validez
<p>SOLVENTES Y REACTIVOS</p> <ul style="list-style-type: none"> ♣ No deben interferir en los resultados experimentales y deben ser controlados a través de ensayos protocolizados ♣ Deben estar apropiadamente rotulados, indicando al menos: procedencia, identidad, lote, grado de pureza, período de validez (si aplica) e instrucciones específicas de uso y almacenamiento. ♣ Se deben establecer procedimientos de control de proveedores, para asegurar que los solventes y reactivos adquiridos tengan la calidad adecuada ♣ A los proveedores se les deberá solicitar certificados analíticos de los insumos adquiridos y mantenerlos archivados y disponibles. ♣ El laboratorio debe contar con la infraestructura apropiada que permita tanto el correcto almacenamiento de los solventes y reactivos, así como también su manejo seguro en las áreas de trabajo, con el propósito de evitar accidentes potenciales. ♣ El centro debe contar con procedimientos operativos estándares (POS) para la preparación y rotulado de las soluciones reactivo. ♣ El centro debe contar con procedimientos operativos estándares (POS) respecto de la forma en que se procederán a desechar las soluciones, reactivos y solventes
<p>AGUA</p> <ul style="list-style-type: none"> ♣ Debe ser de una calidad tal que no interfiera en los resultados analíticos. Según sea el caso podrá ser: desionizada, destilada, bidestilada , MilliQ.,

- ♣ Su pureza deberá ser comprobada analíticamente, a través de un protocolo definido previamente, de acuerdo a las necesidades de cada ensayo
- ♣ Si el centro cuenta con un equipo productor de agua, deberá redactar un POS del manejo del equipo, su mantenimiento y limpieza.
- ♣ Asimismo, el centro deberá redactar un POS sobre los ensayos que se realizarán al agua obtenida, indicando la periodicidad de los mismos

PIPETAS AUTOMÁTICAS

- ♣ El centro debe contar con un POS para el empleo, limpieza y conservación de las pipetas automáticas
- ♣ Toda verificación de su comportamiento y calibraciones externas deben ser registradas y archivadas
- ♣ Los ensayos para determinar exactitud y precisión de las pipetas mecánicas de volumen fijo se deben realizar con masa de agua cada tres meses.
- ♣ En el caso de pipetas de volumen variables, también se debe verificar la exactitud y la precisión usando una masa de agua por lo menos cada tres meses, pero en dos puntos distintos

MATERIAL DE VIDRIO

En muchos métodos analíticos, la medida precisa del volumen es tan importante como la medida de masa. Por ello, se deben considerar algunos aspectos que aseguren la medición exacta de un determinado volumen, tales como:

- ♣ Verificación de la calidad y calibración de dichos materiales.
- ♣ Se podrán verificar los volúmenes entregados por estos materiales, utilizando una masa de agua y estos controles deberán ser documentados y archivados
- ♣ En todos los materiales de vidrio se debe mantener un nivel de limpieza tal que permita el desplazamiento uniforme de un film líquido.
- ♣ El centro, debe contar con un POS para la limpieza del material de vidrio

BALANZAS

- ♣ Las balanzas analíticas deben instalarse en un local adecuado, niveladas, libres de corrientes de aire, en mesones exclusivos y estables, en lo posible empotrados al piso y aislados. Lo ideal es que estén dispuestas en ambientes con temperatura controlada.
- ♣ Las balanzas deben ser acondicionadas después de su empleo. Debe existir un programa de mantenimiento que incluya tanto el mantenimiento como la calibración periódica (se recomienda como mínimo cada un año), con toda la información registrada y archivada
- ♣ En el caso de las balanzas electrónicas que no posean sistema de auto - calibración, la verificación debe ser hecha diariamente, antes de su empleo, con pesas certificadas. En el registro de verificación de las balanzas debe figurar como mínimo: fecha, datos de la verificación diaria (en el caso de que la balanza no cuente con auto -calibración), nombre del operador y datos de la pesada. Todos los registros deben ser archivados y las pesas empleadas en las verificaciones se deben re- certificar anualmente.
- ♣ El centro debe contar con el POS con la información básica sobre el uso y funcionamiento de la balanza, así como también su limpieza, mantenimiento y calibración

HPLC y OTROS EQUIPOS DESTINADOS A LA CUANTIFICACIÓN

- ♣ Todos los equipos deben contar con un programa escrito de mantenimiento y calibración periódica. Todos los mantenimientos deben ser registrados y la documentación debe ser convenientemente archivada
- ♣ Debe elaborarse una planilla de uso para cada columna cromatográfica, en donde se registre como mínimo el tipo de columna, con qué principio(s) activo(s) fue utilizada y la cantidad de inyecciones realizadas en esa columna específica.
- ♣ En caso de utilizar una fase móvil crítica, también deberá registrarse en la planilla de la columna correspondiente.

CONGELADORES Y REFRIGERADORES

- ♣ Muestras (Biológicas y no biológicas) de los estudios deben ser conservadas y almacenadas en refrigeradores y/o congeladores, de uso exclusivo para tales propósitos.
- ♣ De no ser posible contar con equipos dedicados, se debe destinar un espacio exclusivo en un equipo compartido, colocando un rótulo claro y explícito del espacio en que serán ubicadas las muestras de los estudios de EQT
- ♣ Se deberá controlar y registrar diariamente la temperatura de los refrigeradores y congeladores. Se recomienda el empleo de dispositivos de registro continuo de temperatura.
- ♣ El lugar más apropiado para ubicar el termómetro, es la parte central del equipo.
- ♣ Los termómetros deben ser calibrados en forma periódica.

- ♣ En el caso de equipos que tengan registro automático de temperatura, deben permitir la verificación diaria de ésta y los datos deberán ser archivados convenientemente, -en forma impresa o anotados manualmente.-.
- ♣ El centro debe contar con un POS que describa la operatoria y frecuencia de la limpieza de los refrigeradores y congeladores, así como también del registro de la temperatura

PEACHÍMETRO (pHmetro)

- ♣ El procedimiento para el empleo del equipo, debe tener información sobre el uso, los cuidados de mantenimiento, limpieza y almacenamiento de los electrodos.
- ♣ La eficiencia de los electrodos debe ser verificada periódicamente
- ♣ La calibración del equipo debe ser realizada antes de su empleo, utilizando por lo menos dos soluciones amortiguadoras con un pH por encima y otro por debajo del valor a medir
- ♣ Las calibraciones se deberán registrar en el manual o planilla de uso del peachímetro

AREA DE CULTIVO CELULAR:

Se deberá contar con POS que contengan:

- ♣ Los procedimientos de limpieza tanto de la cámara como del incubador de CO2
- ♣ Tipo de desinfectante y su concentración
- ♣ Frecuencia de la limpieza (mensual, bimensual, etc)
- ♣ Identificación de líneas celulares
- ♣ Procedimiento de descarte de desechos

DESCARTE DE MUESTRAS Y DESECHOS

- ♣ El centro deberá contar con un POS sobre descontaminación de materiales y eliminación de los desechos
- ♣ Se debe archivar el comprobante de recolección de los residuos líquidos y sólidos llevados a cabo por una empresa habilitada para tales propósitos.

ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN: *(corresponde a aquellos eventualmente utilizados en estudios de permeabilidad)*

MANTENIMIENTO, MANEJO Y EUTANASIA DE ANIMALES (solamente si aplica):

El Centro deberá informar la forma como serán mantenidos, transportados, manejados y eliminados los animales de experimentación

- ♣ Se deberá elaborar un POS respecto del mantenimiento y transporte de los animales
- ♣ Se deberá elaborar un POS respecto del Manejo Quirúrgico de los animales
- ♣ Se deberá elaborar un POS respecto de las condiciones de ayuno de los animales
- ♣ Se deberá elaborar un POS de Eutanasia de los animales

06. AUDITORÍAS INDEPENDIENTES (Informar solamente en caso que se realicen al tercerizar algunos de los estudios)			
Nombre o Razón Social:			
Domicilio Legal:			
Calle/Avenida			Nº:
Región		Comuna	
Ciudad		País	
Código postal	Teléfono	FAX	
e-mail:			

6.1 Antecedentes del Monitor del Estudio:		
Nombre:		
Profesión		
Especialidad y/o Grados Académicos:		
Código postal	Teléfono	FAX

DECLARO RESPONSABLEMENTE QUE LA INFORMACIÓN PROPORCIONADA ES FIDEDIGNA

Centro: _____

Fecha: ____/____/____

Representante Legal Centro

<p>Patrocinante:.....</p> <p>Fecha:...../...../.....</p> <p>..... Representante Legal Patrocinante</p>
