



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° **4010**

BUENOS AIRES, **26 ABR 2017**

VISTO la Ley 16.463 y los Decretos Reglamentarios Nros. 9763/64, 150/92 (T.O.1993), 1490/92 y sus modificatorios, las Disposiciones ANMAT Nros. 3185/99 y complementarias, 4844/05, 5040/06, 1746/07, 4133/12, 6677/10, 4394/13, 11247/16 y el Expediente N° 1-0047-0000-014993-16-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que de conformidad con el Artículo 1º de la Ley N° 16.463, quedan sometidos a su régimen y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, entre otras, las actividades de comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial, de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades.

Que por Decreto N° 1490/92, se creó esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA (ANMAT), como organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional, con jurisdicción en todo el territorio de la Nación, asumiendo las funciones referidas al contralor de actividades, procesos y tecnologías que se realicen en función del

 H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 4010

aprovisionamiento, producción, elaboración, fraccionamiento, importación y/o exportación, depósito y comercialización de medicamentos, y especialidades medicinales de uso humano (Artículo 3º, inciso e).

Que las normas aludidas tienen como finalidad última la protección de la salud de la población, mediante la adopción de un modelo fiscalizador de gestión que destina los mayores esfuerzos a garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los productos que consume la población.

Que por Disposición ANMAT N° 3185/99, se establecieron las exigencias de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia entre especialidades medicinales y se adoptó el criterio para su implementación gradual de acuerdo al riesgo sanitario de su ingrediente farmacéutico activo (IFA), estableciéndose las recomendaciones técnicas y el cronograma de presentación de protocolos para la realización de dichos estudios.

Que estando los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia comprendidos dentro de la metodología de la farmacología clínica, se realizan mediante una metodología ética, legal y científica internacionalmente reconocida.

Que el grado de desarrollo alcanzado actualmente por el sistema fiscalizador de nuestro país incluye el diseño y presentación de protocolos de investigación en farmacología clínica, cuyos requisitos se encuentran impuestos por la Disposición ANMAT N° 6677/10, encontrándose allí descriptos los procedimientos de buenas prácticas de investigación en estudios de farmacología clínica.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

4010

Que mediante las Disposiciones ANMAT N° 3185/99 y N° 5040/06 y su modificatoria N° 1746/07 se han establecido los requerimientos técnicos y metodológicos para la adecuada realización de los estudios *in vivo*.

Que la etapa analítica es altamente crítica, dado que con los resultados obtenidos en dicha etapa se realizará el análisis estadístico sobre el cual se tomará la decisión de aceptación o rechazo del ensayo de bioequivalencia entre el producto en estudio y el producto de referencia.

Que por Disposición ANMAT N° 4844/05 se aprobó la normativa aplicable a la etapa analítica para la realización de los estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia.

Que por Disposición ANMAT N° 4394/13 se aprobó la Normativa de Buenas Prácticas de Laboratorio aplicable a los Centros Bioanalíticos para estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia a los fines de asegurar la calidad de los procedimientos técnicos, operacionales y científicos en el cumplimiento de la etapa analítica de dichos estudios.

Que la experiencia recogida a través de los años en la evaluación de las tramitaciones de solicitud de aprobación y la presentación de resultados de estudios de bioequivalencia demuestra la existencia de desvíos, incumplimientos, inconsistencias y errores formales y metodológicos que han impedido en muchos casos la conclusión adecuada del proceso de evaluación.

Que por ello se debe normatizar la forma de presentación de la información y documentación para la solicitud de estudios de Bioequivalencia.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

Disposición 4010

Que existe consenso internacional acerca de la forma de presentar los resultados de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, en cuanto al ordenamiento de la información y la clara expresión de los resultados obtenidos.

Que por otra parte y en virtud de la experiencia adquirida en la temática, se hace necesario normatizar la forma de presentación de los resultados cuantitativos de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

Que los conocimientos científicos y las normas regulatorias sufren un proceso de permanente actualización de acuerdo con los avances científicos.

Que desde el punto de vista técnico y administrativo resulta menester disponer de documentación ordenada y completa.

Que esta Administración procura una permanente mejora de la gestión sanitaria y por lo tanto considera necesario actualizar los formularios que establecen los requisitos de documentación e información para la solicitud de autorización de realización de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia, así como para la correspondiente presentación de resultados, que se encuentran en los ANEXOS II, III y IV de la Disposición N° 5040/06.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección General de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490 del 20 de agosto de 1992 y el Decreto N° 101 del 16 de diciembre de 2015.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 4010

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Déjense sin efecto los Anexos II, III y IV de la Disposición ANMAT N° 5040/06.

ARTÍCULO 2º.- Apruébase el nuevo formulario para la solicitud de autorización para la realización de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia con las pautas y requisitos de información y documentación que figura como Anexo I de la presente disposición y forma parte integrante de la misma.

ARTÍCULO 3º.- Apruébase el nuevo formulario para la presentación de resultados de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia con las pautas y requisitos de información y documentación, que figura como Anexo II de la presente Disposición, que forma parte integrante de la misma.

ARTÍCULO 4º.- Los formularios aprobados por los artículos 2 y 3 de la presente disposición serán complementarios de lo establecido en la Disposición ANMAT N° 5040/06 y su modificatoria N°1746/07.

ARTÍCULO 5º.- La presente disposición entrará en vigencia el día siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese; Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Comuníquese a CILFA, CAEMe, COOPERALA y CAPGEN.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 4010

Comuníquese a la Dirección Nacional del Instituto Nacional de Medicamentos.

Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014993-16-1

DISPOSICIÓN N° 4010

DR. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.E.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

4010

ANEXO I

Requisitos de Documentación e Información para la Solicitud de Autorización para la Realización Estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia

FORMULARIO ECLINBE 1.0.1	SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD / BIOEQUIVALENCIA
-------------------------------------	--

INFORMACIÓN DEL PATROCINADOR	
Nombre o razón social	
Carácter (Laboratorio de especialidades medicinales, representante de una empresa extranjera, otro - especificar -)	
Domicilio Real (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Provincia)	
Domicilio Legal (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Provincia)	
Teléfono/Fax	
Correo electrónico	
Dirección Técnica	
Apellido y Nombre	
Matrícula Profesional	
Dirección Médica	
Apellido y Nombre	
Matrícula Profesional	
Representante o apoderado del patrocinador	
Apellido y Nombre	
Documento de identidad (tipo y número)	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Provincia)	
Teléfono/Fax	
Correo electrónico	

INFORMACIÓN DEL ESTUDIO	
Título completo	
Versión del protocolo	
Centro Clínico donde se realizará el estudio	
Nombre o razón social	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal;	

A H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

4010

Provincia)	
Teléfono/Fax	
Correo electrónico	
Fecha de última inspección	
Investigador Principal	
Apellido y Nombre	
Matrícula Profesional	
Correo electrónico	
Co-Investigador	
Apellido y Nombre	
Matrícula Profesional	
Correo electrónico	
Centro Bioanalítico donde se cuantificarán las muestras biológicas	
Nombre o razón social	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Provincia)	
Teléfono/Fax	
Correo electrónico	
Fecha de última inspección	
Responsable de la etapa analítica	
Apellido y Nombre	
Profesión	
Matrícula Profesional	
Cargo	
Correo electrónico	

1.	DOCUMENTACIÓN GENERAL	Foja/s
1.1	Comprobante de pago del arancel correspondiente a estudios de Bioequivalencia.	
1.2	Nota de solicitud de autorización para la realización del estudio, firmada por el patrocinante, con el título completo del ensayo clínico que se propone	
1.3	Fotocopia del certificado del producto en estudio conteniendo todos los cambios autorizados (atestaciones) o Documentación que avale que las actuaciones de registro del producto ya han sido evaluadas por todos los Departamentos del INAME involucrados	
1.4	Investigador principal y Co-Investigadores	
1.4.1	<i>Currículum Vitae</i> , acreditando su idoneidad	
1.4.2	Copias autenticadas del título profesional, matrícula profesional y constancias de capacitación y/o experiencia en investigación clínica	
1.5	Consentimiento firmado y fechado por el Investigador Principal del estudio y de los profesionales que participarán del mismo en el que se comprometen a respetar lo establecido en el protocolo.	
1.6	Declaración Jurada por la cual el o los investigadores se comprometen expresamente a respetar el espíritu y la letra de la declaración de	

A H



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 ANMAT

4310

	Helsinki y actualizaciones, respetando los derechos de los voluntarios y protegiendo a los sujetos en experimentación clínica, así como el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas establecidas en la Disposición ANMAT N° 6677/10.	
1.7	Copia del aviso a utilizar en medios de comunicación (si lo hubiere) para reclutar voluntarios, aprobado por un Comité de Ética	
1.8	Formulario completo de declaración jurada del investigador según Disposición 3598/02, en todos sus detalles y firmado por el investigador principal	
1.9	Modelo de Formulario de Registro Clínico Individual (Última versión)	
1.10	Plan de monitoreo y equipo de trabajo involucrado en el estudio por parte del patrocinante	
1.11	Aprobación del Comité de Docencia e Investigación de la institución donde se realizará el ensayo	
1.12	Copia autenticada de la carta de autorización de la Autoridad Máxima del centro	
1.13	Copia autenticada de la carta de autorización de la autoridad del centro para la revisión del estudio por un CEI externo, si corresponde.	
1.14	Copia de la habilitación sanitaria vigente de la institución sede del estudio	
2.	DE LOS REQUERIMIENTOS ETICOS	
2.1	Autorización por un Comité de Ética, preferentemente institucional. Deberá constar la composición del mismo, nombres y firmas de los participantes en la reunión de aceptación, texto de la aceptación, fecha de la misma y vigencia, Versión y fecha del protocolo y del Consentimiento Informado aceptados	
2.2	Deberá quedar claramente establecido en el Consentimiento Informado que el Patrocinante se hará cargo de todos los gastos derivados de los tratamientos que fuera necesario efectuarle al sujeto de Investigación como consecuencia de su participación en el estudio de bioequivalencia, hasta el alta definitiva del voluntario, sin perjuicio de las demás acciones que correspondan de acuerdo a lo establecido por la legislación argentina sobre la responsabilidad por daños	
2.3	Conducta a seguir en caso de detectarse alteraciones en el estado de salud que impidan la participación de los voluntarios en el estudio	
2.4	Modelo de Consentimiento Informado, información para el voluntario, instructivo para la participación y Consentimiento de participación del voluntario con espacio para firma y DNI del Investigador, Voluntario y en caso de corresponder de un testigo en la última hoja. Última versión aprobada, firmada y sellada por el Comité de Ética	
3.	INFORMACIÓN SOBRE EL/LOS INGREDIENTE/S FARMACEUTICO/S ACTIVO/S – IFA(s)- A ESTUDIAR	
3.1	Producto en Estudio	
3.1.1	Ingrediente farmacéutico activo (DCA, Denominación Común Argentina; Nombre Químico)	

[Handwritten signature]



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 ANMAT

4010

3.1.2	Dosis									
3.1.3	Forma Farmacéutica									
3.1.4	Nombre Comercial (si lo hubiere)									
3.1.5	Nombre del Laboratorio Elaborador									
3.1.6	Domicilio del Lugar de Elaboración									
3.1.7	Fotocopia del prospecto aprobado, según cada caso En particular de acuerdo a lo establecido en la Disposición ANMAT N° 5904/96									
3.2	Producto de Referencia									
3.2.1	Ingrediente farmacéutico activo (DCA, Denominación Común Argentina; Nombre Químico)									
3.2.2	Dosis									
3.2.3	Forma Farmacéutica									
3.2.4	Nombre Comercial									
3.2.5	Nombre del Laboratorio Elaborador									
3.2.6	Domicilio del Lugar de Elaboración									
3.2.7	Número de Lote y Fecha de Vencimiento									
3.2.8	Fotocopia del prospecto del producto que se utilizará Como comparador (Según lo establecido por ANMAT como producto de referencia para los estudios de bioequivalencia). Si el mismo se importa para el estudio, prospecto traducido al español por traductor Público nacional									
3.2.9	Número de certificado.									
3.2.10	Número de Disposición ANMAT, si la hubiere, en la que se declara producto de referencia al utilizado como comparador.									
3.3	Fórmulas cuali-cuantitativas del producto en estudio y del producto de referencia en un cuadro como el siguiente:									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>PRODUCTO DE REFERENCIA</th> <th>PRODUCTO EN ESTUDIO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Forma farmacéutica</td> <td>Forma farmacéutica</td> </tr> <tr> <td>Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s)</td> <td>Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s)</td> </tr> <tr> <td>Excipientes</td> <td>Excipientes</td> </tr> </tbody> </table>	PRODUCTO DE REFERENCIA	PRODUCTO EN ESTUDIO	Forma farmacéutica	Forma farmacéutica	Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s)	Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s)	Excipientes	Excipientes	
PRODUCTO DE REFERENCIA	PRODUCTO EN ESTUDIO									
Forma farmacéutica	Forma farmacéutica									
Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s)	Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s)									
Excipientes	Excipientes									
4.	CONTENIDO DEL PROTOCOLO CLINICO (con la firma del patrocinante y del investigador principal en todas sus fojas)									
4.1	Título del protocolo									
4.2	Número de versión del protocolo y fecha de la misma									
4.3	Información del IFA en sus aspectos fisicoquímicos, farmacológicos y perfil de seguridad									
4.4	Antecedentes de estudios en voluntarios sanos, si los hubiera									
4.5	Formulaciones en estudio									
4.6	Objetivos del estudio									
4.7	Diseño del estudio									
4.7.1	Tipo de diseño y justificación del tamaño de la muestra (balanceo)									
4.7.2	Aleatorización de los voluntarios									



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 ANMAT

4010

4.7.3	Secuencias	
4.7.4	Período de lavado	
4.7.5	Parámetros farmacocinéticos	
4.7.6	Método de cuantificación de las muestras del estudio. Centro responsable de la etapa bioanalítica	
4.7.7	Criterios de bioequivalencia según normas vigentes	
4.7.8	Análisis estadístico: metodología, pruebas, programas informáticos a utilizar. Responsable de la fase Estadística	
4.8	Metodología operativa	
4.9	Características de los voluntarios del estudio	
4.9.1	Requisitos generales	
4.9.2	Datos antropométricos	
4.9.3	Condiciones para la selección (Criterios de inclusión y exclusión)	
4.9.4	Evaluación clínica y exámenes complementarios en la selección y al finalizar el estudio	
4.9.5	Composición de la dieta que recibirán los voluntarios durante el estudio	
4.9.6	Criterios para discontinuar o retirar un voluntario	
4.10	Muestras Biológicas	
4.10.1	Identificación	
4.10.2	Cronograma de extracciones	
4.10.3	Volumen de cada muestra y volumen total a extraer	
4.10.4	Metodología de extracción (aclarar anticoagulante)	
4.10.5	Preparación	
4.10.6	Conservación	
4.10.7	Procedimientos operativos para el transporte	
4.11	Parámetros de seguridad y conducta a seguir en caso de presentarse eventos adversos según Disposición ANMAT N° 6677/10	
4.12	Provisión, almacenamiento y registro de los productos a utilizar.	
4.13	Previsiones sobre enmiendas al protocolo.	
4.14	Aspectos éticos	
4.15	Compromiso de confidencialidad según Disposición ANMAT N° 6677/10	
4.16	Publicaciones	
4.17	Tratamiento de los datos	
4.18	Archivo de la documentación	
4.19	Bibliografía	
4.20	Anexos	
4.20.1	Formulario de Registro Clínico Individual	
4.20.2	Hoja Amarilla de registro de eventos adversos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia	
4.20.3	Copia de la Declaración de Helsinki y sus actualizaciones	
4.20.4	Resumen del estudio propuesto	
5.	AUDITORIAS INDEPENDIENTES	
5.1	Nombre o Razón Social	
5.2	Domicilio Legal (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Provincia; Teléfono; Fax; e-mail)	

g H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

4010

5.3	Datos del monitor del estudio (Apellido y Nombre; Tipo y N° Documento de Identidad)	
6.	CONTENIDO DEL PROTOCOLO BIOANALÍTICO	
6.1	Centro bioanalítico	
6.2	Índice de contenido	
6.3	Glosario	
6.4	Informe del Método bioanalítico Deberá incluir lo siguiente:	
6.4.1	Número de protocolo, versión, fecha	
6.4.2	Técnica bioanalítica (Describir de forma resumida el método utilizado y el sistema de detección)	
6.4.3	Condiciones cromatográficas (Bomba, Detector, Columna, Temperatura de inyección, Temperatura de columna, Velocidad de Flujo, Tiempo corrida, Tiempo de retención de analito, Tiempo de retención de estándar interno, Fase móvil, Modo de elución, Volumen de inyección, Adquisición de datos)	
6.4.4	Descripción de todos los equipos destinados a la cuantificación	
6.4.5	Descripción de todos los reactivos y materiales utilizados en la cuantificación	
6.4.6	Matriz biológica	
6.4.7	Anticoagulante	
6.4.8	Tratamiento de las muestras - Tipo de extracción	
6.4.9	Identificación del Analito del estudio	
6.4.10	Estándar interno	
6.4.11	Preparación de solución patrón, soluciones de trabajo, estándares de calibración y controles de calidad. Informar detalles de preparación, concentraciones, condiciones de almacenamiento (si es aplicable), pruebas realizadas.	
6.4.12	Aptitud del sistema	
6.5	Patrones de referencia (identificación, número de lote, fecha de vencimiento, nombre y dirección del fabricante, pureza, certificados de análisis, estabilidad y condiciones de almacenamiento)	
6.6	Validación método bioanalítico Debe presentarse protocolo e informe, incluyendo lo siguiente:	
6.6.1	Cronograma de validación indicando los atributos ensayados por día de validación	
6.6.2	Plasmas blancos utilizados durante la validación (Indicar origen, identificación, conservación, uso)	
6.6.3	Preparación de solución patrón, soluciones de trabajo, estándares de calibración, controles de calidad (bajo, medio, alto) y control de calidad de la dilución. Informar cantidad de replicados preparados y concentración, datos crudos de pesadas, fecha de preparación, detalles de preparación, condiciones de almacenamiento empleadas previas a sus análisis, cumplimiento o desvíos de POE.	
6.6.4	Registros de verificación inicial de preparación de soluciones y/o estándares de calibración –controles de calidad	
6.6.5	Registros completos de movimiento de soluciones y/o estándares de	

Handwritten signature

4010



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

	calibración –controles de calidad en freezer/heladera durante todos los días de validación	
6.6.6	Selectividad (Indicar Identificación de las muestras analizadas, Resultados y conclusiones)	
6.6.7	Contaminación (<i>Carry Over</i>)	
6.6.8	Curva de calibración (Indicar Fecha de preparación de las muestras; Número de niveles de estándares de calibración; Número de curvas analizadas; Rango lineal; Análisis estadístico de linealidad, modelo de regresión y datos descriptivos – pendiente, ordenada al origen y coeficiente de correlación, valores cuantificados de los estándares de calibración con porcentajes de desvíos respecto a valores nominales; Conclusiones; Descarte de datos)	
6.6.9	Exactitud y Precisión (Indicar Fecha de preparación de las muestras; Concentraciones de las muestras de control de calidad (QC) – Número de replicados; Resultados y conclusiones; Descarte de datos; Precisión Intra-día e Inter-día; Exactitud Intra-día e Inter-día)	
6.6.10	Límite inferior de cuantificación – LOQ - (Indicar Fecha de preparación de las muestras; Concentración – Número de replicados; Precisión Intra-día e Inter-día; Exactitud Intra-día e Inter-día; Resultados y conclusiones; Descarte de datos)	
6.6.11	Integridad de la dilución (Indicar Fecha de preparación de las muestras; Concentraciones de las muestras de control de calidad diluidas, Número de veces que son diluidas; Factor de dilución; Número de replicados; Resultados y conclusiones; Precisión Intra-día e Inter-día; Exactitud Intra-día e Inter-día)	
6.6.12	Recuperación (Indicar Fecha de preparación de las muestras; Concentraciones de las muestras de control de analito y de estándar interno – Número de replicados; Recuperación del analito (%); Recuperación del estándar interno (%); Resultados y conclusiones)	
6.6.13	Efecto matriz - <i>Presentar los siguientes datos sólo para métodos de espectrofotometría de masas</i> (Indicar Identificación de muestras analizadas; Fecha de preparación de las muestras; Concentraciones de las muestras de control de calidad (QC) – Número de replicados; Efecto matriz para todas las concentraciones QC; Efecto matriz normalizado por el estándar Interno, para todas las concentraciones QC; Coeficiente de variación del Efecto matriz normalizado por el estándar Interno, para todas las concentraciones QC; Resultados y conclusiones)	
6.6.14	Estabilidad de la solución stock y soluciones de trabajo (Indicar Solvente utilizado; Concentraciones – Número de replicados; Fecha de preparación de las soluciones; Fechas y horas de inicio y finalización del ensayo; Condiciones del ensayo; Período de estabilidad; Resultados y conclusiones)	
6.6.15	Estabilidad a corto plazo en la matriz biológica (Indicar Concentración de las muestras de control de calidad (QC) – Número de replicados; Fecha de preparación de las muestras; Fechas y horas de inicio, extracción de las muestras y finalización del ensayo; Condiciones del ensayo; Período de estabilidad; Resultados y conclusiones)	
6.6.16	Estabilidad en las condiciones de análisis – autoinyector - (Indicar	

A H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

4010

	Concentración de las muestras de control de calidad (QC) – Número de replicados; Fecha de preparación de las muestras; Fechas y horas de inicio, extracción de las muestras y finalización del ensayo; Condiciones del ensayo; Período de estabilidad; Resultados y conclusiones)	
6.6.17	Estabilidad durante los ciclos de congelado-descongelado (Indicar Concentración de las muestras de control de calidad (QC) – Número de replicados; Fecha de preparación de las muestras; Fecha y hora de extracción de las muestras; Fechas y horas de inicio y finalización de los ciclos de congelado-descongelado; Condiciones del ensayo; Período de estabilidad - Número de ciclos por muestra-; Resultados y conclusiones)	
6.6.18	Estabilidad a largo plazo en la matriz biológica (Indicar Concentración de las muestras de control de calidad (QC) – Número de replicados; Fecha de preparación de las muestras; Fechas y horas de inicio, extracción de las muestras y finalización del ensayo; Condiciones del ensayo; Período de estabilidad; Resultados y conclusiones) <i>(Si el ensayo de estabilidad a largo plazo no se ha finalizado, deberá presentarse antes de la aprobación de los resultados del estudio)</i>	
6.6.19	Tablas de cálculos y resultados para cada atributo de validación	
6.6.20	Comentarios	
6.6.21	Conclusiones de la validación	
6.7	Cromatogramas.	
6.7.1	Secuencia cromatográfica de inyección correspondiente a cada serie analítica o día de validación	
6.7.2	Serie completa de los cromatogramas de validación, con los siguientes datos: identificación de la serie analítica, identificación de la muestra, fecha y hora de análisis, concentración calculada, parámetros (analito y patrón interno), relación de los parámetros (analito / patrón interno), tiempos retención (analito y el patrón interno). Los cromatogramas deben estar impresos en una escala apropiada que permita la verificación visual de la forma de integración del pico. <i>(Indicar la ubicación de los cromatogramas dentro de la información presentada)</i>	
6.7.3	Reporte final de las series analíticas de validación, con los siguientes datos: identificación de la serie analítica, identificación de la muestra, fecha, hora, vial, concentración nominal, tiempos de retención (analito y patrón interno), parámetros (analito y estándar interno), relación de los parámetros (analito / estándar interno), concentración calculada, % de valor nominal o desvío, parámetro de integración, registro de modificación y de exclusión.	
6.7.4	Para los casos de reintegración: Cromatogramas originales y reintegrados. Identificación de la muestra y corrida, valor inicial y reintegrado, razón de la reintegración y método utilizado.	
6.7.5	Programas utilizados para la determinación de las áreas de los picos <i>(Indicar nombre, licencia y versión)</i>	
6.8	Validación Parcial (Este ítem corresponde si se efectúan validaciones parciales posteriores a la validación inicial del método bioanalítico, presentar la documentación correspondiente explicando la razón de su	



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 ANMAT

4010

	realización)	
6.9	Anexos	
6.9.1	Bibliografía	
6.9.2	Certificados de análisis de los patrones de analito y estándar interno	
6.9.3	Procedimiento Operativo Estándar del método analítico: debe describir la metodología en detalle (versión vigente al momento de la validación)	
6.9.4	Procedimiento Operativo Estándar para preparación, almacenamiento y criterios de aceptación de las soluciones stock, estándares de calibración, muestras de control de calidad, estándares de dilución y soluciones de referencia (versión vigente al momento de la validación)	
6.9.5	Procedimiento Operativo Estándar para realización de los ensayos de validación y criterios de aceptación de los resultados (versión vigente al momento de la validación)	
6.9.6	Procedimiento Operativo Estándar para recepción, rotulado y almacenamiento de las muestras hasta su análisis por el laboratorio bioanalítico (versión vigente al momento de la validación)	
6.9.7	Procedimiento Operativo Estándar para la cuantificación de las muestras de voluntarios del estudio in vivo – Aplicación del método bioanalítico (versión vigente al momento de la validación)	
6.9.8	CD conteniendo un Excel con datos crudos de la totalidad de las secuencias de cuantificación de todos los parámetros de validación, que incluya identificación de la secuencia, nombre de la corrida, área de analito, área de estándar interno, relación de áreas, concentración hallada para las muestras analizadas	
7.	Declaración Jurada Circular N° 001/13	
7.1	Declaración Jurada original según Anexo I – ECLINBE 1.0.1	

Notas: El formulario presentado debe contener todos los campos solicitados completos (incluyendo el número de fojas de la presentación) o aclarando que puntos de la solicitud no aplican para el estudio presentado, no pudiendo eliminarse ningún campo de los mismos.
 La documentación correspondiente al protocolo bioanalítico respecto a datos crudos para los cálculos de concentración debe presentarse adicionalmente en versión electrónica (Excel 97-2003) para todos los parámetros de validación.

Representante del patrocinador: firma, fecha y aclaración

[Handwritten signature and number 4]



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 ANMAT

4010

DECLARACION JURADA CIRCULAR 001/13	
FECHA	LUGAR
DATOS DEL SOLICITANTE (PATROCINANTE)	
TITULO DEL PROTOCOLO DEL ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD / BIOEQUIVALENCIA	
NOMBRE DEL ESTABLECIMIENTO	
RAZON SOCIAL	
DOMICILIO Legal/Administrativo (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Provincia)	
DOMICILIO REAL (Calle y Número; código Postal)	
LOCALIDAD	
PROVINCIA	
TEL Y FAX	
Correo electrónico	
DIRECTOR TECNICO (Apellido y Nombre, Matrícula Profesional, Domicilio)	
REPRESENTANTE LEGAL O APODERADO (Apellido y Nombre, DNI, Domicilio)	

FIRMA Y SELLO
 DIRECTOR TECNICO Y APODERADO/REPRESENTANTE LEGAL

Hoja ____ de ____



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

4 0 1 0

DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL (EM)		
NOMBRE COMERCIAL		
INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO -IFA-		
DOSIS		
FORMA FARMACÉUTICA		
ENVASE PRIMARIO		
NÚMERO DE CERTIFICADO DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL (o N° expediente de trámite de registro)	(N° de Certificado de aprobación con los cambios posteriores al registro, si los hubiese/ N° de Expediente de Trámite de Registro)	
FÓRMULA CUALI-CUANTI DEL LOTE A EMPLEAR EN EL ESTUDIO IN VIVO, SEGÚN REGISTRO	FORMULA UNITARIA	FORMULA LOTE
LOTES DE LA EM ELABORADOS SEGÚN Disposición ANMAT N° 1263/12	(Para cada lote: Identificación del lote, fecha de elaboración, fecha de vencimiento y tamaño)	
LOTE SELECCIONADO PARA EL ESTUDIO IN VIVO	(Identificación del lote, fecha de elaboración y fecha de vencimiento)	
TAMAÑO DEL LOTE SELECCIONADO PARA EL ESTUDIO IN VIVO		
TAMAÑO DE LOTE INDUSTRIAL		
LUGAR DE ELABORACIÓN	(Nombre y domicilio del lugar de elaboración de todas las etapas de elaboración)	

FIRMA Y SELLO
DIRECTOR TECNICO Y APODERADO/REPRESENTANTE LEGAL

HOJA ___ DE ___

[Handwritten signature]



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

4010

PROTOCOLOS DE MATERIAS PRIMAS (DE ORIGEN Y LOCAL)	(Identificación de documentos fuente que correspondan a Protocolos de análisis, Especificaciones y Resultados de todos los ensayos)		
PROTOCOLOS DE PRODUCTO TERMINADO	(Identificación de documentos fuente que correspondan a Protocolos de análisis, Especificaciones y Resultados de todos los ensayos)		
METODOLOGIA DE ANALISIS DE MATERIAS PRIMAS	(Identificación de documentos fuente que correspondan a Métodos de análisis y especificaciones de materias primas) <i>Especificar si los Métodos de análisis son Codificados o Validados según parámetros de la Farmacopea Argentina u otra Farmacopea Internacional reconocida</i>		
REGISTRO (BATCH RECORD) DEL LOTE EN ESTUDIO	(Identificación de documentos fuente). <i>Los registros de los 3 (tres) lotes elaborados se encuentran disponibles en el laboratorio en caso que la Autoridad Sanitaria lo requiera.</i>		
METODO ELABORACION	(Descripción detallada incluyendo condiciones operativas de los procesos. Identificación de documentos fuentes)		
LISTADO DE EQUIPOS	(Descripción de equipos utilizados, marca/modelo, código, serie, capacidad máxima-mínima)		
METODOLOGÍA QUÍMICA Y GALÉNICA (Valoración, Sustancias relacionadas, Uniformidad de contenido, Test de disolución, otros)	(Identificación de documentos fuente que correspondan a Métodos de análisis y especificaciones de producto terminado) <i>Especificar si los Métodos de análisis son Codificados o Validados según parámetros de la Farmacopea Argentina u otra Farmacopea Internacional reconocida</i>		
VALIDACIONES DE LOS RESPECTIVOS MÉTODOS DE CUANTIFICACIÓN	(Identificación de documentos fuente que correspondan a Procedimientos e Informes de validación de las metodologías analíticas, para materia prima activa y producto terminado)		
PROCEDENCIA Y TRAZABILIDAD DEL ESTÁNDAR UTILIZADO		SI NO	
	<i>Estándar de Referencia Primario de una fuente reconocida oficialmente.</i>		
	<i>Estándares secundarios y estándares de trabajo: La trazabilidad de los estándares empleados en las determinaciones analíticas es realizada de acuerdo al Anexo IV de la Disposición ANMAT N° 2819/04. Los mismos son almacenados conforme a las instrucciones del proveedor. Los datos de procedencia y protocolo de análisis de los estándares se encuentran a disposición de la Autoridad Sanitaria.</i>		

FIRMA Y SELLO
DIRECTOR TECNICO Y APODERADO/REPRESENTANTE LEGAL


HOJA ___ DE ___



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

4010

RESULTADOS DE LA VALORACION DEL INGREDIENTE FARMACEUTICO ACTIVO EN EL PRODUCTO TERMINADO	(Resultados de la valoración del IFA en el producto terminado del lote en estudio) <i>La variación en el contenido de IFA entre producto test y producto de referencia no es mayor a +/- 5% (Disposición ANMAT N° 5040/06)</i>
RESULTADOS DEL CÁLCULO DE FACTOR DE SIMILITUD F2 y CONCLUSIONES	(Resultados del cálculo del factor de similitud f2 para el producto terminado del lote en estudio, y conclusiones)
PRODUCTO DE REFERENCIA UTILIZADO	(Coincidente con el establecido por la Autoridad Sanitaria: Nombre comercial, identificación del lote, fecha de vencimiento)

<p><i>Todos los documentos fuente arriba mencionados se encuentran disponibles en el laboratorio en caso que la Autoridad Sanitaria lo requiera.</i></p> <p><i>Declaro bajo juramento que los métodos de control, elaboración, ensayos farmacotécnicos, estudios de estabilidad, capacidad operativa para elaborar y/o de control cumplimentan los requisitos de Buenas Prácticas de Fabricación establecidos en la Disposición ANMAT N° 2819/04 y las especificaciones de calidad establecidas en la Farmacopea Argentina u otra Farmacopea Internacional reconocida.</i></p> <p>DEJO CONSTANCIA QUE LA INFORMACIÓN MENCIONADA REVISTE CARÁCTER DE DECLARACION JURADA.</p>	
FIRMA Y SELLO Director Técnico y Apoderado/ Representante Legal.	

Hoja ___ de ___

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014993-16-1

DISPOSICIÓN N°

4010

Handwritten initials

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.F.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

4010

ANEXO II
Requisitos de Documentación e Información para la Presentación de
Resultados de Estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia

FORMULARIO ECLINBE 1.0.2	PRESENTACIÓN DE RESULTADOS DE ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD/BIOEQUIVALENCIA
-------------------------------------	---

INFORMACIÓN DEL PATROCINADOR	
Nombre o razón social	
Carácter (Laboratorio de especialidades medicinales, representante de una empresa extranjera, otro - especificar -)	
Domicilio Real (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Provincia)	
Domicilio Legal (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Provincia)	
Teléfono/Fax	
Correo electrónico	
Dirección Técnica	
Apellido y Nombre	
Matrícula Profesional	
Dirección Médica	
Apellido y Nombre	
Matrícula Profesional	
Representante o apoderado del patrocinador	
Apellido y Nombre	
Documento de identidad (tipo y número)	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Provincia)	
Teléfono/Fax	
Correo electrónico	

INFORMACIÓN DEL ESTUDIO	
Título completo	
Versión del protocolo	
Disposición autorizante del estudio in vivo N°	
Centro Clínico donde se realizó el estudio	
Nombre o razón social	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Provincia)	

J H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

14010

Teléfono/Fax	
Correo electrónico	
Fecha de última inspección	
Investigador Principal	
Apellido y Nombre	
Matrícula Profesional	
Correo electrónico	
Co-Investigador	
Apellido y Nombre	
Matrícula Profesional	
Correo electrónico	
Centro Bioanalítico donde se cuantificarán las muestras biológicas	
Nombre o razón social	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Provincia)	
Teléfono/Fax	
Correo electrónico	
Fecha de última inspección	
Responsable de la etapa analítica	
Apellido y Nombre	
Profesión	
Matrícula Profesional	
Cargo	
Correo electrónico	

1.	DOCUMENTACIÓN GENERAL	Foja/s
1.1	Fotocopia de la disposición autorizante del estudio clínico de bioequivalencia con sus anexos.	
1.2	Declaración respecto a si hubo cambios al registro posteriores a la autorización de realización del estudio de bioequivalencia	
1.3	Detalle de los cambios autorizados posteriores a la autorización de realización del estudio de bioequivalencia	
2.	INFORMACIÓN SOBRE EL/LOS INGREDIENTE/S FARMACEUTICO/S ACTIVO/S – IFA(s)- A ESTUDIAR	
2.1	Producto en Estudio	
2.1.1	Ingrediente farmacéutico activo (DCA, Denominación Común Argentina; Nombre Químico)	
2.1.2	Dosis	
2.1.3	Forma Farmacéutica	
2.1.4	Nombre Comercial (si lo hubiere)	
2.1.5	Nombre del Laboratorio Elaborador	
2.1.6	Domicilio del Lugar de Elaboración	
2.1.7	Fotocopia del prospecto aprobado, según cada caso. En particular de acuerdo a lo establecido en la Disposición ANMAT N° 5904/96	

ff

4010



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

2.1.8	Número de certificado, si lo hubiere o número de expediente por el que se tramita la solicitud de inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales.									
2.1.9	Número de lote y Fecha de vencimiento del producto con que ha sido realizado el estudio.									
2.2	Producto de Referencia									
2.2.1	Ingrediente farmacéutico activo (DCA, Denominación Común Argentina; Nombre Químico)									
2.2.2	Dosis									
2.2.3	Forma Farmacéutica									
2.2.4	Nombre Comercial									
2.2.5	Nombre del Laboratorio Elaborador									
2.2.6	Domicilio del Lugar de Elaboración									
2.2.7	Número de Lote y Fecha de Vencimiento									
2.2.8	Fotocopia del prospecto del producto que utilizado como comparador (Según lo establecido por ANMAT como producto de referencia para los estudios de bioequivalencia). Si el mismo se importa para el estudio, prospecto traducido al español por traductor Público nacional									
2.2.9	Número de certificado.									
2.2.10	Número de Disposición ANMAT, si la hubiere, en la que se declara producto de referencia al utilizado como comparador.									
2.3	Fórmulas cuali-cuantitativas del producto en estudio y del producto de referencia en un cuadro como el siguiente:									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>PRODUCTO DE REFERENCIA</th> <th>PRODUCTO EN ESTUDIO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Forma farmacéutica</td> <td>Forma farmacéutica</td> </tr> <tr> <td>Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s)</td> <td>Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s)</td> </tr> <tr> <td>Excipientes</td> <td>Excipientes</td> </tr> </tbody> </table>	PRODUCTO DE REFERENCIA	PRODUCTO EN ESTUDIO	Forma farmacéutica	Forma farmacéutica	Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s)	Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s)	Excipientes	Excipientes	
PRODUCTO DE REFERENCIA	PRODUCTO EN ESTUDIO									
Forma farmacéutica	Forma farmacéutica									
Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s)	Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s)									
Excipientes	Excipientes									
3.	INFORMACION CLINICA									
3.1	Título del protocolo									
3.2	Número de versión del protocolo y fecha de la misma									
3.3	Resumen del estudio in vivo									
3.3.1	Anticoagulante utilizado en el estudio									
3.4	Enmiendas de protocolo									
3.5	Cronograma completo del estudio in vivo, indicando la fechas de la etapa clínica (periodo 1 y periodo 2) y de la etapa analítica									
4.	INFORMACIÓN BIOANALÍTICA (Documentación correspondiente a la etapa bioanalítica del estudio in vivo)									
4.1	Centro bioanalítico									
4.2	Índice de contenido									
4.3	Resumen de la validación aprobada (incluir parámetros aprobados, número de protocolo, versión, fecha de vigencia)									
4.3.1	Revalidación (si corresponde – Validez de la validación aprobada 2 años desde su realización)									

Handwritten signature



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

140

4.3.2	Validación parcial (Este ítem corresponde si se efectúan validaciones parciales posteriores a la validación inicial del método bioanalítico, presentar la documentación correspondiente explicando la razón de su realización)	
4.4	Resumen de la técnica bioanalítica aprobada (incluir Número de protocolo, versión, fecha de vigencia, Condiciones cromatográficas y equipos, patrones de referencia utilizados)	
4.4.1	Desvíos de protocolo de la metodología validada	
4.4.2	Adecuación del método	
4.5	Copia de la Nota de aviso de recepción de muestras al Programa de Biodisponibilidad y Bioequivalencia (Dpto. de Farmacología - INAME)	
4.6	Remito de envío y recepción de muestras desde el centro clínico al centro bioanalítico.	
4.7	Registro completo del ingreso de todas las muestras del estudio al centro bioanalítico, incluyendo fecha, horario y condiciones de la muestra.	
4.8	Procedimiento Operativo Estándar utilizado para la cuantificación de las muestras de los voluntarios (aplicación de la metodología bioanalítica). - Incluir Número de protocolo, versión, fecha de vigencia-	
4.9	Cronograma de la cuantificación de las muestras de los voluntarios	
4.10	Registros de movimientos de muestras en el freezer incluyendo fecha y horario.	
4.11	Registro de procesamiento de las muestras correspondientes a la totalidad de los voluntarios.	
4.12	Planilla de resultados analíticos incluyendo los datos crudos, procesamiento y cálculos de la curva de calibración, controles de calidad y muestras correspondientes a la totalidad de los voluntarios.	
4.12.1	Copia de cuaderno de analista correspondiente a la cuantificación de la totalidad de los voluntarios.	
4.13	Registros de Preparación de solución patrón, soluciones de trabajo, estándares de calibración y controles de calidad. Informar cantidad de replicados preparados y concentración, datos crudos de pesadas, fecha de preparación, detalles de preparación, condiciones de almacenamiento, cumplimiento o desvíos de POE.	
4.13.1	Registros de verificación inicial de preparación de soluciones y/o calibradores -controles de calidad	
4.13.2	Registros completos de movimiento de soluciones y/o calibradores - controles de calidad en freezer/heladera durante todos los días de cuantificación	
4.14	Tablas resumen para todos los días de cuantificación:	
4.14.1	Resultados de las Curvas de calibración (Indicar secuencia a la que corresponde - fecha, pendiente, ordenada al origen y coeficiente de correlación)	
4.14.2	Resultados para cada curva de calibración (Indicar secuencia a la que corresponde - fecha; Número de niveles de estándares de calibración; datos descriptivos - pendiente, ordenada al origen y	



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 ANMAT

4010

	coeficiente de correlación; valores cuantificados de los estándares de calibración con porcentajes de desvíos respecto a valores nominales; Conclusiones; Descarte de datos)	
4.14.3	Resultados de controles de calidad, indicando los valores que no cumplen los criterios de aceptación. (Indicar secuencia a la que corresponde - fecha; Concentraciones de las muestras de control de calidad (QC) – Número de replicados; Resultados y conclusiones; Descarte de datos; porcentajes de desvíos respecto a valores nominales)	
4.14.4	Corridas analíticas rechazadas	
4.15	Procedimiento Operativo Estándar correspondiente a reinyecciones, reanálisis y reintegraciones.	
4.16	Informe de las reinyecciones, reanálisis y reintegraciones realizadas durante la cuantificación de las muestras del estudio in vivo (Identificación de la muestra y corrida, motivos, datos crudos y resultados de las inyecciones originales, reinyecciones, reanálisis y reintegraciones, valor informado para el análisis estadístico).	
4.16.1	Tabla resumen	
4.16.2	Cromatogramas originales y de reanálisis, reinyección, reintegración (lo que corresponda).	
4.17	Patrones de referencia utilizados durante la cuantificación del estudio in vivo (identificación, número de lote, fecha de vencimiento, nombre y dirección del fabricante, certificados de análisis, estabilidad y condiciones de almacenamiento)	
4.18	Análisis de muestras incurridas	
4.19	INFORMACIÓN CROMATOGRÁFICA	
4.19.1	Secuencias cromatográficas de inyección correspondientes a la totalidad de la cuantificación de los voluntarios	
4.19.2	Cromatogramas correspondientes al 20% de la totalidad de los voluntarios, seleccionados aleatoriamente en igual número de T y R, con los siguientes datos: identificación de la serie analítica, identificación de la muestra, fecha y hora de análisis, concentración calculada, parámetros (analito y patrón interno), relación de los parámetros (analito / patrón interno), tiempos retención (analito y el patrón interno). Incluir curva de calibración y controles de calidad. Los cromatogramas deben estar impresos en una escala apropiada que permita la verificación visual de la forma de integración del pico. (La Agencia Reguladora, podrá solicitar mayor número de cromatogramas o la totalidad de los mismos)	
4.19.3	Reporte final de las series analíticas correspondiente a la totalidad de la cuantificación de los voluntarios, con los siguientes datos: identificación de la serie analítica, identificación de la muestra, fecha, hora, vial, concentración nominal, tiempos de retención (analito y patrón interno), parámetros (analito y estándar interno), relación de los parámetros (analito/estándar interno), concentración calculada, % de valor nominal o desvío, parámetro de integración, registro de modificación y de exclusión.	
4.20	Tabla o informe final con los resultados de las muestras de los	

A H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

14010

	voluntarios, enviado para el análisis estadístico.	
4.21	CD conteniendo un Excel con datos crudos de la totalidad de las secuencias de cuantificación del estudio in vivo, que incluya identificación de la secuencia, nombre de la corrida, área de analito, área de estándar interno, relación de áreas, concentración hallada para la curva de calibración, controles de calidad y muestras de los voluntarios	
4.22	Listado de Procedimientos Operativos Estándares utilizados durante la cuantificación de las muestras de los voluntarios (Código de POE, título del documento, versión vigente al momento de la cuantificación) – Aclarar si alguno de los POEs utilizados durante la validación tuvo actualización de la versión al momento de la cuantificación	
5.	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	
5.1	Información individual. Se presentarán los datos obtenidos de cada voluntario en cada uno de los tiempos de toma de la muestra, especificando:	
5.1.1	Datos demográficos de la muestra (edad, sexo, peso índice de masa corporal, etc.).	
5.1.2	Para cada individuo (Tablas 1 y 2):	
5.1.2.1	Unidad de medida.	
5.1.2.2	Valores en cada tiempo.	
5.1.2.3	Secuencia.	
5.1.2.4	Producto recibido (T= Producto en Estudio o R= Producto de referencia).	
5.1.2.5	Concentración máxima (C _{máx}).	
5.1.2.6	Tiempo en alcanzar C _{máx} . (T _{máx}).	
5.1.2.7	Constante de eliminación (k _e).	
5.1.2.8	Vida media (t _{1/2}).	
5.1.2.9	Área bajo la curva a tiempo t (AUC _{0-t}).	
5.1.2.10	Área bajo la curva a infinito (AUC _{inf}).	
5.1.3	Para cada tiempo (Tablas 1 y 2).	
5.1.3.1	Media aritmética	
5.1.3.2.	Mediana.	
5.1.3.3	Desvío estándar.	
5.1.3.4.	Coeficiente de Variación por ciento (CV%).	
5.1.3.5	Valor mínimo (Mn).	
5.1.3.6	1° cuartil.	
5.1.3.7	3° cuartil	
5.1.3.8	Valor máximo.(Mx).	
5.1.4	Curvas de cada voluntario, con datos no transformados logarítmicamente, de los valores Concentración/tiempo, recibiendo producto en estudio y producto de referencia (2 curvas por voluntario).	
5.2	Información consolidada (Tabla 3).	
5.2.1	Curvas comparativas Producto en estudio y Producto de referencia con valores promedio Concentración/tiempo (datos no	

Handwritten signature/initials



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

4010

	transformados logarítmicamente).	
5.2.2	Tabla de la Secuencia RT, cuando cada voluntario recibió el tratamiento R (referencia) y T (producto en estudio), conteniendo para cada voluntario y cada tratamiento (Tabla 3). Para cada uno de los parámetros, expresar: a) Media aritmética (Md). b) Mediana (Mn). c) Media geométrica (MG). d) Desvío estándar. e) Coeficiente de Variación por ciento (CV%). f) Valor mínimo (Mn). g) 1° cuartilo. h) 3° cuartilo i) Valor máximo.(Mx).	
5.2.2.1	Cmáx.	
5.2.2.2	Tmáx.	
5.2.2.3	Ke.	
5.2.2.4	T1/2.	
5.2.2.5	AUC0-t.	
5.2.2.6	AUCinf.	
5.2.3	Tabla de la secuencia TR, cuando cada voluntario recibió el tratamiento T y R, conteniendo para cada voluntario y cada tratamiento (Tabla 4). Para cada uno de los parámetros, expresar: a) Media aritmética (Md). b) Mediana (Mn). c) Media geométrica (MG). d) Desvío estándar. e) Coeficiente de Variación por ciento (CV%). f) Valor mínimo (Mn). g) 1° cuartilo. h) 3° cuartilo i) Valor máximo (Mx).	
5.2.3.1	Cmáx.	
5.2.3.2	Tmáx.	
5.2.3.3	Ke.	
5.2.3.4	T1/2.	
5.2.3.5	AUC0-t.	
5.2.3.6	AUCinf.	
5.3	Relación T/R (Punto Estimado) y su intervalo de confianza 90%. Se expresará para cada parámetro (Cmáx, AUC0-t y AUCinf), la razón T/R (Punto Estimado) y el intervalo de confianza 90% de la misma.	
6.	ESTADÍSTICA INFERENCIAL	
6.1	Análisis de Variancia (ANOVA) de los datos logarítmicamente (ln) transformados (Cmáx, AUC0-t y AUCInfinito).	
6.2	Intervalo de Confianza 90%, para el limite 0.80 - 1.25 de Cmáx,	

A H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

4010

	AUC0-t y AUCInfinito.	
6.3	Resultados de las dos pruebas t unilaterales para cada límite de confianza (Límite Inferior y Límite Superior), por Test de Schuirmann.	
7.	INFORMACIÓN SOBRE ESTUDIOS REALIZADOS EN ORINA	
7.1	Cuando la comparación del producto en estudio y producto de referencia se base en la curva acumulativa de excreción urinaria en función del tiempo, la recolección de las muestras de orina deberá realizarse con la suficiente frecuencia para permitir la determinación de la velocidad y cantidad excretada de la droga o sus metabolitos (Disposición ANMAT N° 3185/99). Los siguientes parámetros serán utilizados en lugar de AUC0-t; AUCinf, y C _{máx} , respectivamente: a) A _{et} : excreción urinaria acumulativa a tiempo t. b) A _{einf} : excreción urinaria acumulativa extrapolada al infinito. dA _e /dt: velocidad de excreción urinaria.	
8.	INFORMACIÓN SOBRE EVENTOS ADVERSOS	
8.1	Tabla con todos los eventos adversos acaecidos en cada voluntario con cada tratamiento.	
8.2	Fotocopia de la "hoja amarilla" remitida al Sistema Nacional de Farmacovigilancia para cada uno de los eventos adversos de cada uno de los voluntarios. Los eventos y reacciones adversas graves, deberán comunicarse al Sistema Nacional de Farmacovigilancia dentro de las 48 horas de ocurridos	
9.	<u>ABANDONO DEL ESTUDIO</u>	
9.1	<u>Consignar los abandonos acaecidos durante el estudio, detallando los motivos de los mismos.</u>	

Notas: El formulario presentado debe contener todos los campos solicitados completos (incluyendo el número de fojas de la presentación) o aclarando que no aplica dicha solicitud para el estudio presentado, no pudiendo eliminarse ningún campo de los mismos.

La documentación correspondiente al protocolo bioanalítico respecto a datos crudos para los cálculos de concentración debe presentarse adicionalmente en versión electrónica (Excel 97-2003) para la totalidad de la cuantificación de las muestras de los voluntarios.

Se deberán adjuntar los modelos de TABLA I, II, III y IV de acuerdo a la presente disposición.

Representante del patrocinador: firma, fecha y aclaración

[Handwritten signature]



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

4010

TABLA I - ECLINBE 1.0.2

PLANILLA VOLUNTARIO

Numero de orden: Sexo:
VOLUNTRIO: (identificación) Edad: Años
Secuencia: (TR o RT) Peso: kg
Período de lavado: (duración) Altura: cm

Planeado		Periodo 1 (Fecha)		Periodo 2 (Fecha)	
Muestra N°	Tiempo y unidad	Extracción (tiempo)	Formulación (concentración)	Extracción (tiempo)	Formulación (concentración)
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
...					
...					
...					

FARMACOCINETICA:

	Periodo 1	Periodo 2
C _{max} (unidad):
T _{max} (unidad):
ABC(0-tiempo) (unidad):
K _e (unidad):
vida ½ (unidad):
ABC(0-infinito) (unidad):
Puntos extrapolados para estimar la K _e :

Unidad: Debe referirse, según corresponda, las unidades tiempo o magnitud. Los valores de tiempo inferiores a 60 minutos deben referirse como minutos.
El resultado de la medición plasmática debe referirse, según corresponda y exclusivamente, del siguiente modo:

A H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

10

TABLA IV – ECLINBE 1.0.2

Los siguientes modelos de tablas serán aplicados a: C_{máx}, AUC 0-t y AUC 0-Infinito (total 3 tablas de cada tipo).

ESTADISTICA DESCRIPTIVA DEL PARAMETRO

FORMULACION	TEST			REFERENCIA		
	Total	Periodo1	Periodo2	Total	Periodo1	Periodo2
Estadísticos						
Tamaño de muestra						
Media						
Mediana						
Desvio estandar						
Varianza						
M. Geométrica						
CV						
Valor mínimo						
1º Cuartilo						
3º cuartilo						
Valor máximo						

ANALISIS DE VARIANZA DE DOS VIAS PARA DISEÑO CRUZADO 2x2

Fuente de Variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F	p-valor
Secuencia					
Error interindividual					
Periodo					
Formulación					
Error Intraindividual					
Total					

CV interindividual: %

CV intraindividual: %

[Handwritten signatures]



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

4010

Presentación de resultados de :

Punto Estimado:

Intervalo de Confianza 90% (0.80 –1.25):

LI 0.80: Valor Inferior obtenido:

LS 1.25: Valor Superior obtenido:

Dos tests de una cola:

1.- H0 a) $LI < 0.80$ H1 a) $LI \geq 0.80$

Valor p:

Conclusión:

2.- H0 b) $LS > 1.25$ H1 b) $LS \leq 1.25$

Valor p:

Conclusión:

Conclusión final:

.....
.....
.....
.....
.....

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-014993-16-1

DISPOSICIÓN Nº

4010

CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.