República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-5068-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 21 de Junio de 2019

Referencia: EX-2019-56447016-APN-ANMAT#MSYDS

VISTO la Ley Nº 16.463, los Decretos Nros. 9763 del 21 de diciembre de 1964, 150 del 20 de enero de 1992 (t.o. 1993), los Decretos Nros. 434 del 1 de marzo de 2016, 1063 del 4 de octubre de 2016 y 891 del 1 de noviembre de 2017, la Resolución 90-E del 19 de septiembre de 2017 del ex MINISTERIO DE MODERNIZACIÓN DE LA NACIÓN, las Disposiciones ANMAT Nros. 3185 del 25 de junio de 1999, 5040 del 6 de septiembre de 2006, 556 del 5 de febrero de 2009, 758 del 23 de febrero de 2009, 1263 del 1 de marzo de 2012, 4132 del 18 de julio de 2012, 4326 del 26 de julio de 2012, 1918 del11 de abril de 2013, 2434 del 24 de abril de 2013, 6766 del 29 de junio de 2016, 9222 del 3 de agosto de 2017, 8398 del 17 de agosto de 2018, 271 del 10 de enero de 2019, 3602 del 13 de abril de 2018 y surectificatoria 3827 del 19 de abril de 2018, el Informe Técnico de la Organización Mundial de la Salud (OMS) Nº 937/2006 —Anexo 8— y el Expediente EX-2019-56447016-APN-ANMAT#MSYDS de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que los estudios de bioequivalencia en humanos han sido aceptados en los últimos 25 años como un requisito sobre el cual se basan las agencias regulatorias de medicamentos para establecer la equivalencia terapéutica de los productos farmacéuticos multifuentes con respecto a un producto de referencia.

Que por Disposición ANMAT Nº 3185/99 se aprobaron las recomendaciones técnicas para la realización de estudios de equivalencia contenidas en el documento denominado: "Cronograma para exigencia de estudios de equivalencia entre medicamentos de riesgo sanitario significativo", y mediante disposiciones posteriores, esta Administración Nacional ha ido incorporando ingredientes farmacéuticos activos a la obligatoriedad de demostración de bioequivalencia.

Que la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su Serie de Informes Técnicos Nº 937/2006 —Anexo 8— ha considerado al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) como una herramienta válida de clasificación de aquellos principios activos que solo requieren demostraciones de equivalencia *in vitro* exceptuándolos de estudios *in vivo*.

Que el SCB se basa en la solubilidad acuosa y la permeabilidad intestinal del ingrediente farmacéutico activo; cuando estas dos propiedades se combinan con la disolución del medicamento se obtienen los tres factores que determinan la velocidad y la cantidad de ingrediente farmacéutico activo absorbido desde una

forma farmacéutica oral de liberación inmediata, permitiendo establecer la inferencia de la Bioequivalencia.

Que de acuerdo a los principios del SCB surgen dos conceptos aplicables a los productos farmacéuticos multifuentes: el de estudios de equivalencia *in vitro* y el de bioexenciones.

Que la introducción del SCB ha provocado un gran impacto en la práctica regulatoria al establecer las pautas para la demostración de la bioequivalencia entre medicamentos mediante ensayos de disolución *in-vitro* para las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata, limitando así los requerimientos de estudios *in vivo*.

Que las agencias de medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) y de la Comunidad Económica Europea (European Medicines Agency, EMA) han adoptado los criterios del SCB y ambas coinciden en que la bioexención es justificada cuando las drogas tienen alta solubilidad y alta permeabilidad (Clase I), son de amplio margen terapéutico y el producto cumple con determinados criterios de disolución.

Que la OMS en el documento antes mencionado considera exceptuables de la demostración de equivalencia *in vivo* a las drogas de Clase I y también extiende la bioexención a los productos medicinales que contengan drogas de Clase III (baja permeabilidad / alta solubilidad), criterio también adoptado por la EMA.

Que la demostración de la bioequivalencia mediante ensayos de disolución, permite reducir en forma considerable los tiempos y costos de la realización de estudios *in vivo*, reemplazar en algunos casos los estudios en humanos y agilizar la ejecución de las políticas sanitarias vigentes con la finalidad de poner al alcance de la población un número cada vez mayor de productos medicinales con equivalencia establecida.

Que es de interés nacional promover la adopción de lineamientos técnicos para mantener el nivel de fiscalización dentro de los parámetros internacionales.

Que en la Disposición ANMAT N° 758/09 se establecieron los requisitos necesarios para reemplazar los estudios de bioequivalencia *in vivo* por estudios de disolución basados en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico del IFA.

Que en ese contexto por Disposición ANMAT N° 6766/16 fue necesario establecer requisitos para la solicitud de Bioexención, en los casos de: solicitudes de exención de los estudios de biodisponibilidad (BD) y/o bioequivalencia (BE) *in vivo* para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata (FFSO-LI) en base al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB); para formulaciones sólidas orales proporcionalmente similares a otro producto cuya equivalencia haya sido demostrada mediante un estudio *in vivo* o *in vitro*; y para cambios posteriores en formulaciones que hayan demostrado BE.

Que asimismo a tales fines se adoptó, por la referida Disposición ANMAT N° 6766/16, una Guía con recomendaciones para su implementación.

Que por la Disposición ANMAT N° 271/19 se creó en el ámbito de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL el "Programa Integral de Biodisponibilidad, Bioequivalencia e Intercambiabilidad de Medicamentos" con el objetivo de supervisar las acciones desarrolladas por los Servicios dedicados a los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia y de Equivalencia *in-vitro* y Bioexenciones y establecer los lineamientos para el análisis de la correlación *in vivo – in vitro*.

Que por otra parte, el Decreto N° 434/16 aprobó el Plan de Modernización del Estado como el instrumento mediante el cual se definen los ejes centrales, las prioridades y los fundamentos para promover las acciones necesarias orientadas a convertir al Estado en el principal garante de la transparencia y del bien común.

Que en consecuencia, en ese marco se planteó la necesidad de iniciar un proceso de modificación y simplificación de normas aplicables a fin de brindar una respuesta rápida y transparente a los

requerimientos del ciudadano.

Que a esos fines se dictó el Decreto N° 891/17 por el que se aprobaron las BUENAS PRÁCTICAS EN MATERIA DE SIMPLIFICACIÓN aplicables para el funcionamiento del Sector Público Nacional y el dictado de la normativa y sus regulaciones.

Que el artículo 3° del citado decreto estableció que el Sector Público Nacional debe velar por el dictado de normas simples, claras, precisas y de fácil comprensión, siendo necesario confeccionar textos actualizados de las normas regulatorias y de las Guías de los trámites a su cargo.

Que en ese marco resulta necesario actualizar la Guía aprobada por la Disposición ANMAT N° 6766/16 y el procedimiento allí establecido para tramitar una bioexención.

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 sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- La solicitud de Bioexención de ingredientes farmacéuticos activos (IFA) con requerimiento de demostración de bioequivalencia (en adelante, solicitud de bioexención), según los criterios establecidos en la Disposición ANMAT N° 758/09, y la presentación de los resultados para obtener la declaración de bioequivalencia se regirán por el procedimiento aprobado en la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.- El procedimiento establecido en la presente disposición será de aplicación obligatoria para todas las solicitudes de bioexención para los IFA con requerimiento de demostración de bioequivalencia, previsto en la normativa dictada por esta Administración Nacional.

Asimismo, este procedimiento será de aplicación para todos aquellos IFA para los que no se exija expresamente la demostración de bioequivalencia en la normativa de esta Administración Nacional, a requerimiento del interesado.

ARTICULO 3°.- La solicitud de Bioexención deberá efectuarse teniendo en cuenta los lineamientos establecidos en la "GUÍA PARA LA SOLICITUD DE BIOEXENCIONES DE IFA CON REQUERIMIENTO DE BIOEQUIVALENCIA" que como ANEXO I (IF-2019-56479681-APN-ANMAT#MSYDS) forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 4°.- La solicitud de Bioexención y la documentación obligatoria establecida en los Anexos II (IF-2019-56480783-APN-ANMAT#MSYDS) o III (IF-2019-56481597-APN-ANMAT#MSYDS) de la presente, según corresponda, deberán presentarse ante el "Programa Integral de Biodisponibilidad, Bioequivalencia e Intercambiabilidad de Medicamentos" (en adelante EL PROGRAMA), creado por Disposición ANMAT N° 271/19, a través de los medios escritos disponibles de conformidad con lo dispuesto en el artículo 20 de la presente disposición.

ARTÍCULO 5°.- Una vez presentada la totalidad de la documentación establecida en el Anexo II (IF-2019-56480783-APN-ANMAT#MSYDS) o III (IF-2019-56481597-APN-ANMAT#MSYDS), El PROGRAMA deberá, en un plazo máximo de 20 (VEINTE) días hábiles administrativos, convocar al interesado y realizar una reunión presencial, en la que se analizará el protocolo y temas relacionados con los estudios presentados. Se labrará acta de la reunión dejando constancia de los temas discutidos en relación con lo solicitado.

ARTÍCULO 6°.- Previo a la convocatoria de la reunión EL PROGRAMA podrá solicitar, por única vez, al interesado que acompañe información adicional. En este caso, se suspenderá el plazo establecido en el artículo anterior.

El interesado deberá acompañar la documentación solicitada en un plazo máximo de 10 (DIEZ) días hábiles administrativos.

ARTÍCULO 7°.- Si el interesado no acompañara la solicitud con la totalidad de la documentación requerida según el Anexo II (IF-2019-56480783-APN-ANMAT#MSYDS) o III (IF-2019-56481597-APN-ANMAT#MSYDS) de la presente disposición, según corresponda, o no acompañara la documentación adicional que se le hubiera solicitado o no concurriera a la reunión se rechazará la solicitud para la realización del estudio de equivalencia *in vitro* mediante el dictado del acto administrativo pertinente.

ARTÍCULO 8°.- El PROGRAMA contará con un plazo máximo de 5 (CINCO) días hábiles administrativos posteriores a la referida reunión para realizar el informe técnico y comunicar la aceptación de la Solicitud de Bioexención por medio del sistema TAD o a través de los medios disponibles de conformidad con lo dispuesto en el artículo 20.

En caso de corresponder el rechazo de lo solicitado se procederá al dictado del acto administrativo denegatorio pertinente.

ARTÍCULO 9°.- Si transcurrido el plazo máximo de 20 (VEINTE) días hábiles administrativos establecido en el artículo 5° de la presente disposición no se hubiera convocado y realizado la reunión referida, el interesado podrá dar inicio al estudio de equivalencia *in vitro* cuya aprobación solicitara, debiendo con carácter previo requerir a la ANMAT, por medio escrito fehaciente, que en el término de 10 (DIEZ) días hábiles administrativos se emita el informe técnico correspondiente, y en caso de ser favorable, se apruebe la realización del estudio de equivalencia *in vitro*.

ARTÍCULO 10.- El interesado deberá notificar a la ANMAT el comienzo del estudio con una antelación de 30 (TREINTA) días hábiles administrativos, por medio del sistema TAD o a través de los medios disponibles de conformidad con lo dispuesto en el artículo 20.

ARTÍCULO 11.- El interesado contará con un plazo máximo de 120 (CIENTO VEINTE) días corridos para la realización del estudio de equivalencia *in vitro* desde la notificación de la autorización.

Dicho plazo podrá ser prorrogado por única vez, mediante fundamentos que acrediten la demora, hasta 60 (SESENTA) días corridos, siempre y cuando el interesado la solicite por medio escrito fehaciente con una antelación de 15 (QUINCE) días corridos anteriores al vencimiento del plazo previsto en el párrafo anterior. El PROGRAMA deberá comunicar si otorga la prórroga solicitada en un plazo máximo de 5 (CINCO) días hábiles administrativos.

Transcurrido el plazo máximo de 5 (CINCO) días hábiles administrativos sin que la Administración Nacional se pronuncie, el interesado podrá contar con los 60 (SESENTA) días adicionales solicitados, debiendo con carácter previo requerir a EL PROGRAMA, por medio escrito fehaciente, que en el término de 10 (DIEZ) días hábiles administrativos comunique su decisión favorable.

ARTÍCULO 12.- Una vez finalizado el estudio de equivalencia *in vitro*, el interesado deberá presentar los resultados para su evaluación de acuerdo a lo establecido en los Anexos IV (IF-2019-56482515-APN-ANMAT#MSYDS) y VI (IF-2019-56484724-APN-ANMAT#MSYDS) ó V (IF-2019-56483461-APN-

ANMAT#MSYDS) y VI (IF-2019-56484724-APN-ANMAT#MSYDS) según corresponda, que forman parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 13.- Realizada la presentación de los resultados, EL PROGRAMA dispondrá de un plazo de 90 (NOVENTA) días hábiles administrativos para emitir el informe técnico de aprobación o rechazo de los resultados del estudio.

ARTÍCULO 14.- En caso de estimarlo necesario EL PROGRAMA podrá solicitar, por única vez, información adicional a los fines de evaluar los resultados presentados. En este supuesto, se suspenderá el plazo establecido en el artículo anterior.

El solicitante dispondrá de un plazo de 15 (QUINCE) días hábiles administrativos para dar respuesta a lo requerido.

Si el interesado adjuntara documentación y/o información insuficiente o no diera respuesta a lo solicitado, se procederá al dictado del acto denegatorio pertinente.

ARTÍCULO 15.- Vencido el plazo establecido en el artículo 11, si el interesado no presentara los resultados del estudio se procederá al dictado del acto denegatorio pertinente.

ARTÍCULO 16.- Una vez aprobados los resultados por EL PROGRAMA, dentro de los 20 (VEINTE) días hábiles administrativos posteriores, la ANMAT deberá dictar el acto administrativo correspondiente.

ARTÍCULO 17.- Cuando la solicitud de inscripción en el REGISTRO DE ESPECIALIDAD MEDICINAL (REM) se encuentre aún en proceso de evaluación y no haya sido evaluado por todas las áreas técnicas del INAME con informe técnico favorable, no podrá emitirse la autorización para la realización del estudio.

ARTÍCULO 18.- Aquellos productos para los cuales se haya denegado la Solicitud de Bioexención y/o la presentación de sus resultados, no podrán ser comercializados hasta tanto den cumplimiento a lo dispuesto en la presente.

No obstante ello, esta Administración Nacional podrá disponer su excepción en caso de impacto sanitario significativo.

ARTÍCULO 19.- Los productos de referencia para la realización de estudios de bioequivalencia o equivalencia *in vitro* serán los establecidos por esta Administración Nacional de acuerdo a la normativa vigente.

ARTÍCULO 20.- Tanto la solicitud de Bioexención como la presentación de los resultados se realizarán mediante la PLATAFORMA DE TRÁMITES A DISTANCIA (TAD) aprobada por el Decreto N° 1063/16 y reglamentada por la Resolución 90-E/17 del ex MINISTERIO DE MODERNIZACIÓN DE LA NACIÓN y las normas que en el futuro las modifiquen, complementen o sustituyan.

Hasta que dicha plataforma se encuentre operativa, los trámites se realizarán en forma presencial ante la mesa de entrada de este organismo, mediante PEN-DRIVE o cualquier otro medio que la Administración Nacional permita.

ARTÍCULO 21.- El procedimiento establecido en la presente disposición se aplicará a los trámites iniciados a partir de su entrada en vigencia.

ARTÍCULO 22.- Las solicitudes de Bioexención y la presentación de resultados que se encuentren en trámite a la entrada en vigencia de la presente disposición continuarán según el procedimiento vigente al momento de su inicio y según lo establecido en los artículos 23, 24, 25, 26 y 27 de la presente disposición.

Asimismo, resultarán aplicables en tales casos las disposiciones de los artículos 10, 11, 17, 18 y 19 dela

presente.

ARTÍCULO 23.- Esta Administración Nacional deberá expedirse en un plazo de 60 (SESENTA) días hábiles administrativos respecto de las solicitudes de Bioexención que se encuentren en evaluación al momento de la entrada en vigencia de la presente disposición.

Si transcurrido el plazo establecido en el párrafo anterior no mediara informe alguno, el interesado podrá requerir a la ANMAT por medio escrito fehaciente, que en el término de 10 (DIEZ) días hábiles administrativos se emita el informe técnico correspondiente, y en caso de ser favorable, se emita el acto administrativo autorizando la realización del estudio.

ARTÍCULO 24.- En el caso de los trámites de solicitud de Bioexención que a la entrada en vigencia de la presente disposición se encuentren en la instancia de respuesta de observaciones efectuadas por esta Administración Nacional, el interesado deberá dar cumplimiento a lo requerido en un plazo no mayor de 30 (TREINTA) días hábiles administrativos. En caso contrario, se procederá al dictado del acto administrativo denegatorio pertinente.

ARTÍCULO 25.- Esta Administración Nacional deberá expedirse en un plazo de 60 (SESENTA) días hábiles administrativos respecto de los resultados de estudios de equivalencia in vitro que se encuentren en evaluación al momento de la entrada en vigencia de la presente disposición.

ARTÍCULO 26.- En el caso de los trámites de presentación de resultados de estudios de bioequivalencia que a la entrada en vigencia de la presente disposición se encuentren en la instancia de respuesta de observaciones efectuadas por esta Administración Nacional, el interesado deberá dar cumplimiento a lo requerido en un plazo de 30 (TREINTA) días hábiles administrativos. En caso contrario, se dictará el acto administrativo denegatorio pertinente.

ARTÍCULO 27.- Para los estudios de equivalencia *in vitro* que a la entrada en vigencia de la presente disposición cuenten con la autorización de esta Administración Nacional, si cumplidos 180 (CIENTO OCHENTA) días corridos contados a partir de la entrada en vigencia de la presente disposición, el interesado no hubiera presentado los resultados correspondientes para su evaluación se dictará el acto administrativo denegatorio pertinente.

ARTÍCULO 28.- Derógase la Disposición ANMAT Nº 6766/16.

ARTÍCULO 29.- La presente disposición entrará en vigencia a los 60 (SESENTA) días hábiles administrativos contados a partir de su publicación en el Boletín Oficial.

ARTÍCULO 30.- Regístrese. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Dése a la Coordinación de Gestión Administrativa, a la Dirección de Gestión de Información Técnica, al Instituto Nacional de Medicamentos y a la Dirección de Relaciones Institucionales y Regulación Publicitaria. Comuníquese a las Cámaras de la industria farmacéutica CILFA, CAEME, COOPERALA, CAPGEN, CAPEMVEL y SAFyBI. Cumplido archívese.

EX-2019-56447016- APN-ANMAT#MSYDS

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.06.21 18:10:11 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.21 18:10:18 -03'00'

ANEXO I

GUÍA PARA LA SOLICITUD DE BIOEXENCIONES DE IFA CON REQUERIMIENTO DE BIOEQUIVALENCIA

1. INTRODUCCIÓN.

Esta guía aporta los lineamientos para las solicitudes de exención de los estudios de biodisponibilidad (BD) y/o bioequivalencia (BE) *in vivo* para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata (FFSO-LI) en base al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB)* y para formulaciones sólidas orales proporcionalmente similares a otro producto cuya equivalencia haya sido demostrada mediante un estudio *in vivo o in vitro.*

** El SCB considera Productos de Liberación inmediata a aquellos que presentan patrones de rápida y muy rápida disolución.*

2. EL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICO.

2.1 Descripción y Fundamento Científico:

El SCB es un marco científico para clasificar los ingredientes farmacéuticos activos (IFA) en base a su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. [1-6] Cuando se combina con la disolución y el análisis crítico de los excipientes del producto farmacéutico oral de liberación inmediata, el SCB toma en cuenta los factores principales que gobiernan la velocidad y extensión de la absorción del IFA desde el producto farmacéutico: la composición de excipientes, la disolución, la solubilidad y la permeabilidad intestinal. [7-8]

Según el SCB, los IFA se clasifican de acuerdo a la siguiente tabla.

Tabla 1: Clasificación de los IFA en base al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico:

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

2.1.1 Solubilidad.

Un IFA se considera *altamente soluble* cuando la dosis más elevada del producto farmacéutico es soluble en un volumen de 250 ml o menos (dosis / solubilidad ≤ 250 ml) en un medio acuoso y en un intervalo de pH comprendido entre 1,2 y 6,8 a 37 ± 1ºC. Por ejemplo, si un IFA se encuentra en forma de comprimidos de 500 mg, 850 mg y 1000 mg, ese IFA se considera *altamente soluble* cuando la dosis más elevada (1000 mg) se disuelve en las condiciones anteriormente citadas. [9-10]

2.1.2 Permeabilidad.

Se considera que un IFA es *altamente permeable* cuando se establece que la fracción absorbida de la dosis administrada en seres humanos es del 85% o más, basándose en una determinación de balance de masa o en la comparación con una dosis de referencia intravenosa. [11]

2.1.3 Cinética de disolución de las FFSO-LI.

A los fines de una solicitud de bioexención, se considera que un producto farmacéutico es de *muy rápida disolución* cuando 85% o más de la cantidad declarada se disuelve dentro de los 15 minutos en un medio de disolución de pH 1,2; 4,5 y 6,8 a 37 ± 1°C usando el aparato II -paleta- de la Farmacopea Argentina, 7° Ed. Vol 1 (Aparato II.FA.7ma) a 75 rpm o alternativamente el

aparato I –canastillo- de la Farmacopea Argentina, 7° Ed. Vol 1 (Aparato I.FA.7ma) a 100 rpm.

Se considera que un producto farmacéutico es de *rápida disolución* cuando más del 85% de la cantidad declarada se disuelve dentro de los 30 minutos en las mismas condiciones mencionadas anteriormente.

Podrá solicitarse la bioexención para productos farmacéuticos conteniendo IFA de Clase I si los dos productos a comparar, referencia y multifuente, pueden ser categorizados como de disolución muy rápida o, cuando siendo de disolución rápida sus perfiles de disolución resultan esencialmente similares.

Para productos farmacéuticos conteniendo IFA de Clase III, en cambio, la bioexención sólo podrá ser solicitada si los dos productos a comparar, referencia y multifuente, pueden ser categorizados como de disolución muy rápida.

2.3 Aplicación de las Bioexenciones en Argentina.

El método del SCB descrito en esta guía puede emplearse solamente para justificar las bioexenciones de los productos farmacéuticos fabricados conforme a las Buenas Prácticas de Fabricación y Control de Medicamentos.

La aplicación de estas exenciones se ha considerado para:

a) Formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata que contienen IFA pertenecientes a la clase I y/o III.

b) Formulaciones proporcionalmente similares a otro producto cuya equivalencia haya sido demostrada mediante un estudio *in vivo o in vitro.*

3. METODOLOGÍA PARA CLASIFICAR LOS IFA EN BASE A SU SOLUBILIDAD, PERMEABILIDAD Y DETERMINACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CINÉTICAS DE DISOLUCIÓN DE LOS PRODUCTOS MULTIFUENTE.

3.1 BIOEXENCIONES BASADAS EN EL SCB.

3.1.1 Clasificación:

3.1.1.1 Clasificación en base a la solubilidad de los IFA

Uno de los objetivos del SCB es determinar la solubilidad en equilibrio de un IFA bajo condiciones fisiológicas de pH, para lo cual se deberá determinar la solubilidad en función del pH del IFA empleado en la manufactura del producto en estudio, en un medio acuoso a 37±1ºC en tres pH comprendidos entre 1,2-6,8 durante 24 horas. Además, se deberá evaluar un número suficiente de condiciones de pH para definir con precisión el perfil de solubilidad versus pH.

Se recomienda un mínimo de tres mediciones de solubilidad en cada condición de pH debiendo ser el CV% menor que 5% (CV% = [desvío estándar / media aritmética]*100). Según la variabilidad del estudio, es posible que sea necesario un mayor número de determinaciones para proveer un cálculo de solubilidad confiable. Si el número de muestras es mayor que 3, todas las réplicas deben ser consideradas en el cálculo del desvío estándar.

Para ser utilizadas en los estudios de solubilidad, se consideran apropiadas las soluciones reguladoras estándares descritas en la Farmacopea Argentina (FA) Ed. 7° o en el capítulo Reactivos, Indicadores y Soluciones de la Farmacopea de Estados Unidos. [12-13] Si estas soluciones no resultaran apropiadas por razones físicas o químicas, se tendrán que utilizar otras soluciones reguladoras justificando su uso. Se deberá verificar el pH de la solución antes y después de agregar el IFA a la solución reguladora.

Utilizar el método tradicional de agitación en matraz u otros métodos con justificación que avale la capacidad de los mismos de medir la solubilidad en equilibrio del IFA en estudio.

Se deberá determinar la concentración del IFA en las soluciones reguladoras seleccionadas, en las condiciones de pH señaladas, empleando un ensayo validado que indique la estabilidad y que pueda diferenciar el IFA de sus productos de degradación si los hubiere (p. ej., cuantificación por HPLC). [14] Si se observa la degradación del IFA en función de la composición de la solución reguladora y/o del pH, se deberá comunicar el hecho junto con los demás datos de estabilidad recomendados en esta guía. La estabilidad del IFA se evaluará en todas las condiciones experimentales considerando la duración total del estudio (comparación con el valor nominal, en un mínimo de tres repeticiones).

Complementariamente, se deberá establecer la clasificación de solubilidad, calculando el volumen de un medio acuoso suficiente para disolver la mayor concentración posológica de la forma farmacéutica en la gama de pH de 1,2-6,8. De esta forma, se clasificará un IFA como altamente soluble cuando la mayor dosis sea soluble en un volumen ≤ 250 mL de medio acuoso en toda la gama de pH comprendida entre 1,2-6,8. [15-16]

3.1.1.2 Clasificación en base a la permeabilidad de los IFA.

Se puede establecer o referenciar la clasificación de la permeabilidad de un IFA en sujetos humanos empleando los métodos de balance de masa, de BD absoluta o de perfusión intestinal.

Los métodos recomendados que no involucran a sujetos humanos, incluyen la perfusión intestinal *in vivo* o *in situ* en un modelo animal apropiado (p.ej., ratas) y/o métodos de permeabilidad *in vitro*, empleando tejidos intestinales extirpados o monocapas de células epiteliales apropiadas (p. ej., monocapas de células Caco- 2).

Podrá ser suficiente un sólo método cuando la BD absoluta es del 85% o más, o cuando se recupera en la orina el 85% o más, del IFA administrado.

Si un sólo método no demuestra en forma concluyente la clasificación de permeabilidad, se deben emplear dos métodos diferentes.

La estructura química y/o ciertos atributos fisicoquímicos de un IFA (p.ej., el coeficiente de partición en sistemas apropiados) pueden proveer información preliminar útil acerca de sus características de permeabilidad (método *in sílico*). [3] En ciertos casos, los laboratorios pueden considerar el uso de tal información como antecedente adicional de una clasificación determinada por estudios más robustos como los realizados en humanos.

3.1.1.2.1 Estudios farmacocinéticos en el hombre.

- Estudios de balance de masa:

Para documentar la medida de absorción de un IFA, es posible usar estudios farmacocinéticos de balance de masa que utilizan isótopos estables o un IFA marcado radioactivamente. Sin embargo, debido a que este método puede proveer cálculos altamente variables de la absorción para muchos IFA, no representa un método de elección, recomendándose emplear otros métodos.

- Estudios de biodisponibilidad absoluta:

Se puede utilizar la determinación de la BD oral usando la administración intravenosa como referencia. Según la variabilidad de los estudios, se deberá incluir un número suficiente de sujetos para proveer un cálculo confiable de la tasa de absorción. Cuando se muestra que la BD absoluta de un IFA es del 85% o más, no hacen falta datos adicionales para documentar la estabilidad del IFA en el fluido gastrointestinal.

3.1.1.2.2 Métodos de permeabilidad intestinal.

Se pueden utilizar los siguientes métodos para determinar la permeabilidad de un IFA en el sistema gastrointestinal:

(1) estudios de perfusión intestinal *in vivo* en seres humanos;

(2) estudios de perfusión intestinal *in vivo* o *in situ* en modelos animales apropiados;

(3) estudios de permeabilidad *in vitro* en tejidos intestinales extirpados humanos o animales;

(4) estudios de permeabilidad *in vitro* en monocapas de células epiteliales.

Para IFA transportados pasivamente resultan adecuados los modelos animales *in vivo* o *in situ,* y los métodos *in vitro* como los que usan monocapas de células epiteliales animales o células humanas cultivadas.

La baja permeabilidad de algunos IFA observada en el hombre podría ser resultado de la expulsión de los IFA por transportadores de membranas como la glicoproteína de eflujo-P (P-gp). Cuando dichos transportadores están ausentes en los modelos, o su grado de expresión es bajo en comparación con el del hombre, puede haber una mayor probabilidad de error en la clasificación de permeabilidad para un IFA sustrato de los transportadores, en comparación con un IFA transportado en forma pasiva. Por lo tanto, deberá caracterizarse la expresión de transportadores conocidos en los modelos seleccionados. Se puede demostrar la expresión funcional de los sistemas de transporte (p.ej., P-gp), empleando IFA modelos seleccionados o sustancias químicas sustrato de éstos en concentraciones que no saturen el sistema de transporte (p.ej., ciclosporina A, vinblastina, rodamina 123), mediante técnicas como estudios de transporte bidireccional, que muestran una mayor velocidad de transporte en el sentido basolateral-apical en comparación con el sentido apical-basolateral.

Esta guía recomienda limitar el uso de métodos de prueba de permeabilidad no humanos para los IFA transportados por mecanismos pasivos. Para aplicar el SCB, se puede suponer un transporte pasivo aparente, cuando se satisface una de las siguientes condiciones:

- En el hombre se demuestra una relación lineal (farmacocinética) entre la dosis (p.ej., en una variedad posológica clínica relevante) y mediciones de área bajo la curva (área debajo de la curva de concentración *versus* tiempo).
- En un modelo animal se demuestra la falta de dependencia de la permeabilidad respecto de la concentración inicial del IFA (p.ej., 0,01; 0,1 y 1 vez la mayor concentración posológica disuelta en 250 mL), medida en el fluido de perfusión *in vivo o in situ.*
- En un método de cultivo de células *in vitro* apropiado, cuya expresión de proteínas transportadoras es conocido (p.ej., P-gp), se demuestra la falta de dependencia de la permeabilidad medida *in vitro,* respecto de la concentración inicial del IFA (p.ej., 0,01; 0,1 y 1 vez la mayor concentración posológica disuelta en 250 mL) en el fluido donante y respecto del sentido de transporte (p.ej., no existe una diferencia estadísticamente significativa entre la velocidad de transporte cuando se mide en el sentido apical-basolateral y cuando se mide en el sentido basolateral-apical, para las concentraciones del IFA estudiadas).

Para demostrar la aptitud de un método de permeabilidad determinado previsto para la aplicación del SCB, se deberá establecer una relación categoría-orden entre los valores de permeabilidad y los datos de absorción del IFA en sujetos humanos, empleando un número suficiente de IFA-modelo. Se recomiendan 3 IFA-modelo para los estudios de perfusión intestinal *in vivo* en el hombre y 15

IFA modelo, para los estudios de perfusión intestinal *in vivo o in situ* en animales

y para métodos de cultivo de células *in vitro*. Según la variabilidad del estudio, se deberá usar un número estadísticamente apropiado de sujetos, animales, muestras de tejidos extirpados o monocapas de células, para proporcionar un cálculo confiable de la permeabilidad del IFA. La relación categoría-orden debe permitir la diferenciación entre los IFA con atributos de permeabilidad intestinal Baja, Moderada y Alta. [7] La adecuabilidad del método para la determinación de la permeabilidad, podrá demostrarse mediante la utilización de IFA modelo seleccionados a partir de su tasa de absorción baja (< 50%), moderada (50 - 85%) y alta (≥ 85%). En cada caso deberá existir un número equitativo de IFA entre las tres categorías. Los patrocinadores podrán seleccionar compuestos de la lista de IFA y/o sustancias químicas para los cuales exista información disponible respecto del mecanismo de absorción, así como también datos confiables de la cantidad de la absorción del IFA en el hombre.

Después de demostrar la aptitud de un método y mantener el mismo protocolo de estudio, no es necesario ensayar nuevamente todos los IFA modelo seleccionados para los estudios posteriores que tengan como propósito clasificar un IFA. En lugar de ello, se deberá emplear un IFA modelo de baja permeabilidad y un IFA modelo de alta permeabilidad como patrones internos (incluidos en el fluido de perfusión o en el fluido donante, junto con el IFA que se está estudiando). Estos dos patrones internos se suman al marcador de volumen de fluido o de un compuesto de permeabilidad cero como p.ej., PEG 4000, el cual se incluye en ciertos tipos de técnicas de perfusión (p.ej., técnicas de lazo cerrado). La selección de patrones internos deberá basarse en la compatibilidad con el IFA en estudio (esto significa que no deberán presentar ninguna interacción física, química o de permeabilidad significativa). Cuando no sea factible cumplir este protocolo, se deberá determinar la permeabilidad de los patrones internos del mismo modo como se realiza la evaluación de permeabilidad del IFA en estudio, en un ensayo paralelo, sobre los mismos sujetos, animales, tejidos o monocapas

celulares. Los valores de permeabilidad de los dos patrones internos no deberán diferir significativamente en las distintas pruebas, incluyendo las que se realizan para demostrar la aptitud del método. Al final de una prueba *in situ o in vitro*, se recomienda determinar la cantidad de IFA en la membrana.

Para un método de prueba determinado, en condiciones experimentales fijas, es posible que el empleo de un patrón interno de alta permeabilidad o cercano al límite del tipo de permeabilidad baja/alta (p.ej., metoprolol), facilite la clasificación del IFA en estudio. Por ejemplo, se podrá determinar que el IFA en estudio es altamente permeable cuando su valor de permeabilidad sea igual o mayor que el metoprolol (IFA punto de corte).

3.1.1.2.3 Inestabilidad en el sistema gastrointestinal.

Se deberá documentar la estabilidad del IFA en el sistema gastrointestinal usando fluidos gastrointestinales de modelos animales apropiados y/o fluidos simulados como los Fluidos Gástrico e Intestinal USP a menos que sea posible disponer de fluidos gástricos e intestinales obtenidos de sujetos humanos.

Se deberán incubar los productos farmacéuticos en estos fluidos a 37ºC durante un período que sea representativo del contacto del IFA *in vivo* con estos fluidos; por ejemplo, 1 hora en fluido gástrico y 3 horas en fluido intestinal. Luego se deberán determinar las concentraciones del IFA usando un método analítico validado que indique la estabilidad. Una degradación significativa (>5%) del IFA en este estudio podría sugerir una posible inestabilidad.

3.1.2 Metodología para determinar las características cinéticas de disolución de los productos multifuente en estudio.

Para la bioexención de un estudio de BE basado en el SCB, tanto el producto multifuente como el producto comparador de referencia, deben exhibir características de disolución *in vitro* muy rápidas o rápidas, dependiendo de la

clase SCB a la que pertenezca el IFA. Soluciones reguladoras con enzias se podrán utilizar sólo para cápsulas de gelatina o para comprimidos con cubierta de gelatina.

3.1.2.1 Demostración de Cinética de Disolución Muy Rápida.

Se debe demostrar que el producto multifuente y el producto comparador de referencia liberan una cantidad ≥ 85 % del IFA respecto del valor declarado a los 15 minutos, empleando el Aparato II.FA.7ma a 75 rpm o el Aparato I.FA.7ma a 100 rpm, en un volumen de 900 mL o menos, en cada uno de los siguientes medios:

(1) Solución reguladora de pH 1,2;

(2) Solución reguladora de Acetato a pH 4,5 y

(3) Solución reguladora de Fosfato a pH 6,8.

También son aceptables soluciones reguladoras alternativas con el mismo pH y capacidad buffer, siempre y cuando se demuestre que éstos no afectan algunas de las propiedades fisicoquímicas del medio (p.ej., fuerza iónica) que puedan alterar la cinética de disolución del IFA desde el producto.

3.1.2.2 Demostración de Rápida Cinética de Disolución.

Se debe demostrar que el producto multifuente y el producto comparador de referencia liberan una cantidad ≥ 85 % del IFA respecto del valor declarado a los 30 minutos, empleando el Aparato II.FA.7ma a 75 rpm o el Aparato I.FA.7ma a 100 rpm, en un volumen de 900 mL o menos, en cada uno de los tres medios mencionados en el punto 3.1.2.1.

3.1.3 Productos a utilizar en el estudio.

En un estudio de equivalencia basado en el SCB la diferencia en el contenido del IFA entre producto multifuente y el producto comparador de referencia no debe ser mayor a +/- 5% (Farmacopea Argentina 7ma edición, capítulo <740>)

3.1.3.1 Producto de referencia.

El producto de referencia seleccionado deberá ajustarse a los requisitos estipulados en la Disposición ANMAT N° 1918/13 o la/s que en el futuro la complemente o modifique. El lote presentado deberá tener, al momento del estudio, por lo menos 6 meses hasta la fecha de vencimiento.

3.1.3.2 Producto multifuente.

El laboratorio titular deberá presentar tres lotes independientemente elaborados. Los mismos deben ser iguales a aquellos a comercializarse, en cuanto a fórmula cuali-cuantitativa, calidad de las materias primas, envase primario, método de elaboración, sitio de elaboración, equipos empleados en la elaboración, y método analítico. El tamaño de los lotes y la validación de los procesos productivos deben ajustarse a lo establecido en la Disposición ANMAT N° 1263/12 (o la/s que en el futuro la complemente o modifique), y estar elaborados bajo las Buenas Prácticas de Fabricación y Control vigentes (Disposición ANMAT Nº 3602/18 y su rectificatoria Nº3827/18 o la/s que en un futuro la complemente o reemplace).

Los ensayos de disolución comparativa se realizarán con dos lotes del producto en estudio vs. el producto comparador de referencia.

3.2 BIOEXENCIONES BASADAS EN FORMULACIONES PROPORCIONALMENTE SIMILARES.

3.2.1 Definición de Formulaciones Proporcionalmente Similares.

A los fines de solicitar la bioexención, las formulaciones proporcionalmente similares deben ser manufacturadas en el mismo sitio de elaboración y con los mismos procesos que el producto que haya demostrado bioequivalencia/equivalencia in vitro basado en el SCB.

Para las solicitudes de bioexenciones por proporcionalidad, la composición de la/las dosis, deberán ser proporcionalmente similares al producto que haya demostrado BE.

Dos formulaciones proporcionalmente similares pueden ser definidas de dos formas complementarias:

a) Todos los ingredientes de la formulación están exactamente en las mismas proporciones en las diferentes dosis (p. ej., un comprimido de 50 mg de potencia y que posee una cantidad de ingredientes inactivos que es exactamente la mitad de los ingredientes inactivos que posee un comprimido de 100 mg, y el doble de los de un comprimido de 25 mg).

b) En casos donde la cantidad del IFA en el producto es relativamente baja (hasta 10 mg por unidad o no más del 5% del peso total de esa forma farmacéutica). El peso total de la forma farmacéutica se mantiene prácticamente igual para todas las dosis (dentro de ± 10 % del peso total), empleando los mismos ingredientes inactivos.

En el caso b) una bioexención por proporcionalidad podrá ser considerada cuando:

- Las cantidades de los diferentes excipientes son los mismos para las distintas dosis consideradas y sólo la cantidad del IFA ha cambiado.

- La cantidad de relleno se ha modificado, como consecuencia del cambio en la cantidad de IFA y las cantidades de los otros excipientes son las mismas para las distintas dosis consideradas.

3.2.2 Bioexención por proporcionalidad según la forma farmacéutica.

3.2.2.1 Comprimidos o cápsulas de liberación inmediata.

La bioexención de las diferentes dosis de un producto multifuente puede ser considerada cuando:

(I) Las composiciones de las distintas dosis son cuantitativas proporcionales.

(II) Se ha establecido la bioequivalencia/equivalencia in vitro según corresponda para una de las dosis, contra el producto de referencia. Generalmente la dosis estudiada es la mayor, a menos que, por una razón de seguridad se haya establecido la bioequivalencia con una dosis menor o que el IFA sea altamente soluble y posea farmacocinética lineal.

(III) Los perfiles de disolución de la dosis de referencia y la dosis a aprobar, son similares en los tres medios especificados anteriormente y en el medio de control de calidad. En caso de liberarse más de 85% a los 15 minutos, no es necesaria la comparación de perfiles mediante el factor de similaridad (f_2).

Si al comparar las distintas dosis se ve afectada la condición *sink,* se deberá utilizar como producto comparador al producto de referencia utilizado en los estudios de bioequivalencia de igual dosis que el producto multifuente.

3.2.2.2 Comprimidos o cápsulas de liberación retardada.

Para comprimidos de liberación retardada, cuando el producto está en igual forma farmacéutica, las distintas dosis poseen el mismo mecanismo de liberación, los mismos ingredientes y su composición cuantitativa es proporcionalmente similar, una dosis menor a la dosis con bioequivalencia in vivo aprobada puede ser exceptuada de presentar un estudio de bioequivalencia si tiene un perfil de disolución similar ($f_2 \geq 50$) en las condiciones usuales para formas farmacéuticas de liberación retardada (2 horas en medio ácido, seguido de disolución en solución reguladora de pH 6.8).

Al evaluar la proporcionalidad en la composición, se recomienda considerar la proporcionalidad del recubrimiento gastroresistente con respecto a la superficie

del comprimido (no del peso del núcleo) para tener el mismo grado de gastrorresistencia (mg/cm^2).

En el caso de cápsulas, cuando la diferencia de las dosis es la consecuencia de una disminución en la cantidad de gránulos gastroresistentes que contienen el IFA, la similaridad ($f_2 \geq 50$) entre el perfil de disolución de la nueva dosis (menor) y la dosis con bioequivalencia aprobada, en las condiciones usuales de disolución para formas farmacéuticas de liberación retardada, será suficiente para sustentar una bioexención.

3.2.2.3 Cápsulas de liberación prolongada.

Para cápsulas de liberación prolongada, cuando la diferencia de dosis es la consecuencia únicamente de una disminución en la cantidad de gránulos que contienen el IFA, la similaridad ($f_2 \geq 50$) entre el perfil de disolución de la nueva dosis (menor) y la dosis con bioequivalencia aprobada, realizada en las condiciones de disolución aprobadas para el producto terminado, será suficiente para sustentar una bioexención.

3.2.2.4 Comprimidos de liberación prolongada.

Cuando la dosis menor tiene los mismos ingredientes, su composición cuantitativa es proporcionalmente similar, y tiene el mismo mecanismo de liberación, podrá justificarse una bioexención si demuestra similaridad con la dosis con bioequivalencia aprobada, en los perfiles de disolución ($f_2 \geq 50$) de por lo menos tres medios de disolución diferentes, de pH entre 1.2 y 7.5 y el medio Cuando la dosis menor tiene los mismos ingredientes, su composición de control de calidad.

3.2.3 Farmacocinética lineal.

En todos los casos, el solicitante de la Bioexención deberá demostrar o referenciar, además de la proporcionalidad entre las formulaciones, que el IFA posee farmacocinética lineal en el rango de concentraciones terapéuticas. En el contexto de esta guía, se considera farmacocinética lineal cuando un incremento de la dosis resulta en un incremento proporcional del área bajo la curva (AUC). En caso de IFA con farmacocinética no lineal la sensibilidad del método de disolución puede no ser suficiente para detectar diferencias entre las distintas dosis.

3.2.4 Productos a utilizar en el estudio.

Dependiendo del rango terapéutico del IFA, se deberá usar al menos un lote para IFA de amplio rango terapéutico y al menos dos lotes para IFA de estrecho margen terapéutico.

3.2.4.1 Producto de referencia.

Es el producto cuya titularidad pertenece al mismo laboratorio; generalmente el de dosis más alta que el que se presenta para aprobar, y para el cual la ANMAT ha aceptado la demostración de bioequivalencia con el producto de referencia establecido. En caso que la equivalencia (generalmente el de dosis más alta) haya sido demostrada mediante ensayos in vitro se empleará el producto de referencia, de igual dosis que el producto multifuente, que se ajuste a los requisitos estipulados en la Disposición ANMAT N° 1918/13 o la/s que en el futuro la complemente o modifique.

Deberá tener al momento del estudio, por lo menos 6 meses hasta la fecha de vencimiento. Es recomendable la presentación de resultados de valoración y cinética de disolución de más de un único lote del producto de referencia.

3.2.4.2 Producto multifuente.

En la solicitud de bioexención, el laboratorio titular deberá presentar lote/s elaborado/s bajo las Buenas Prácticas de Fabricación y Control (Disposición ANMAT Nº 3602/18 y su rectificatoria Nº3827/18 o la/s que en un futuro la complemente o reemplace).

El tamaño de los lotes y la validación de los procesos productivos deben ajustarse a lo establecido en la Disposición ANMAT Nº 1263/12 (o la/s que en un futuro la complemente o modifique).

4. CONSIDERACIONES ADICIONALES PARA SOLICITAR UNA BIOEXENCIÓN.

Cuando se solicita una bioexención basándose en el SCB para los estudios de BD/BE *in vivo* de FFSO-LI, los solicitantes deberán tener en consideración las siguientes situaciones particulares:

4.1 Productos.

Podrán solicitar la bioexención:

1. Productos con diferentes sales del mismo IFA siempre que pertenezcan a la Clase I del SCB.
2. Los comprimidos bucodispersables siempre que el IFA no posea absorción bucal ni sublingual.
3. Las asociaciones a dosis fijas si sus IFA pertenecen a las clases I y/o III del SCB.

4.2 Excipientes.

Algunos excipientes pueden afectar la velocidad y la cantidad de IFA absorbido. Para respaldar una solicitud de bioexención la cantidad de excipientes en el producto farmacéutico de liberación inmediata deberá corresponder a la función prevista (p.ej., lubricantes).

Se deberá establecer la adecuabilidad de los excipientes aportando documentación correspondiente a cualquiera de las siguientes alternativas:

1. El/los excipiente/s están presentes en cantidades similares en el Producto Comparador de Referencia.
2. El /los excipientes están presentes en cantidades similares en productos que contienen el mismo principio activo y poseen autorización de comercialización en países miembros de ICH.
3. El /los excipientes están presentes en el producto en cantidades normalmente empleadas para esa forma farmacéutica. Consultar en el sitio: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm de la FDA para búsqueda de ingredientes inactivos utilizados en productos aprobados.

Cuando se incluyen excipientes nuevos o cantidades atípicamente grandes de excipientes de uso común en una forma farmacéutica sólida de liberación inmediata (p. ej., agentes tensioactivos), la ANMAT podrá pedir información adicional que documente la ausencia de un posible impacto sobre la BD del IFA. En determinadas ocasiones, tal información puede proporcionarse con un estudio de BD relativa usando una solución acuosa simple como producto de referencia. Ciertos excipientes en cantidades inusuales, como surfactantes (p.ej., polisorbato 80) y edulcorantes (p.ej., manitol o sorbitol), podrían ser cuestionables al provocar un posible impacto sobre la BD de IFA. Para las formulaciones que

contengan algún/os de estos excipiente/s deben ser cualitativamente los mismos y cuantitativamente similares a aquellos del producto de referencia. [18]

Para formulaciones que solicitan bioexención por proporcionalidad de dosis, la información sobre excipientes, se complementa en el punto 3.2.1 de la presente guía.

Para formulaciones basadas en el SCB que contengan IFA de clase I, podrá permitirse cierta flexibilidad en los excipientes empleados con excepción de los excipientes críticos mencionados anteriormente. [18-20]

Para formulaciones que contengan IFA de clase III, los excipientes debe/n ser cualitativamente los mismos y cuantitativamente similares a aquellos del producto de referencia. [18-20]

La cantidad relativa de excipientes en dos formas sólidas orales se considera cuantitativamente similar si las diferencia en las cantidades de excipientes se encuentran dentro de los límites descriptos en la tabla 3.

Tabla 2: Diferencia aceptable, expresada como porcentaje (p/p) de la formulación total del producto, para que los excipientes de dos formas farmacéuticas sean considerados cuantitativamente similares.

Tipos de excipientes	Porcentaje (p/p) de la formulación total
Relleno	5.0%
Desintegrantes Almidón Otros	 3.0% 1.0%
Ligantes	0.5%
Lubricantes Estearato de Ca^{++} o Mg^{++} Otros	 0.25% 1.0%
Deslizantes Talco Otros	 1.0% 0.1%

4.2 Profármacos.

La permeabilidad de los profármacos dependerá del mecanismo y del sitio (anatómico) de su conversión en el fármaco propiamente dicho. Cuando se demuestra que la conversión de profármaco en fármaco ocurre predominantemente después del pasaje de la membrana intestinal, se deberá medir la permeabilidad del profármaco. Cuando esta conversión ocurre antes del pasaje de la membrana intestinal, se deberá determinar la permeabilidad del fármaco. Los datos sobre la disolución, así como también de solubilidad en función del pH, para el profármaco pueden ser relevantes. Para optar a una bioexención, los patrocinadores podrían considerar conveniente consultar con el personal de la agencia regulatoria, antes de solicitar el empleo del método del SCB para productos de liberación inmediata que contienen profármacos.

4.3 Situaciones en las que no aplican las bioexenciones.

Las bioexenciones en base al SCB no son aplicables para los siguientes productos farmacéuticos:

4.3.1 Productos de estrecho margen terapéutico.

Esta guía define a los productos de estrecho margen terapéutico como aquellos que contienen ciertos IFA que están sujetos a control de la concentración de IFA (monitoreo terapéutico) o a monitoreo farmacodinámico, y/o donde la información científica farmacológica disponible del IFA indica que presenta estrecho margen terapéutico. Los ejemplos incluyen: digoxina, litio, fenitoína, teofilina y warfarina. Ya que no siempre todos los IFA que están sujetos a monitoreo terapéutico o a monitoreo farmacodinámico son IFA de productos de estrecho margen terapéutico, en algunas situaciones los patrocinadores deberán contactarse con la agencia regulatoria, para determinar si se debe considerar que

IF-2019-56479681-APN-ANMAT#MSYDS

un determinado IFA corresponde efectivamente a uno de estrecho margen terapéutico.

4.3.2. Productos diseñados para ser absorbidos en la cavidad oral.

Para formas farmacéuticas diseñadas para absorción en la cavidad oral (p.ej., comprimidos sublinguales o bucales), no es apropiada una solicitud de bioexención de estudios de BD/BE *in vivo* en base al SCB.

5. CONDICIONES EXPERIMENTALES DE LOS ESTUDIOS CINÉTICOS COMPARATIVOS DE DISOLUCIÓN PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA.

5.1 Equipos y Procedimientos.

Los ensayos de disolución deben realizarse en el aparato de paletas, (Aparato II.FA.7ma), a 75 rpm o en el aparato de canastillo (Aparato I.FA.7ma) a 100 rpm, en un volumen de 900 mL o menos, en los tres medios de disolución mencionados en 3.1.2.1. sobre 12 unidades de producto. Los medios de disolución deben desgasificarse inmediatamente antes de comenzar el ensayo, filtrando cada medio al vacío y calentado previamente a 41°C, utilizando un filtro de membrana de 0,45 µm con agitación vigorosa. Puede emplearse otra metodología de desgasificado, adecuadamente validada.

Los equipos y procedimientos generales deberán estar de acuerdo con lo establecido en la Farmacopea Argentina o la USP edición vigente, así como con las siguientes recomendaciones:

a) No resulta admisible el comienzo escalonado del ensayo de disolución.

b) En el aparato de paletas, las unidades deben ser introducidas en cada vaso con el equipo detenido e inmediatamente después comenzar la agitación. En el aparato de canastillo, las muestras deben colocarse en

IF-2019-56479681-APN-ANMAT#MSYDS

los cestillos perfectamente secos, introducir los cestillos en los vasos, e inmediatamente después iniciar la agitación.

c) La extracción de las muestras puede realizarse en modo manual o automático. Si es manual, deberá usarse una jeringa con cánula de acero provisto de un filtro de tamaño de poro de entre 0.45 y 0.70 µm que puede estar ubicado en el extremo de la cánula o en su unión con la jeringa. Debe tenerse en cuenta la tolerancia máxima admitida en el tiempo de muestreo entre el primer vaso y el último. El rango admitido del tiempo de muestreo es ± 2 % resultando, p. ej., para el muestreo a los 10 minutos (600 segundos), una diferencia entre el primer y último vaso de 12 segundos. Si no es posible la toma de muestra dentro de este margen de tolerancia, deberá usarse muestreo automático. En este caso deberá validarse la ausencia de interferencia del muestreo automático en los resultados. Los tiempos sugeridos de muestreo son: 10, 15, 20, 30 y 45 min.

d) No son admisibles para el filtrado de las muestras el filtrado por papel ni centrifugación.

Para calificar al equipo de disolución se recomienda realizar:

- Calibración mecánica: Con una antelación no mayor a seis meses de realizar los estudios comparativos de disolución, se recomienda verificar los siguientes parámetros críticos del equipo de disolución: horizontalidad, centrado y vaivén de los ejes, vaivén del canastillo, fluctuaciones de temperatura, velocidad de rotación de los ejes y altura del canastillo. Los límites aceptables son los establecidos en la USP vigente.
- Calibración química: Se recomienda emplear los comprimidos USP Prednisone tablets RS, ajustándose a las especificaciones establecidas para el lote vigente.

5.2 Validación del método analítico empleado en el estudio de disolución.

Para que los resultados experimentales sean confiables, los métodos utilizados deberán ser apropiadamente validados. Se entiende por validación, al proceso mediante el cual se demuestra la aplicabilidad de un método analítico y consiste en el establecimiento de una evidencia documentada que demuestre con alto grado de probabilidad que el método es confiable para producir el resultado previsto dentro de los intervalos definidos. (19)

Los parámetros recomendados para la validación del método analítico utilizado son: linealidad, exactitud, precisión y robustez. Además se recomienda documentar la especificidad del método, la influencia del muestreo automático y del sistema de filtración de las muestras extraídas desde los vasos de disolución, la estabilidad del analito en las soluciones, la precisión intermedia y los límites de cuantificación y detección del analito. (19)

5.2.1 Especificidad.

Es la capacidad de un método de cuantificar el analito en presencia de otros componentes que puedan estar presentes (impurezas, productos de degradación, aditivos). Para ello se recomienda:

- Pesar por triplicado muestras placebo (colorantes, excipientes, cápsulas vacías etc.), a concentración equivalente a la que contendría la dosis mayor y menor.
- Transferir la mezcla a vasos conteniendo medio de disolución a 37°C y agitar durante 1 hora a 150 rpm.
- Analizar las muestras.
- Calcular el porcentaje de interferencia a cada una de las concentraciones (n = 3), comparando con una solución estándar al 100% de la dosis.

La fórmula para calcular la interferencia en el método analítico es:

$$I = \frac{100 \times C \times Ap \times V}{As \times L}$$

Donde:

I = Interferencia (en %)

C = Concentración de la solución estándar (mg/mL)

Ap y **As** = Absorbancia o Áreas del placebo y del estándar

V = Volumen de medio en el vaso (mL)

L = Dosis del producto, según rótulo (mg)

Especificación: La interferencia media no debe exceder el 2%

Si no se conoce la composición del placebo, se recomienda realizar la disolución de la formulación y analizarla. Luego, comparar la respuesta del compuesto a analizar contra una solución patrón o de referencia. Si el método es cromatográfico, se recomienda evaluar la interferencia de los picos en el tiempo de retención del analito.

5.2.2 Linealidad y Rango.

Rango es el intervalo entre la concentración superior e inferior de concentración del analito en la muestra que ha demostrado que el método presenta un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad. El rango de concentraciones se calcula de los estudios de linealidad.

- Si el método es espectrofotometría UV: determinar la longitud de onda máxima de absorción.
- Preparar una solución al 100% y determinar su respuesta (Absorbancia).
- Verificar si hay necesidad de diluir.
- Verificar que el medio no absorba a la misma longitud de onda.
- Si el método es por HPLC, se debe verificar que el medio no interfiera en el tiempo de retención del analito.
- Preparar una curva equivalente entre 10-120% de IFA disuelto.

Linealidad es la capacidad de un método analítico de asegurar que los resultados obtenidos son directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra. Para ello:

- Se prepara la curva de calibración.
- Se calculan el coeficiente de correlación, el intercepto, la pendiente y la suma de cuadrados residuales.
- El coeficiente de correlación no deberá ser menor a 0,98, el intercepto en "y" no debe ser diferente de 0, empleando un intervalo de confianza de 95%.
- El coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor del 2%.

5.2.3 Exactitud.

Expresa la cercanía entre el valor verdadero y el valor que es aceptado (sea como un valor convencional verdadero o un valor de referencia aceptado). La definición práctica indica que corresponde a la relación estrecha que existe entre la media aritmética obtenida de varios resultados analíticos en el procedimiento en estudio y el valor real o de referencia, lo cual está influenciado por errores sistemáticos como, por ejemplo, equipos de medición inadecuados, calidad incorrecta de los reactivos y método analítico inapropiado. Para ello se recomienda:

- Pesar el IFA (por triplicado) para obtener 3 concentraciones conocidas (incluyendo concentraciones mínima y máxima del intervalo).
- Añadir el IFA a vasos de disolución conteniendo el placebo.
- Analizar las muestras.
- Criterio: Una recuperación del 95–105% es aceptable. La desviación estándar relativa deberá ser ≤2%.

5.2.4 Precisión del método.

Expresa la coincidencia (grado de dispersión) entre una serie de múltiples muestreos de una misma muestra homogénea, bajo condiciones establecidas. Corresponde al grado de concordancia de los datos obtenidos para una muestra procesada varias veces, lo que está limitado por errores aleatorios como los errores instrumentales e individuales, entre otros. Para ello se recomienda:

- Analizar réplicas de una solución estándar (n = 6).
- Calcular la desviación estándar relativa.
- Criterio: La desviación estándar relativa no deberá ser mayor al 2%.

5.2.5 Precisión Intermedia.

Expresa la variación en los resultados observados cuando uno o más factores, tales como tiempo, equipamiento, operador, varían dentro de un mismo laboratorio. Dos analistas diferentes realizan dos estudios cinéticos de disolución (n=12) y se comparan los resultados promedio y los coeficientes de variación (%). La diferencia en los valores promedio, no debe exceder un 10% en aquellos tiempos en los que se ha disuelto ≤ 85% y un 5% en los que se ha disuelto más del 85% del IFA en estudio.

5.2.6 Robustez.

Se debe determinar durante la fase de desarrollo del método. Corresponde a una medida de la capacidad de un procedimiento analítico de entregar resultados analíticos con exactitud y precisión aceptables, frente a cambios pequeños, pero deliberados, en los parámetros del método (por ej., en un método espectrofotométrico, frente a pequeños cambios en la longitud de onda). Para ello, se recomienda realizar cambios pequeños, pero deliberados a las

IF-2019-56479681-APN-ANMAT#MSYDS

condiciones de disolución (n = 3). Dependiendo del método, los cambios pueden ser los siguientes:

- Soluciones reguladoras, modificar pH en 0,5 unidades arriba o abajo.
- HPLC: cambios de columna, flujo de la fase móvil, pH de la fase móvil, etc.
- Espectrofotometría UV: cambios en la longitud de onda ± 2 nm.

5.2.7 Estabilidad.

Se debe asegurar la estabilidad de la solución estándar y de las muestras hasta el momento de su análisis. Para determinar la estabilidad de la solución estándar se recomienda almacenarla en condiciones que aseguren su estabilidad (por ej. en refrigeración), analizarla en el período de tiempo especificado y comparar el resultado con el obtenido con una solución estándar recientemente preparada. El rango de recuperación deberá estar entre 98-102% del valor promedio. Para el caso de las muestras se debe proceder de la misma forma. Vale decir, almacenar la solución en condiciones que aseguren su estabilidad, analizarla en el tiempo establecido y comparar el resultado con el obtenido inmediatamente de extraída la muestra desde el vaso de disolución. El porcentaje de recuperación deberá encontrarse entre 98-102% del valor promedio.

5.2.8 Interferencia del Filtro.

Se analiza una solución de concentración conocida, luego se filtra y se mide nuevamente. Se comparan ambos resultados, siendo aceptable un rango de recuperación entre 98-102%.

5.2.9 Validación del muestreo automatizado.

Se construyen dos perfiles de disolución con 6 unidades posológicas, muestreando simultáneamente de manera manual y automática, y se comparan los resultados obtenidos usando el criterio indicado en 5.2.5 Precisión Intermedia.

6. DOCUMENTACIÓN NECESARIA PARA RESPALDAR UNA BIOEXENCIÓN.

6.1 Solicitud de Bioexención.

Se deben considerar los Criterios de Bioexención de Estudios de Bioequivalencia para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata según lo establecido en la Disposición ANMAT Nº 758/09.

El procedimiento para la solicitud y la documentación a presentar corresponde a lo establecido en la presente Disposición y sus anexos, o la que en un futuro la complemente o reemplace.

6.2 Información sobre el laboratorio y el producto farmacéutico multifuente para el cual se solicita la Bioexención.

6.2.1 Datos del laboratorio solicitante.

El interesado deberá completar los requisitos correspondientes del formulario de la solicitud de bioexención.

6.2.2 Requisitos sobre el producto multifuente en estudio.

El interesado deberá completar los requisitos correspondientes del formulario de la solicitud de bioexención.

6.2.3 Establecimiento/s propuesto/s para realizar los estudios del producto/s, y en caso de corresponder, de los IFA.

Para cada uno de los ensayos de solubilidad, permeabilidad y cinética de disolución, ya sean realizados por el solicitante o tercerizados, se deberán completar los ítems mencionados en el formulario correspondiente.

6.2.4 Caracterización de elaboración y Buenas Prácticas de Fabricación y Control.

6.2.4.1 Caracterización de elaboración.

Para el IFA en estudio se deberá presentar documentación que avale:

a) El cumplimiento de las especificaciones de calidad y consistencia en resultados obtenidos con los lotes propuestos para los estudios de bioequivalencia o equivalencia in vitro del producto multifuente.

b) Se deberá declarar la función que cumple cada excipiente en la formulación, dado que existe evidencia científica de que algunos excipientes pueden modificar la motilidad y/o permeabilidad del tracto gastrointestinal. De la misma forma, se deberá presentar un cuadro comparativo con la composición cuali/cuantitativa de los productos de referencia y multifuente, a los fines de establecer la adecuabilidad de los excipientes según ítem V Excipientes de la Disposición ANMAT N° 758/09.

6.2.4.2 Caracterización de Buenas Prácticas de Fabricación y Control.

Para el IFA en estudio se deberá presentar una declaración jurada que avale que el proceso de elaboración ha sido validado y que la fabricación del producto se ha realizado siguiendo las Buenas Prácticas Fabricación y Control vigentes (Disposición ANMAT Nº 3602/18 y su rectificatoria Nº3827/18 o la/s que en un futuro la complemente o reemplace).

6.3 Datos que respaldan la alta solubilidad del IFA.

Se deberán presentar resultados respaldando la alta solubilidad del IFA detallando:

- Descripción del método analítico, la validación del mismo y composición de soluciones reguladoras.

- Información acerca del IFA, detallando estructura química, el peso molecular, naturaleza química (ácido, base, anfótero o neutro), constante de disociación y valores de los coeficientes de partición y distribución del mismo.
- Representación gráfica de los resultados de solubilidad en un gráfico solubilidad vs pH.
- Resultados individuales de solubilidad, indicando el pH de la solución empleada, expresados en unidades de concentración (mg/mL) y el volumen del medio requerido para disolver la mayor concentración posológica. Resultados promedios. Desviación estándar.

6.4 Datos que respaldan la alta permeabilidad del IFA en caso de que no esté en el listado de la OMS.

Se deberán presentar resultados propios y/o antecedentes científicos válidos que avalen la permeabilidad del IFA utilizado en la elaboración del producto farmacéutico.

En la solicitud, se deberá incluir la siguiente información:

- En caso de utilizar métodos de permeabilidad en humanos, se debe aportar información acerca del diseño del estudio y de los métodos farmacocinéticos, analíticos y bioestadísticos utilizados, junto con los datos farmacocinéticos "crudos" del estudio. De acuerdo con los requisitos enumerados en: Disposiciones ANMAT N° 6677/10, 3185/99, 3598/02, 5040/06 y la/s que en el futuro la/s modifiquen o complementen.

- En caso de utilizar métodos de permeabilidad alternativos, se debe presentar descripción del método de estudio de permeabilidad a emplear, criterios de selección de animales o línea celular, concentraciones del IFA a emplear en fluido donante e informe de validación del método analítico.

Se debe entregar en detalle el listado de IFA modelo utilizados para la validación del método de estudio de la permeabilidad, los valores de permeabilidad (promedio, desviación estándar y CV%), y un gráfico de fracción absorbida en humanos en función de la permeabilidad, identificando el límite de permeabilidad alta/baja y el patrón interno seleccionado para este fin. El número de IFA modelo deberá ser quince (15). Esta lista deberá incluir IFA de permeabilidad alta, moderada y baja, además de un IFA punto de corte (p.ej., metoprolol) incluyendo en todos los casos su respectiva clasificación biofarmacéutica.

6.5 Datos que respaldan la cinética de disolución.

En el trámite de solicitud de bioexención de un producto, deberán presentar información sobre las características del equipo de disolución utilizado (marca, equipo, calibración, etc).

Por otro lado, basado en el SCB del IFA, se deberá presentar información que respalde las características de rápida o muy rápida disolución (punto 3.1.2 de este documento).

6.6 Verificación técnica.

El laboratorio deberá comunicar fehacientemente con anticipación el inicio de los estudios de cinética comparativa de disolución. El personal técnico de la ANMAT podrá presenciar o de ser necesario, repetir o hacer repetir parcial o totalmente el estudio comparativo. En caso de realizar los ensayos de solubilidad y permeabilidad, se deberá comunicar con el mismo lapso de tiempo, el período en el cual se realizarán dichos ensayos.

Esta Administración podrá solicitar con anterioridad a la realización de la verificación técnica de los ensayos in vitro documentación para su evaluación.

6.7 Retención de Contramuestras

Se deberán mantener tres contramuestras de los lotes de los productos de referencia y multifuente utilizados en los ensayos, durante 2 años y 6 meses desde el momento de la aprobación de los resultados, respetando las condiciones de almacenamiento indicadas en el rotulado. Cada contramuestra deberá contener al menos 60 unidades de cada producto.

6.8 Presentación de resultados.

Los resultados de los estudios de solubilidad, permeabilidad y del estudio de cinética de disolución comparativa deberán presentarse de acuerdo a los formularios correspondientes.

Los resultados obtenidos en los estudios de disolución comparativos deberán informarse de acuerdo a las tablas de PRESENTACIÓN DE RESULTADOS DE ESTUDIOS DE CINETICA DE DISOLUCIÓN PARA BIOEXENCIONES que constan como ANEXO VI de la presente disposición.

Se indicará el porcentaje de IFA disuelto en cada intervalo de prueba, para cada unidad posológica individual, consignándose el porcentaje promedio de IFA disuelto, el rango (mayor y menor) de disolución y el coeficiente de variación (desviación estándar relativa).

En la comparación de los productos multifuente (M) y referencia (R), se deberá confrontar los perfiles cinéticos de disolución usando el factor de similitud (f_2); cuando esta metodología no fuese adecuada pueden aplicarse metodologías estadísticas alternativas siempre que las mismas sean válidas y justificadas satisfactoriamente. El factor de similitud corresponde a la transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error cuadrado y proporciona una estimación de la similitud en las cinéticas de disolución entre ambos productos.

$$f_2 = 50 . \log \left(\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [R(t) - M(t)]^2}{n}}} \right)$$

Los dos perfiles se consideran similares cuando el valor de **f_2 es ≥50**.

Para permitir el uso de datos promedio, el coeficiente de variación no deberá ser más del 20% en los puntos temporales más tempranos del perfil de disolución (p.ej., 5 o 10 minutos), y no más del 10% en los demás puntos temporales del perfil.

Para el cálculo de f_2 se requiere un mínimo de tres puntos temporales (excluir el cero y tomar un solo punto temporal en el que el valor de disolución para el producto de referencia sea igual o mayor al 85 %). Un valor de f_2 de 50 o mayor (50-100) refleja la equivalencia de las dos curvas.

Cuando el IFA contenido tanto en el producto de referencia como en el producto multifuente en estudio, se disuelve en un porcentaje de 85% o más de la cantidad declarada del IFA a los 15 minutos o menos, utilizando los medios de disolución que correspondan, la disolución de los productos es considerada equivalente y no es necesaria la comparación de perfiles.

6.9 Aceptación o rechazo de la Equivalencia.

6.9.1 Bioexención basada en el SCB del IFA.

La ANMAT se expedirá sobre la aceptación o rechazo de la equivalencia del producto presentado respecto al producto de referencia.

6.9.2 Bioexención por formulaciones proporcionalmente similares.

La ANMAT se expedirá sobre la aceptación o rechazo de la equivalencia del producto presentado respecto al de referencia (diferente dosis del mismo producto con equivalencia aceptada).

7. DECLARACIÓN DE UN PRODUCTO COMO BIOEQUIVALENTE.

La ANMAT procederá a dictar la disposición correspondiente declarando al producto multifuente PRODUCTO BIOEQUIVALENTE al producto de referencia.

8. REFERENCIAS.

1- Amidon G. L., Lennernäs H., Shah V. P. and Crison J. R. A. Theoretical Basis for a Biopharmaceutics Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability. Pharmaceutical Research, 12(3):413-420, 1995.

2- FDA, 1997. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, US Center for Drug Evaluation and Research , USA.

3- Fan de Waterbeend H. Fundamental Variables of the Biopharmaceutics Classification System (BCS: A Commentary). European Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 7: 1-3, 1998.

4- Chenga C–L., Yub L. X., Leec H–L., Yangd C–Y., Luee C-S., Chen C–H. Biowaiver extension potential to BCS Class III high solubility–low permeability drugs: bridging evidence for metformin immediate–release tablet. European Journal Pharmaceutical Scinces,22, 297–304, 2004.

5- Lindenberg M., Koop S. and Dressman J.B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. Eur. J. Pharm. Biopharm., 58, 265 – 278, 2004

6- Polli J. E., Yu L. X., Cook J. A., Amidon G. L., Borchardt R. T., Burnside B. A., Burton P. S., Chen M. L. Conner D. P., Faustino P. J., Hawi A. A., Hussain A. S. Joshi H. N., Kwei Lee V. H. Lesko L. J., Lipper R. A., Loper A. E., Nerurkar S., Polli J. W., Sanvordeker D. R., Taneja R. Uppoor R. S., Vattikonda C. S., Wilding I., Zhang G. Summary Workshop Report: Biopharmaceutic Classification System–Implementation Challenges and Extension Opportunities. J. Pharm. Sci., 93 (6), 1375 – 1381, 2004.

7- FDA, 2000. Guidance for industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms based on Biopharmaceutics Classification System. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, USA.

8- Yu L.X., Amidon G., Polli J., Zhao H., Mehta M., Conner D., Shah V., Lesko L., Chen M, Lee V. and Hussain A. Biopharmaceutics Classification System: The Scientific Basis for Biowaiver Extensions, Pharml Res., 19(7):921-5, 2002.

9- Bermejo M. and Amidon G. "Bioequivalencia In Vitro. ¿Porqué, cuando y cómo? Aplicación del BCS (Sistema de Clasificación Biofarmacéutico). En: Primer Encuentro Iberolatinoamericano de Academias de Farmacia. Valparaíso Chile, Abril 2005.

10- Yazdanian N., Briggs K., Jankosky C. and Hawi A. The "High Solubility" definition on the current FDA Guidance on Biopharmaceutical Classification System may be too strict for acidic drugs. Pharml Res, 21(2): 293-299, 2004.

11- Le Cluyse E. and Sutton, S. In vitro models for selection of development candidates. Permeability Studies to defined mechanisms of absorption enhancement. Adv. Drug Del. Rev., 23:163-183, 1997.

12- Farmacopea Nacional Argentina. Séptima edición.

13- USP 38. United States Pharmacopeia

14- FDA, 1987. Guideline on General Principles of Process Validation. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, USA.

15- ANVISA. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. RESOLUÇÃO. RDC Nº 37, 3 DE AGOSTO DE 2011.

16- Instituto de Salud Pública de Chile, 2007. Guía Técnica G-BIOF 02: Bioexención de los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales. Sección de Biofarmacia.

17- FDA, 2000. Formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata Cambios de escala y posteriores a la aprobación: documentación química, de fabricación y controles, de pruebas de disolución in vitro y bioequivalencia in vivo. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, USA.

18- Health Canada. Release of Guidance Document: Biopharmaceutics Classification System Based Biowaiver. May 30, 2014; File number: 14-105447-315.

19- European Medicines Agency (EMA), Guideline on the Investigation of Bioequivalence. London, 20 January 2010.

20- WHO technical report series. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-nineth report. Geneva, World Health Organization, 2015 (WHO Technical Report Series, No. 992): 131.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-56479681-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 21 de Junio de 2019

Referencia: ANEXO I (GUIA)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 36 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.21 16:46:38 -03'00'

Diego Leandro Guagliardi
Asesor
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.21 16:46:39 -03'00'

ANEXO II

SOLICITUD DE BIOEXENCIÓN BASADA EN EL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA (SCB).

FORMULARIO

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	
Correo electrónico	
Dirección Técnica	
Apellido y Nombre	
Matrícula Profesional	
Representante o apoderado del patrocinador	
Apellido y Nombre	
Documento de identidad (tipo y numero)	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Pcia)	
Teléfono	
Correo electrónico	
INFORMACIÓN DEL ESTUDIO	
Título completo	
ACTIVIDADES REALIZADAS POR EL SOLICITANTE O TERCERIZADAS	
Establecimiento donde se realizará el estudio de solubilidad	
Nombre o razón social	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Pcia)	
Teléfono	
Correo electrónico	
Profesional Responsable	
Apellido y Nombre	
Matrícula Profesional	
Correo electrónico	
Establecimiento donde se realizará el estudio de permeabilidad	
Nombre o razón social	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Pcia)	
Teléfono	
Correo electrónico	
Profesional Responsable	
Apellido y Nombre	
Profesión	
Matrícula Profesional	
Cargo	
Correo electrónico	
Establecimiento donde se realizará el estudio de cinética de disolución comparativa	
Nombre o razón social	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Pcia)	
Teléfono	
Correo electrónico	

Profesional Responsable	
Apellido y Nombre	
Profesión	
Matrícula Profesional	
Cargo	
Correo electrónico	
INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO EN ESTUDIO	
Ingrediente farmacéutico activo (DCA, Denominación Común Argentina; Nombre Químico)	
Dosis	
Forma Farmacéutica	
Nombre Comercial (si lo hubiere)	
Nombre del Laboratorio Elaborador	
Domicilio del Sitio de Elaboración (todas las etapas)	
Número de Certificado o de Expediente de Solicitud de Inscripción en el REM en trámite	
Dosis registradas o en Trámite de Inscripción en el REM	
INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO DE REFERENCIA	
Ingrediente farmacéutico activo (DCA, Denominación Común Argentina; Nombre Químico)	
Dosis	
Forma Farmacéutica	
Nombre Comercial	
Nombre del Laboratorio Titular	
Nombre y Domicilio del sitio de Elaboración (todas las etapas)	
Número de Certificado	
Número de Disposición ANMAT, si la hubiere, en la que se declara producto de referencia al utilizado como comparador.	

Documentación a adjuntar	Todo obligatorio
Comprobante de pago del arancel correspondiente a Solicitud de Bioexención basada en la Clasificación Biofarmacéutica	
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	
Texto autorizado vigente del prospecto del producto en estudio, según lo establecido en la Disposición ANMAT Nº 5904/96 o las que en un futuro la complemente o reemplace	
Declaración jurada que la fabricación del producto en estudio se realiza siguiendo las Buenas Prácticas de fabricación y control vigentes (Disposición ANMAT Nº 3602/18 y su rectificatoria Nº3827/18 o la/s que en un futuro la complemente o reemplace)	
Cuadro donde consten la Fórmulas cuali-cuantitativas del producto en estudio y del producto de referencia	

PRODUCTO DE REFERENCIA	PRODUCTO EN ESTUDIO
Forma farmacéutica	Forma farmacéutica
Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s)	Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s)
Excipientes	Excipientes

Declarar la funcionalidad de cada uno de los excipientes	
Datos sobre el/los IFA referente a aspectos fisicoquímicos, farmacológicos, biofarmacéuticos y perfil de seguridad	
Convenios con terceros para los estudios de caracterización del IFA (si corresponde)	
Información del estudio: - Objetivos del estudio - Resumen de las características de los parámetros que justifican la solicitud de Bioexención: - Disolución - Solubilidad - Permeabilidad - Adecuabilidad de excipientes	

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-56480783-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 21 de Junio de 2019

Referencia: ANEXO II - ETAPA INICIAL - SCB

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.21 16:48:57 -03'00'

Diego Leandro Guagliardi
Asesor
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.21 16:48:58 -03'00'

ANEXO III

SOLICITUD DE BIOEXENCIÓN BASADA EN FORMULACIONES PROPORCIONALMENTE SIMILARES.

FORMULARIO

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; Pcia)	
Domicilio Legal (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Pcia)	
Teléfono	
Correo electrónico	
Dirección Técnica	
Apellido y Nombre	
Matrícula Profesional	
Representante o apoderado del patrocinador	
Apellido y Nombre	
Documento de identidad (tipo y numero)	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Pcia)	
Teléfono	
Correo electrónico	
INFORMACIÓN DEL ESTUDIO	
Título completo	
Versión del protocolo	
Fecha del protocolo	
ACTIVIDADES REALIZADAS POR EL SOLICITANTE O TERCERIZADAS	
Establecimiento donde se realizará el estudio de solubilidad	
Nombre o razón social	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Pcia)	
Teléfono	
Correo electrónico	
Profesional Responsable	
Apellido y Nombre	
Matrícula Profesional	
Correo electrónico	
Establecimiento donde se realizará el estudio de cinética de disolución comparativa	
Nombre o razón social	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Pcia)	
Teléfono	
Correo electrónico	

Profesional Responsable	
Apellido y Nombre	
Profesión	
Matrícula Profesional	
Cargo	
Correo electrónico	
INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO EN ESTUDIO	
Ingrediente farmacéutico activo (DCA, Denominación Común Argentina; Nombre Químico)	
Dosis (para las que aplique la solicitud)	
Forma Farmacéutica	
Nombre Comercial (si lo hubiere)	
Nombre del Laboratorio Elaborador	
Domicilio del Sitio de Elaboración (todas las etapas)	
Número de Certificado o de Expediente de Solicitud de Inscripción en el REM en trámite	
Dosis registradas o en Trámite de Inscripción en el REM	
N° Disposición ANMAT de aprobación de Bioequivalencia o equivalencia in vitro del producto multifuente en estudio.	
INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO DE REFERENCIA	
Ingrediente farmacéutico activo (DCA, Denominación Común Argentina; Nombre Químico)	
Dosis	
Forma Farmacéutica	
Nombre Comercial	
Nombre del Laboratorio Titular	
Nombre y Domicilio del Sitio de Elaboración (todas las etapas)	
Número de Certificado	
Número de Disposición ANMAT en la que se declara producto de referencia al utilizado como comparador (si corresponde).	

Documentación a adjuntar	Todo obligatorio
Comprobante de pago del arancel correspondiente a Solicitud de Bioexención basada en la Clasificación Biofarmacéutica	
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	
Texto autorizado vigente del prospecto del producto en estudio, según lo establecido en la Disposición ANMAT Nº 5904/96 o las que en un futuro la complemente o reemplace.	

Disposición ANMAT de aprobación de Bioequivalencia o Equivalencia in vitro del producto multifuente en estudio.	
Declaración jurada de si hubo cambios posteriores a la demostración de Bioequivalencia.	
Declaración jurada que la fabricación del producto en estudio se realiza siguiendo las Buenas Prácticas de fabricación y control vigentes (Disposición ANMAT Nº 3602/18 y su rectificatoria Nº3827/18 o las que en un futuro las complementen o reemplacen).	
Cuadro donde consten la Fórmulas cuali-cuantitativas del producto en estudio y del producto de referencia PRODUCTO DE REFERENCIA: Forma farmacéutica; Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s); Excipientes PRODUCTO EN ESTUDIO: Forma farmacéutica; Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s); Excipientes Declarar la funcionalidad de cada uno de los excipientes	
Datos sobre el/los IFA referente a aspectos fisicoquímicos, farmacológicos, biofarmacéuticos y perfil de seguridad	
Documentación que avale la Farmacocinética lineal del IFA en el rango de concentraciones terapéuticas	
Convenios con terceros para los estudios de caracterización del IFA (si corresponde)	
Información del estudio: - Objetivos del estudio - Resumen de parámetros que justifican la proporcionalidad de dosis para la solicitud de la Bioexención - Para Forma farmacéutica de liberación modificada: descripción del mecanismo liberación del producto comparador de referencia y del producto multifuente.	

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-56481597-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 21 de Junio de 2019

Referencia: ANEXO III - ETAPA INICIAL PROPORCIONALIDAD

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA serialNumber=CUIT 30715117564
Date 2019.06.21 16:50:49 -03'00'

Diego Leandro Guagliardi
Asesor
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date 2019.06.21 16:50:50 -03'00'

ANEXO IV

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS PARA BIOEXENCIÓN BASADA EN EL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA.

FORMULARIO

INFORMACIÓN DEL PATROCINADOR	
Nombre o razón social	
Dirección Técnica	
Apellido y Nombre	
Matrícula Profesional	
INFORMACIÓN DEL ESTUDIO	
Título completo	
Versión del protocolo	
Fecha del protocolo	
ACTIVIDADES REALIZADAS POR EL SOLICITANTE O TERCERIZADAS	
Establecimiento donde se realizará el estudio de solubilidad	
Nombre o razón social	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Pcia)	
Profesional Responsable	
Apellido y Nombre	
Establecimiento donde se realizará el estudio de permeabilidad	
Nombre o razón social	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Pcia)	
Profesional Responsable	
Apellido y Nombre	
Establecimiento donde se realizará el estudio de cinética de disolución comparativa	
Nombre o razón social	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Pcia)	
Profesional Responsable	
Apellido y Nombre	
INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO EN ESTUDIO	
Ingrediente farmacéutico activo (DCA, Denominación Común Argentina; Nombre Químico)	
Dosis	
Forma Farmacéutica	
Nombre Comercial (si lo hubiere)	
N° Certificado del producto	
Dosis registradas	

Documentación a adjuntar	Todo obligatorio
Copia de la nota de aceptación de Solicitud de Bioexención para la realización de estudios de equivalencia in vitro.	
Copia del certificado del producto en estudio conteniendo todos los cambios autorizados (atestaciones)	
Declaración respecto a si hubo cambios al registro posteriores a la aceptación de Solicitud de Bioexención.	
Copia de las Disposiciones autorizantes de los cambios al registro posteriores a la aceptación de Solicitud de Bioexención.	

Texto autorizado vigente del prospecto del producto en estudio, según lo establecido en la Disposición ANMAT Nº 5904/96 o las que en un futuro la complemente o reemplace	
Copia del prospecto del producto utilizado como comparador (Según lo establecido por la 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.	
Formulario de caracterización del producto (Según modelo adjunto)	
Declaración jurada que la fabricación del producto en estudio se realiza siguiendo las Buenas Prácticas de fabricación y control vigentes (Disposición ANMAT Nº 3602/18 y su rectificatoria Nº3827/18 o la/s que en un futuro la complemente o reemplace)	
Documentación que avale la Validación de proceso productivo (equipamiento y áreas) para el producto objeto de la solicitud incluyendo registro de elaboración	
Batch record de los lotes del producto utilizado en el estudio	
Protocolo analítico de las materias primas y Protocolo de producto terminado	
INFORME DE RESULTADOS DEL ESTUDIO (incluye todos los ensayos de caracterización del IFA y del producto)	
Título del estudio **Fecha de inicio y de término del estudio** **INFORMACIÓN SOBRE LOS PRODUCTOS UTILIZADOS** **- INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO EN ESTUDIO** • Nombre Comercial (si lo hubiere) • Ingrediente farmacéutico activo (DCA, Denominación Común Argentina; Nombre Químico) • Dosis • Forma Farmacéutica • Nombre del Laboratorio Elaborador • Domicilio del sitio de Elaboración (todas las etapas) • Número de Certificado del producto • Número de lote del producto utilizado en el estudio de equivalencia in vitro. • Fecha de vencimiento del producto utilizado en el estudio de equivalencia in vitro. • Tamaño de lote **- INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO DE REFERENCIA** • Nombre Comercial • Ingrediente farmacéutico activo (DCA, Denominación Común Argentina; Nombre Químico) • Dosis • Forma Farmacéutica • Nombre del Laboratorio Elaborador	

• Domicilio del Sitio de Elaboración (todas las etapas) • Número de Certificado • Número de lote del producto utilizado en el estudio de equivalencia in vitro. • Fecha de vencimiento del producto utilizado en el estudio de equivalencia in vitro. - Diferencia en el contenido del IFA entre el producto multifuente y el producto de referencia según lo establecido en la Guía para la solicitud de Bioexenciones	
RESULTADOS DE PERMEABILIDAD DEL IFA - Antecedentes bibliográficos que respalden la permeabilidad del IFA y justifiquen la no realización de los ensayos. - Ensayos de Permeabilidad : – Ensayos de permeabilidad in-situ / ex –vivo: Criterio de selección. Descripción detallada de la metodología utilizada y del ensayo de permeabilidad. – Ensayos de permeabilidad celular: Línea celular, condiciones de cultivo Descripción detallada de la metodología utilizada y del ensayo de permeabilidad. – Descripción del método para el cálculo de permeabilidad. – Descripción del método analítico de cuantificación de los IFA y resultados de su validación (según los requerimientos de Validación de Métodos Bioanalíticos). – Datos de estabilidad de los IFA en el fluido donante durante el tiempo de ensayo. – Resultados experimentales de la permeabilidad del IFA en estudio y de los IFA modelos utilizados para la validación del método (según lo establecido en la Guía de Bioexenciones que consta como Anexo I). Expresar los valores individuales, la media, la desviación estándar y el CV%. – Gráficos de cantidad acumulada de los IFA versus tiempo, indicando la pendiente para cada IFA.	
RESULTADOS DE LA ESTABILIDAD DEL IFA en el fluido gástrico / intestinal simulado (según 3.1.1.2.3 de la Guía para la solicitud de Bioexenciones)	
RESULTADOS DE SOLUBILIDAD DEL IFA - Antecedentes bibliográficos que respalden la solubilidad del IFA. - Ensayo de solubilidad : – Información acerca del IFA. – Descripción de metodología empleada para sustentar la alta solubilidad.	

- Descripción del método analítico y validación. Composición de las soluciones reguladoras. - Representación gráfica de los perfiles de solubilidad versus pH. - Resultados individuales de solubilidad, indicando el pH de la solución empleada, expresados en unidades de concentración (mg/ml) y el volumen del medio requerido para disolver la mayor concentración posológica. Resultados promedio. Desviación estándar.	
ESTUDIO DE CINÉTICA DE DISOLUCIÓN COMPARATIVA - Equipo de disolución: tipo, marca y modelo - Soluciones Reguladoras: Indicar su composición - Condiciones operativas de los ensayos de disolución - Prueba de aptitud del sistema : - Calibración mecánica: Copia de certificación del equipo que incluya : Vaivén del eje – centrado de ejes – velocidad de rotación – temperatura - Horizontalidad - Calibración Química: Copia del protocolo de la calibración vigente - Procedimiento de desgasificación del medio de disolución - Representación gráfica de los perfiles de disolución promedio para ambos productos referencia y multifuente en los tres medios de disolución - Completar el Anexo VI con los datos obtenidos según corresponda - Metodología analítica de cuantificación del IFA en cada uno de los medios utilizados en el ensayo de disolución. Validación de la técnica según 5.2 de la Guía para la solicitud de Bioexenciones	
CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO Resumen de los resultados de los parámetros evaluados.	
Copia del Acta de verificación técnica (si corresponde)	
Listado de Procedimientos Operativos Estándar relacionados al estudio.	
ANEXOS	

FORMULARIO DE CARACTERIZACIÓN DE PRODUCTO			
FECHA		LUGAR	
DATOS DEL SOLICITANTE (PATROCINANTE)			
TITULO DEL PROTOCOLO DEL ESTUDIO DE EQUIVALENCIA IN VITRO			
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 FIJO Y/O MÓVIL			
Correo electrónico			
DIRECTOR TECNICO (Apellido y Nombre, Matricula Profesional, Domicilio)			
REPRESENTANTE LEGAL O APODERADO (Apellido y Nombre, DNI, Domicilio)			

DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL (EM)		
NOMBRE COMERCIAL		
INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO -IFA-		
DOSIS		
FORMA FARMACÉUTICA		
ENVASE PRIMARIO		
NÚMERO DE CERTIFICADO DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL	(Nº de Certificado de aprobación con los cambios posteriores al registro, si los hubiese)	
FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA DEL LOTE A EMPLEADO EN EL ESTUDIO DE EQUIVALENCIA IN VITRO , SEGÚN REGISTRO	FORMULA UNITARIA	FORMULA LOTE
LOTES DE LA EM ELABORADOS SEGÚN Disposición ANMAT Nº 1263/12	(Para cada lote: Identificación del lote, fecha de elaboración, fecha de vencimiento y tamaño)	
LOTE SELECCIONADO PARA EL ESTUDIO DE EQUIVALENCIA IN VITRO	(Identificación del lote, fecha de elaboración y fecha de vencimiento)	
TAMAÑO DEL LOTE SELECCIONADO PARA EL ESTUDIO DE EQUIVALENCIA IN VITRO		
TAMAÑO DE LOTE INDUSTRIAL		

LUGAR DE ELABORACIÓN	(Nombre y domicilio del lugar de elaboración de todas las etapas de elaboración)
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) *Especificar si los Métodos de análisis son Codificados o Validados según parámetros de la Farmacopea Argentina u otra Farmacopea Internacional reconocida*
REGISTRO DE LOTE (BATCH RECORD) EN ESTUDIO	(Identificación de documentos fuente). *Los registros de los 3 (tres) lotes elaborados se encuentran disponibles en el laboratorio en caso que la Autoridad Sanitaria lo requiera.*
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) *Especificar si los Métodos de análisis son Codificados o Validados según parámetros de la Farmacopea Argentina u otra Farmacopea Internacional reconocida*
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)

		SI	NO
PROCEDENCIA Y TRAZABILIDAD DEL ESTÁNDAR UTILIZADO	*Estándar de Referencia Primario de una fuente reconocida oficialmente.*		
	Estándares secundarios y estándares de trabajo: *La trazabilidad de los estándares empleados en las determinaciones analíticas es realizada de acuerdo a lo establecido en la Disposición ANMAT Nº 3602/18 y su modificatoria Nº 3827/18 o la/s que en un futuro la complemente o reemplace. 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.*		
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)		
PRODUCTO DE REFERENCIA UTILIZADO	(Coincidente con el establecido por la Autoridad Sanitaria: Nombre comercial, Nombre del Laboratorio Elaborador, Domicilio del Lugar de Elaboración -todas las etapas-, identificación del lote, fecha de vencimiento)		

Todos los documentos fuente arriba mencionados se encuentran disponibles en el laboratorio en caso que la Autoridad Sanitaria lo requiera.

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 Nº 3602/18 y su rectificatoria Nº3827/18 o la/s que en un futuro la complemente o reemplace y las especificaciones de calidad establecidas en la Farmacopea Argentina u otra Farmacopea Internacional reconocida.

DEJO CONSTANCIA QUE LA INFORMACIÓN MENCIONADA REVISTE CARÁCTER DE DECLARACION JURADA.

FIRMA Y SELLO Director Técnico	

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-56482515-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 21 de Junio de 2019

Referencia: ANEXO IV - RESULTADOS (SCB)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.21 16:52:49 -03'00'

Diego Leandro Guagliardi
Asesor
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.21 16:52:50 -03'00'

ANEXO V

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS PARA BIOEXENCIONES BASADAS EN FORMULACIONES PROPORCIONALMENTE SIMILARES

FORMULARIO

INFORMACIÓN DEL PATROCINADOR	
Nombre o razón social	
Dirección Técnica	
Apellido y Nombre	
Matrícula Profesional	
INFORMACIÓN DEL ESTUDIO	
Título completo	
Versión del protocolo	
Fecha del protocolo	
ACTIVIDADES REALIZADAS POR EL SOLICITANTE O TERCERIZADAS	
Establecimiento donde se realizará el estudio de solubilidad	
Nombre o razón social	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Pcia)	
Profesional Responsable	
Apellido y Nombre	
Establecimiento donde se realizará el estudio de permeabilidad	
Nombre o razón social	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Pcia)	
Profesional Responsable	
Apellido y Nombre	
Establecimiento donde se realizará el estudio de cinética de disolución comparativa	
Nombre o razón social	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Pcia)	
Profesional Responsable	
Apellido y Nombre	
INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO EN ESTUDIO	
Ingrediente farmacéutico activo (DCA, Denominación Común Argentina; Nombre Químico)	
Dosis	
Forma Farmacéutica	
Nombre Comercial (si lo hubiere)	
N° Certificado del producto	
Dosis registradas	
N° Disposición ANMAT de aprobación de Bioequivalencia o equivalencia in vitro del producto multifuente en estudio.	

Documentación a adjuntar	Todo obligatorio
Copia de la nota de aceptación de Solicitud de Bioexención para la realización de estudios de equivalencia in vitro.	
Copia del certificado del producto en estudio conteniendo todos los cambios autorizados (atestaciones).	
Declaración respecto a si hubo cambios al registro posteriores a la	

aceptación de Solicitud de Bioexención.	
Copia de las Disposiciones autorizantes de los cambios al registro posteriores a la aceptación de Solicitud de Bioexención.	
Copia de la Disposición de Bioequivalencia de aprobación de Bioequivalencia o equivalencia in vitro del producto multifuente en estudio.	
Texto autorizado vigente del prospecto del producto en estudio, según lo establecido en la Disposición ANMAT Nº 5904/96 o las que en un futuro la complemente o reemplace	
Copia del prospecto del producto 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.	
Formulario de caracterización del producto (Según modelo adjunto)	
Declaración jurada que la fabricación del producto en estudio se realiza siguiendo las Buenas Prácticas de fabricación y control vigentes (Disposición ANMAT N° 3602/18 y su rectificatoria Nº 3827/18 o la/s que en un futuro la complemente o reemplace)	
Documentación que avale la Validación de proceso productivo (equipamiento y áreas) para el producto objeto de la solicitud incluyendo registro de elaboración	
Batch record de los lotes del producto utilizado en el estudio	
Protocolo analítico de las materias primas y Protocolo de producto terminado	
INFORME DE RESULTADOS DEL ESTUDIO (incluye todos los ensayos de caracterización del IFA y del producto)	
Título del estudio **Fecha de inicio y de término del estudio** **INFORMACIÓN SOBRE LOS PRODUCTOS UTILIZADOS** – **INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO EN ESTUDIO** • Nombre Comercial (si lo hubiere) • Ingrediente farmacéutico activo (DCA, Denominación Común Argentina; Nombre Químico) • Dosis (todas para las que se solicitó la bioexención) • Forma Farmacéutica • Nombre del Laboratorio Elaborador • Domicilio del Lugar de Elaboración (todas las etapas) • Número de Certificado • Número de lote del producto utilizado en el estudio de equivalencia in vitro. • Fecha de vencimiento del producto utilizado en el estudio de equivalencia in vitro. • Tamaño de lote – **INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO DE REFERENCIA** • Nombre Comercial • Ingrediente farmacéutico activo (DCA, Denominación Común Argentina; Nombre Químico) • Dosis	

- Forma Farmacéutica
- Nombre del Laboratorio Elaborador
- Domicilio del Lugar de Elaboración (todas las etapas)
- Número de Certificado
- Número de lote del producto utilizado en el estudio de equivalencia in vitro.
- Fecha de vencimiento del producto utilizado en el estudio de equivalencia in vitro.
- Tamaño de lote

RESULTADOS DE LA ESTABILIDAD DEL IFA en el fluido gástrico / intestinal simulado

(según 3.1.1.2.3 de la Guía para la solicitud de Bioexenciones)

RESULTADOS DE SOLUBILIDAD DEL IFA

- Antecedentes bibliográficos que respalden la solubilidad del IFA.
- Ensayo de solubilidad :
  - Descripción de metodología empleada para sustentar la alta solubilidad.
  - Descripción del método analítico y validación. Composición de las soluciones reguladoras.
  - Representación gráfica de los perfiles de solubilidad versus pH.
  - Resultados individuales de solubilidad, indicando el pH de la solución empleada, expresados en unidades de concentración (mg/ml) y el volumen del medio requerido para disolver la mayor concentración posológica. Resultados promedio. Desviación estándar.

ESTUDIO DE CINÉTICA DE DISOLUCIÓN COMPARATIVA

- Equipo de disolución: tipo, marca y modelo
- Soluciones Reguladoras: Indicar su composición
- Condiciones operativas de los ensayos de disolución
- Prueba de aptitud del sistema :
  - Calibración mecánica: Copia de certificación del equipo que incluya : Vaivén del eje - centrado de ejes - velocidad de rotación - temperatura - Horizontalidad
  - Calibración Química: Copia del protocolo de la calibración vigente
- Procedimiento de desgasificación del medio de disolución
- Representación gráfica de los perfiles de disolución promedio para ambos productos referencia y multifuente en los tres medios de disolución
- Completar el Anexo VI con los datos obtenidos según corresponda.

– Metodología analítica de cuantificación del IFA en cada uno de los medios utilizados en el ensayo de disolución. Validación de la técnica según 5.2 de la Guía para la solicitud de Bioexenciones	
CONCLUSIÓN Resumen de los resultados de los parámetros que justifican la proporcionalidad de dosis para la solicitud de la Bioexención	
Copia del acta de Verificación Técnica (si corresponde)	
Listado de Procedimientos Operativos Estándar relacionados al estudio.	
ANEXOS	

FORMULARIO DE CARACTERIZACIÓN DE PRODUCTO			
FECHA		LUGAR	
DATOS DEL SOLICITANTE (PATROCINANTE)			
TITULO DEL PROTOCOLO DEL ESTUDIO DE EQUIVALENCIA IN VITRO			
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 FIJO Y/O MÓVIL			
Correo electrónico			
DIRECTOR TECNICO (Apellido y Nombre, Matricula Profesional, Domicilio)			
REPRESENTANTE LEGAL O APODERADO (Apellido y Nombre, DNI, Domicilio)			

DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL (EM)		
NOMBRE COMERCIAL		
INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO -IFA-		
DOSIS	(todas para las que se solicitó la bioexención)	
FORMA FARMACÉUTICA		
ENVASE PRIMARIO		
NÚMERO DE CERTIFICADO DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL	(Nº de Certificado de aprobación con los cambios posteriores al registro, si los hubiese)	
FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA DEL LOTE A EMPLEADO EN EL ESTUDIO DE EQUIVALENCIA IN VITRO , SEGÚN REGISTRO (DE TODAS LAS DOSIS)	FORMULA UNITARIA	FORMULA LOTE
LOTES DE LA EM ELABORADOS SEGÚN Disposición ANMAT Nº 1263/12	(Para cada lote: Identificación del lote, fecha de elaboración, fecha de vencimiento y tamaño)	
LOTE SELECCIONADO PARA EL ESTUDIO DE EQUIVALENCIA IN VITRO	(Identificación del lote, fecha de elaboración y fecha de vencimiento)	
TAMAÑO DEL LOTE SELECCIONADO PARA EL ESTUDIO DE EQUIVALENCIA IN VITRO		
TAMAÑO DE LOTE INDUSTRIAL		

LUGAR DE ELABORACIÓN	(Nombre y domicilio del lugar de elaboración de todas las etapas de elaboración)
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) *Especificar si los Métodos de análisis son Codificados o Validados según parámetros de la Farmacopea Argentina u otra Farmacopea Internacional reconocida*
REGISTRO (BATCH RECORD) DEL LOTE EN ESTUDIO	(Identificación de documentos fuente). *Los registros de los 3 (tres) lotes elaborados se encuentran disponibles en el laboratorio en caso que la Autoridad Sanitaria lo requiera.*
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) *Especificar si los Métodos de análisis son Codificados o Validados según parámetros de la Farmacopea Argentina u otra Farmacopea Internacional reconocida*
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)

		SI	NO
PROCEDENCIA Y TRAZABILIDAD DEL ESTÁNDAR UTILIZADO	*Estándar de Referencia Primario de una fuente reconocida oficialmente.*		
	Estándares secundarios y estándares de trabajo: *La trazabilidad de los estándares empleados en las determinaciones analíticas es realizada de acuerdo a lo establecido en la Disposición ANMAT N° 3602/18 y su modificatoria Nº 3827/18 o la/s que en un futuro la complemente o reemplace. 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.*		
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)		
PRODUCTO DE REFERENCIA UTILIZADO	(Nombre comercial, Nombre del Laboratorio Elaborador, Domicilio del Lugar de Elaboración -todas las etapas-, identificación del lote, fecha de vencimiento)		

Todos los documentos fuente arriba mencionados se encuentran disponibles en el laboratorio en caso que la Autoridad Sanitaria lo requiera.

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 Nº ANMAT N° 3602/18 y su modificatoria Nº 3827/18 o la/s que en un futuro la complemente o reemplace, y las especificaciones de calidad establecidas en la Farmacopea Argentina u otra Farmacopea Internacional reconocida.

DEJO CONSTANCIA QUE LA INFORMACIÓN MENCIONADA REVISTE CARÁCTER DE DECLARACION JURADA.

FIRMA Y SELLO Director Técnico	

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-56483461-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 21 de Junio de 2019

Referencia: ANEXO V - RESULTADOS (PROPORCIONALIDAD)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.21 16:54:45 -03'00'

Diego Leandro Guagliardi
Asesor
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.21 16:54:46 -03'00'

ANEXO VI

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS DE ESTUDIOS DE CINÉTICA DE DISOLUCIÓN PARA BIOEXENCIONES

Planillas modelo para completar con los resultados de los estudios cinéticos de disolución para ambos productos en cada uno de los medios requeridos. Se deberá presentar una planilla para cada producto en cada medio utilizado por separado.
Las planillas contienen datos mínimos a ser presentados de los estudios cinéticos y deberán estar acompañadas de los datos crudos. Asimismo, cualquier información adicional podrá ser adjuntada en este anexo.

Tabla 1: Modelo de planilla para el volcado de los resultados de los estudios de cinética de disolución. Se requiere una tabla individual por producto (multifuente y referencia), por lote de producto y medio de disolución empleado.

Nombre del Producto		**Vencimiento**		**Lote**	
Medio de Disolución		**Fecha de análisis**			

CONDICIONES DEL ENSAYO DE DISOLUCIÓN									
Equipo		**Aparato**			**RPM**			**Fecha de calibración**	
Volumen de medio		**Temperatura**		**pH inicial**	**pH final**	**Enzimas**		**Volumen de muestra**	
Equipo de cuantificación					**Método de cuantificación**			**Fecha de calibración**	

Tiempo de muestreo	**T1**		**T2**		**T3**		**T4**		**T5**	
	Cantidad disuelta (mg)	**% disuelto**	**Cantidad disuelta (mg)**	**% disuelto**	**Cantidad disuelta (mg)**	**% disuelto**	**Cantidad disuelta (mg)**	**% disuelto**	**Cantidad disuelta (mg)**	**% disuelto**
Vaso N° 1										
Vaso N° 2										
Vaso N° 3										
Vaso N° 4										
Vaso N° 5										
Vaso N° 6										
Vaso N° 7										
Vaso N° 8										
Vaso N° 9										
Vaso N° 10										
Vaso N° 11										
Vaso N°12										
Media										
Desvío estándar										
% Coeficiente de variación										

Nota: Los tiempos de muestreo dependerán de cada producto en estudio. En caso de ser necesario, agregar columnas.

Tabla 2: Resumen de resultados promedio de cinéticas de disolución del/los lotes de producto multifuente (M) y del producto comparador de referencia (R).

Medio de Disolución						**Fecha de Análisis**										
Nombre del producto multifuente						**Lote**						**Vencimiento**				
Nombre del producto comparador de referencia						**Lote**						**Vencimiento**				
Equipo de disolución						**Fecha calibración**				**Aparato**			**RPM**			
Equipo cuantificación						**Fecha calibración**				**Método cuantificación**						
Tiempo de muestreo	**T1**			**T2**			**T3**			**T4**			**T5**			
	$\bar{X}$	**DS**	**%CV**	$\bar{X}$	**DS**	**%CV**	$\bar{X}$	**DS**	**%CV**	$\bar{X}$	**DS**	**%CV**	$\bar{X}$	**DS**	**%CV**	
Producto multifuente																
Producto de referencia																
Observaciones por punto muestreado																
Observaciones finales																
Adjuntar perfiles de disolución comparativos del producto multifuente (M) y del producto comparador de referencia (R) para cada lote																

Nota: a) Los tiempos de muestreo dependerán de cada producto en estudio

b) Esta tabla resume resultados promedio, para todas las combinaciones posibles entre los lotes del producto MULTIFUENTE EN ESTUDIO (M) y el lote del producto COMPARADOR DE REFERENCIA (R) en los medios de disolución requeridos.

Tabla 3: Resumen de resultados del cálculo del factor de similitud (f_2) en los diferentes medios, para cada lote del producto multifuente (M) vs el producto de referencia (R).

Nombre del producto multifuente		**Lote**		**Vencimiento**	
		Lote		**Vencimiento**	
		Lote		**Vencimiento**	
Nombre del producto comparador de referencia		**Lote**		**Vencimiento**	

Lotes del producto	**Medio de Disolución**	**f_2**	**Observaciones**	**Conclusión**
Lote 1	pH 1,2			
	pH 4,5			
	pH 6,8			
Lote 2	pH 1,2			
	pH 4,5			
	pH 6,8			
Lote 3	pH 1,2			
	pH 4,5			
	pH 6,8			

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-56484724-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 21 de Junio de 2019

Referencia: ANEXO VI - RESULTADOS (PLANILLA) - DISOLUCIÓN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.21 16:57:21 -03'00'

Diego Leandro Guagliardi
Asesor
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.21 16:57:21 -03'00'