



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

**Disposición**

**Número:** DI-2019-3289-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 9 de Abril de 2019

**Referencia:** EX-2019-21212551-APN-ANMAT#MSYDS

---

VISTO las Leyes 16.463 y 24.766, el Decreto N° 150/1992 (T.O.1993) y sus normas complementarias, el Decreto N° 1490/1992 y la Disposiciones ANMAT N° 3185/1999, 5040/06, 758/09, 4133/12, 1918/13, 2434/13, 6766/16 y 4010/17, y sus normas complementarias y modificatorias, las Disposiciones ANMAT N° 6677/2010, sus normas complementarias y modificatorias, y el Expediente N° EX-2019-21212551-APN-ANMAT#MSYDS del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

**CONSIDERANDO:**

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

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

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

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

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

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

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

Que por Disposición ANMAT N° 4009/17 se aprobaron los requisitos y condiciones que deben cumplir los Centros Asistenciales para ser autorizados a realizar Estudios de Farmacología Clínica de Fase I y/o Bioequivalencia.

Que asimismo teniendo en cuenta la experiencia recogida a través de los años en la evaluación de las tramitaciones de solicitud de aprobación y la presentación de resultados de estudios de bioequivalencia se consideró necesario actualizar los formularios que establecen los requisitos de documentación e información para la solicitud de autorización de realización de estudios de bioequivalencia así como para la correspondiente presentación de resultados, previstos en la Disposición N° 5040/06; dictándose, a esos fines, la Disposición ANMAT N° 4010/17.

Que la Disposición ANMAT N° 271 de fecha 10 de enero de 2019 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 del 1 de marzo de 2016 aprobó el Plan de Modernización del Estado que contempló, como uno de los instrumentos del Plan, la reingeniería de procesos administrativos y de control con el objetivo de dotarlos de mayor eficiencia para la consecución de los objetivos de los organismos de la Administración Pública Nacional.

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 dicho decreto consideró indispensable elaborar una estrategia sistémica e integral cuya premisa básica sea la mejora regulatoria como una labor continua del sector público y abierta a la participación de la sociedad, que incluya la reducción de los trámites excesivos, la simplificación de procesos y la elaboración de normas de manera tal que nos lleve a un Estado eficiente, predecible y capaz de responder a las necesidades ciudadanas.

Que en otro orden de ideas, en el marco del citado Decreto N° 1063/2016 se aprobó la implementación de la Plataforma de Trámites a Distancia (TAD) del Sistema de Gestión Documental Electrónica (GDE), como medio de interacción del ciudadano con la administración, a través de la recepción y remisión por medios electrónicos de presentaciones, solicitudes, escritos, notificaciones y comunicaciones, entre otros.

Que en ese contexto, y con el fin de avanzar en el proceso de gestión estatal que persigue como objetivo el cumplimiento de los principios de eficiencia, transparencia y predictibilidad y adaptarlo a los estándares de las nuevas herramientas tecnológicas y sobre la base de la experiencia adquirida en la aplicación sistemática de la normativa vigente en materia de bioequivalencia, resulta conveniente la revisión y actualización de aspectos procedimentales a los fines de agilizar la evaluación de los trámites de autorización para la realización de estudios de bioequivalencia y de sus resultados.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) 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 Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- La solicitud de autorización de estudios de bioequivalencia "in vivo" que se realicen en el país, así como la presentación de los resultados para obtener la declaración de bioequivalencia, se regirán por el procedimiento aprobado en la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- El procedimiento establecido en la presente disposición será de aplicación obligatoria para todas las solicitudes de autorización de estudios de bioequivalencia "in vivo" que contengan ingredientes farmacéuticos activos (IFA) para los que se exigen expresamente dichos estudios en las Disposiciones ANMAT Nros. 3185/99, 3311/01, 2446/07, 3113/10, 4788/12, 9222/17, 4010/17 y 8398/18 sus modificatorias y complementarias.

Asimismo, este procedimiento será de aplicación para todos aquellos IFAs no exigidos expresamente en ninguna normativa de esta Administración Nacional a requerimiento del interesado.

ARTÍCULO 3º.- La solicitud de autorización de realización de estudios de bioequivalencia "in vivo" que se realicen en el país y la documentación obligatoria, que como Anexo I (IF-2019-21196660-APN-ANMAT#MSYDS) forman parte integrante de la presente disposición, deberán presentarse ante el "Programa Integral de Biodisponibilidad, Bioequivalencia e Intercambiabilidad de Medicamentos" (en adelante EL PROGRAMA), creado por Disposición ANMAT 271/19, a través de los medios escritos disponibles de conformidad con lo dispuesto en el artículo 19 de la presente disposición.

ARTÍCULO 4º.- El PROGRAMA deberá, en un plazo máximo de 15 (QUINCE) días hábiles administrativos, convocar al patrocinador y realizar una reunión presencial, en la que se analizará el protocolo y temas relacionados con el estudio presentado. Se labrará acta de la reunión dejando constancia de los temas discutidos en relación con lo solicitado.

ARTÍCULO 5º.- Previo a la convocatoria de la reunión EL PROGRAMA podrá solicitar, por única vez, al patrocinador que acompañe información adicional. En este caso, se suspenderá el plazo establecido en el artículo anterior.

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

ARTÍCULO 6º.- Si el patrocinador no acompañara la solicitud con la totalidad de la documentación requerida según el Anexo I (IF-2019-21196660-APN-ANMAT#MSYDS) de la presente disposición 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 mediante el dictado del acto administrativo pertinente.

ARTÍCULO 7º.- El PROGRAMA contará con un plazo máximo de 3 (TRES) días hábiles administrativos posteriores a la referida reunión para realizar el informe técnico y comunicar la autorización del estudio por medio del sistema TAD o a través de los medios disponibles de conformidad con lo dispuesto en el artículo 19.

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

ARTÍCULO 8º.- Si transcurrido el plazo máximo de 15 (QUINCE) días hábiles administrativos establecido en el artículo 4º de la presente disposición no se hubiera convocado y realizado la reunión referida, el

patrocinador podrá dar inicio al estudio de bioequivalencia 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.

ARTÍCULO 9°.- El patrocinador deberá notificar a la ANMAT el comienzo del estudio con una antelación de 15 (QUINCE) días hábiles administrativos, por medio del sistema TAD o a través de los medios disponibles de conformidad con lo dispuesto en el artículo 19.

ARTÍCULO 10°.- El patrocinador contará con un plazo máximo de 180 (CIENTO OCHENTA) días corridos para la realización del estudio desde la notificación de la autorización.

Dicho plazo podrá ser prorrogado por única vez, mediante fundamentos que acrediten la demora, hasta 90 (NOVENTA) días corridos, siempre y cuando el patrocinador 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 patrocinador podrá contar con los 90 (NOVENTA) 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 11°.- Una vez finalizado el estudio, el patrocinador deberá presentar los resultados para su evaluación de acuerdo a lo establecido en el Anexo II (IF-2019-21206472-APN-ANMAT#MSYDS) que forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 12°.- Realizada la presentación de los resultados, EL PROGRAMA dispondrá de un plazo de 60 (SESENTA) días hábiles administrativos para emitir el informe técnico de aprobación o rechazo de los resultados del estudio.

ARTÍCULO 13°.- 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 patrocinador adjuntara documentación y/o información insuficiente o no diera respuesta a lo solicitado, se procederá al dictado del acto denegatorio pertinente.

ARTÍCULO 14°.- Vencido el plazo establecido en el artículo 10, si el patrocinador no presentara los resultados del estudio se procederá al dictado del acto denegatorio pertinente.

ARTÍCULO 15°.- 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 16°.- 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 17°.- Aquellos productos registrados para los cuales se haya denegado la autorización del estudio de bioequivalencia y/o la presentación de sus resultados no podrán ser comercializados hasta tanto den cumplimiento a lo dispuesto en la presente disposición.

En caso de impacto sanitario significativo, esta Administración Nacional podrá disponer excepciones a lo

establecido en el párrafo anterior.

ARTÍCULO 18°.- Los productos de referencia para la realización de estudios de bioequivalencia serán los establecidos por esta Administración Nacional de acuerdo a la normativa vigente.

ARTÍCULO 19°.- Tanto la solicitud de autorización de realización del estudio de bioequivalencia como la presentación de los resultados se realizarán mediante la PLATAFORMA DE TRÁMITES A DISTANCIA (TAD) aprobada por el Decreto N° 1063 de fecha 4 de octubre de 2016 y reglamentada por la Resolución 90-E de fecha 19 de septiembre de 2017 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 20°.- El procedimiento establecido en la presente disposición se aplicará a los trámites iniciados a partir de su entrada en vigencia.

ARTÍCULO 21°.- Las solicitudes de autorización de realización de estudios de bioequivalencia y de 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 lo establecido en los artículos 22, 23, 24, 25 y 26 de la presente disposición.

Asimismo, resultarán aplicables en tales casos las disposiciones de los artículos 9, 10, 16, 17 y 18 de la presente.

ARTÍCULO 22°.- Esta Administración Nacional deberá expedirse en un plazo de 45 (CUARENTA Y CINCO) días hábiles administrativos respecto de las solicitudes de autorización de realización de estudios de bioequivalencia 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 patrocinador 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 23°.- En el caso de los trámites de solicitud de autorización de realización 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 patrocinador 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 24°.- Esta Administración Nacional deberá expedirse en un plazo de 45 (CUARENTA Y CINCO) días hábiles administrativos respecto de los resultados de estudios de bioequivalencia que se encuentren en evaluación al momento de la entrada en vigencia de la presente disposición.

ARTÍCULO 25°.- 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 patrocinador 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 26°.- Para los estudios de bioequivalencia 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

patrocinador no hubiera presentado los resultados correspondientes para su evaluación se dictará el acto administrativo denegatorio pertinente.

ARTÍCULO 27°.- Derógase la Disposición ANMAT N° 4010/17.

ARTÍCULO 28°.- La presente disposición entrará en vigencia a los 60 (SESENTA) días hábiles administrativos contados a partir de su publicación en el Boletín Oficial.

ARTÍCULO 29°.- 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 y CAPEMVEL, SAFyBI. Cumplido archívese.

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2019.04.09 19:51:48 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=CJUT 30715117564  
Date: 2019.04.09 19:51:55 -0300

## ANEXO I

### SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD / BIOEQUIVALENCIA

#### FORMULARIO

<b>INFORMACIÓN DEL PATROCINADOR</b>	
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	
<b>Dirección Técnica</b>	
Apellido y Nombre	
Matrícula Profesional	
<b>Dirección Médica</b>	
Apellido y Nombre	
Matrícula Profesional	
<b>Representante o apoderado del patrocinador</b>	
Apellido y Nombre	
Documento de identidad (tipo y número)	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Provincia)	
Teléfono	
Correo electrónico	
<b>INFORMACIÓN DEL ESTUDIO</b>	

IF-2019-21196660-APN-ANMAT#MSYDS

Título completo	
Versión del protocolo	
Fecha del protocolo	
<b>Centro Clínico donde se realizará el estudio</b>	
Nombre o razón social	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Provincia)	
Teléfono	
Correo electrónico	
<b>Investigador Principal</b>	
Apellido y Nombre	
Matrícula Profesional	
Correo electrónico	
<b>Centro Bioanalítico donde se cuantificarán las muestras biológicas</b>	
Nombre o razón social	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Provincia)	
Teléfono	
Correo electrónico	
<b>Responsable de la etapa analítica</b>	
Apellido y Nombre	
Profesión	
Matrícula Profesional	
Cargo	
Correo electrónico	
<b>INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO EN ESTUDIO</b>	
Ingrediente farmacéutico activo (DCA, Denominación Común Argentina; Nombre Químico)	



Dosis	
Forma Farmacéutica	
Nombre Comercial (si lo hubiere)	
Nombre del Laboratorio Elaborador	
Domicilio del Lugar de Elaboración (todas las etapas)	
Número de Certificado o de Expediente en trámite de registro	
<b>INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO DE REFERENCIA</b>	
Ingrediente farmacéutico activo (DCA, Denominación Común Argentina; Nombre Químico)	
Dosis	
Forma Farmacéutica	
Nombre Comercial	
Nombre del Laboratorio Elaborador	
Domicilio del Lugar 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.	
<b>Documentación a adjuntar</b>	<b>Todo obligatorio</b>
Comprobante de pago del arancel correspondiente a estudios de Bioequivalencia	
Nota de solicitud de autorización para la realización del estudio, firmada por el patrocinante, con el título completo del ensayo clínico que se propone	
Fotocopia del certificado del producto en estudio conteniendo todos los cambios autorizados (atestaciones) o Documentación que avale que las	

IF-2019-21196660-APN-ANMAT#MSYDS

actuaciones de registro del producto ya han sido evaluadas por todos los Departamentos del INAME involucrados									
Declaración Jurada por la cual el o los investigadores se comprometen expresamente a respetar el espíritu y la letra de la declaración de Helsinki y actualizaciones, respetando los derechos de los voluntarios y protegiendo a los sujetos en experimentación clínica, así como el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas establecidas en la Disposición ANMAT Nº 6677/10									
Aprobación del Comité de Docencia y/o Investigación de la institución donde se realizará el ensayo									
Autorización por un Comité de Ética, preferentemente institucional. Deberá constar la composición del mismo, nombres y firmas de los participantes en la reunión de aceptación, texto de la aceptación, fecha de la misma y vigencia, Versión y fecha del protocolo y del Consentimiento Informado aceptados									
<p>Modelo de Consentimiento Informado, información para el voluntario, instructivo para la participación y Consentimiento de participación del voluntario con espacio para firma y DNI del Investigador, Voluntario y en caso de corresponder de un testigo en la última hoja. Última versión aprobada, firmada y sellada por el Comité de Ética.</p> <p>Aclaración : Deberá quedar claramente establecido en el Consentimiento Informado que el Patrocinante se hará cargo de todos los gastos derivados de los tratamientos que fuera necesario efectuarle al sujeto de Investigación como consecuencia de su participación en el estudio de bioequivalencia, hasta el alta definitiva del voluntario, sin perjuicio de las demás acciones que correspondan de acuerdo a lo establecido por la legislación argentina sobre la responsabilidad por daños.</p>									
<p>Cuadro donde consten la Fórmulas cuali-cuantitativas del producto en estudio y del producto de referencia</p> <table border="1" data-bbox="256 1549 1023 1823"> <thead> <tr> <th>PRODUCTO DE REFERENCIA</th> <th>PRODUCTO EN ESTUDIO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Forma farmacéutica</td> <td>Forma farmacéutica</td> </tr> <tr> <td>Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s)</td> <td>Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s)</td> </tr> <tr> <td>Excipientes</td> <td>Excipientes</td> </tr> </tbody> </table>	PRODUCTO DE REFERENCIA	PRODUCTO EN ESTUDIO	Forma farmacéutica	Forma farmacéutica	Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s)	Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s)	Excipientes	Excipientes	
PRODUCTO DE REFERENCIA	PRODUCTO EN ESTUDIO								
Forma farmacéutica	Forma farmacéutica								
Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s)	Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s)								
Excipientes	Excipientes								
Información del estudio clínico:									

IF-2019-21196660-APN-ANMAT#MSYDS

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Objetivos del estudio</li> <li>- Diseño del estudio: Tipo de diseño y justificación del tamaño de la muestra (balanceo); Aleatorización de los voluntarios; Secuencias; Período de lavado; Parámetros farmacocinéticos.</li> <li>- Método de cuantificación de las muestras del estudio (fundamento del método, tipo de detección); Identificar droga y/o metabolito para cuantificar.</li> <li>- Muestras Biológicas: tipo de muestra; Identificación de las muestras; Cronograma de extracciones; Metodología de extracción (aclarar el anticoagulante a utilizar); Conservación.</li> <li>- Anexos: Formulario de Registro Clínico Individual; Hoja Amarilla de registro de eventos adversos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia; Copia de la Declaración de Helsinki y sus actualizaciones.</li> </ul>	/
---	---



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2019-21196660-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 8 de Abril de 2019

**Referencia:** ANEXO I- SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD /  
BIOEQUIVALENCIA

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 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=CUII 30715117564  
Date: 2019.04.08 16:07:30 -0300

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=CUII 30715117564  
Date: 2019.04.08 16:07:31 -0300

## ANEXO II

### PRESENTACIÓN DE RESULTADOS DE ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD / BIOEQUIVALENCIA

#### FORMULARIO

<b>INFORMACIÓN DEL PATROCINADOR</b>	
Nombre o razón social	
<b>INFORMACIÓN DEL ESTUDIO</b>	
Título completo	
Versión del protocolo	
Fecha del protocolo	
<b>Centro Clínico donde se realizó el estudio</b>	
Nombre o razón social	
Nº Disposición de autorización de centro clínico	
<b>Centro Bioanalítico donde se cuantificaron las muestras biológicas</b>	
Nombre o razón social	
<b>Documentación a adjuntar</b>	Todo obligatorio
Copia del acta autorizante del estudio clínico de bioequivalencia.	
DECLARACION JURADA DE ELABORACIÓN DEL BIOLOTE (Según modelo adjunto)	
Declaración respecto a si hubo cambios al registro posteriores a la autorización de realización del estudio de bioequivalencia.	
Copia de las Disposiciones autorizantes de los cambios al registro posteriores a la autorización de realización del estudio de bioequivalencia	
Copia de la Disposición de autorización de centro clínico.	
Protocolo clínico del estudio (versión completa aprobada por el Comité de Ética)	
Modelo de Formulario de Registro Clínico Individual (Última versión).	
Plan de monitoreo y equipo de trabajo involucrado en el estudio por parte del patrocinante.	
Fotocopia del prospecto aprobado del producto en estudio, según cada caso. En particular de acuerdo a lo establecido en la Disposición ANMAT Nº 5904/96.	
Fotocopia del prospecto del producto utilizado como comparador (Según	

-IF-2019-21206472-APN-ANMAT#MSYDS

<p>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.</p>	
<p><b>INFORME DE RESULTADOS DEL ESTUDIO CLINICO (incluye todas las etapas)</b></p>	
<p><b>INFORMACIÓN SOBRE LOS PRODUCTOS UTILIZADOS</b></p> <p><b>- INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO EN ESTUDIO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre Comercial (si lo hubiere)</li> <li>• Ingrediente farmacéutico activo (DCA, Denominación Común Argentina; Nombre Químico)</li> <li>• Dosis</li> <li>• Forma Farmacéutica</li> <li>• Nombre del Laboratorio Elaborador</li> <li>• Domicilio del Lugar de Elaboración (todas las etapas)</li> <li>• Número de Certificado o de Expediente en trámite de registro</li> <li>• Fecha de vencimiento y Número de lote del producto con que ha sido realizado el estudio de bioequivalencia</li> </ul> <p><b>- INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO DE REFERENCIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre Comercial</li> <li>• Ingrediente farmacéutico activo (DCA, Denominación Común Argentina; Nombre Químico)</li> <li>• Dosis</li> <li>• Forma Farmacéutica</li> <li>• Nombre del Laboratorio Elaborador</li> <li>• Domicilio del Lugar de Elaboración (todas las etapas)</li> <li>• Número de Certificado</li> <li>• Fecha de vencimiento del producto utilizado en el estudio de bioequivalencia</li> <li>• Número de lote del producto utilizado en el estudio de bioequivalencia</li> </ul>	
<p><b>INFORMACION CLINICA</b> Deberá incluir lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Título del estudio.</li> <li>• Número de versión y fecha del informe del estudio.</li> <li>• Investigadores y estructura administrativa del estudio.</li> <li>• Número de versión y fecha del protocolo clínico del estudio</li> <li>• Enmiendas de protocolo.</li> <li>• Cronograma completo del estudio in vivo, indicando la fechas de la etapa clínica (periodo 1 y periodo 2) y de la etapa analítica.</li> <li>• Resumen del estudio.</li> <li>• Evaluación clínica y exámenes complementarios en la selección y al finalizar el estudio.</li> <li>• Composición de la dieta que recibieron los voluntarios durante el estudio.</li> <li>• Criterios para discontinuar o retirar un voluntario.</li> <li>• Toma de muestras: Volumen de cada muestra y volumen total a extraer (muestra y contramuestra); Metodología de extracción (aclarar el anticoagulante utilizado); Conservación; transporte.</li> </ul>	

IF-2019-21206472-APN-ANMAT#MSYDS

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parámetros de seguridad y conducta a seguir en caso de presentarse eventos adversos según Disposición ANMAT N° 6677/10.</li> <li>• Provisión, almacenamiento y registro de los productos utilizados.</li> <li>• Previsiones sobre enmiendas al protocolo.</li> <li>• Compromiso de confidencialidad según Disposición ANMAT N° 6677/10.</li> <li>• Tratamiento de los datos.</li> <li>• Archivo de la documentación.</li> <li>• Auditorías Independientes: Nombre o Razón Social; Domicilio Legal (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Provincia; Teléfono; e-mail).</li> <li>• Bibliografía.</li> <li>• Anexos</li> <li>• Referenciar informe bioanalítico y estadístico del estudio</li> <li>• Firmas de los responsables</li> </ul>	
<p>Procedimientos operativos para el transporte de muestras.</p>	
<p>Publicaciones.</p>	
<p><b>INFORME BIOANALITICO DEL ESTUDIO (incluye cuantificación, validación, método y anexos de estos informes)</b></p>	
<p><b>INFORME ANALÍTICO DE CUANTIFICACIÓN DE LAS MUESTRAS</b></p>	
<p>Deberá incluir lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero de protocolo, versión, fecha.</li> <li>• Numero de informe de validación inicial y validaciones parciales.</li> <li>• Numero de informe de metodología vigente al momento del estudio.</li> <li>• Cronograma de la cuantificación de las muestras de los voluntarios.</li> <li>• Patrones de referencia utilizados durante la cuantificación del estudio in vivo (identificación, número de lote, fecha de vencimiento, nombre y dirección del fabricante, certificados de análisis, estabilidad y condiciones de almacenamiento).</li> <li>• Preparación de solución patrón, soluciones de trabajo, estándares de calibración, controles de calidad (bajo, medio, alto) y control de calidad de la dilución. Informar cantidad de replicados preparados y concentración, datos crudos de pesadas, fecha de preparación, detalles de preparación, condiciones de almacenamiento empleadas previas a sus análisis, cumplimiento o desvíos de POE.</li> <li>• Número de muestras recibidas, analizadas, descartadas y/o perdidas.</li> <li>• Tablas resumen para todos los días de cuantificación: Resultados de las Curvas de calibración (Indicar secuencia a la que corresponde - fecha, pendiente, ordenada al origen y coeficiente de correlación).</li> <li>• Tablas resumen para todos los días de cuantificación: Resultados para cada curva de calibración (Indicar secuencia a la que corresponde - fecha; Número de niveles de estándares de calibración; datos descriptivos - pendiente, ordenada al origen y coeficiente de correlación; valores cuantificados de los estándares de calibración con porcentajes de desvíos respecto a valores</li> </ul>	

IF-2019-21206472-APN-ANMAT#MSYDS

<p>nominales; Conclusiones; Descarte de datos).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tablas resumen para todos los días de cuantificación: Resultados de controles de calidad, indicando los valores que no cumplen los criterios de aceptación. (Indicar secuencia a la que corresponde - fecha; Concentraciones de las muestras de control de calidad (QC) - Número de replicados; Resultados y conclusiones; Descarte de datos; porcentajes de desvíos respecto a valores nominales).</li> <li>• Corridas analíticas rechazadas. (Indicar los motivos y seguimiento).</li> <li>• Informe de reintegraciones realizadas durante la cuantificación de las muestras del estudio in vivo (Identificación de la muestra y corrida, motivos, datos crudos y resultados de las inyecciones originales y reintegraciones, valor informado para el análisis estadístico).</li> <li>• Informe de las reinyecciones y reanálisis realizadas durante la cuantificación de las muestras del estudio in vivo (Identificación de la muestra y corrida, motivos, datos crudos y resultados de las inyecciones originales, reinyecciones y reanálisis, valor informado para el análisis estadístico).</li> <li>• Tabla de resultados de reinyecciones</li> <li>• Tabla de resultados de reanálisis.</li> <li>• Tabla o informe final con los resultados de las muestras de los voluntarios, enviado para el análisis estadístico.</li> <li>• Análisis de muestras incurridas. Resultados y conclusiones.</li> <li>• Anexos.</li> <li>• Indicar POES relacionados.</li> <li>• Bibliografía.</li> <li>• Firmas de los responsables</li> </ul>	
<p>Remito de envío y recepción de muestras desde el centro clínico al centro bioanalítico.</p>	
<p>Registro completo del ingreso de todas las muestras del estudio al centro bioanalítico, incluyendo fecha, horario y condiciones de la muestra.</p>	
<p>Registros de movimientos de muestras en el freezer incluyendo fecha y horario.</p>	
<p>Registro de procesamiento de las muestras correspondientes a la totalidad de los voluntarios.</p>	
<p>Registros de Preparación de solución patrón, soluciones de trabajo, estándares de calibración y controles de calidad.</p>	
<p>Registros de verificación inicial de preparación de soluciones y/o calibradores -controles de calidad.</p>	
<p>Registros completos de movimiento de soluciones y/o calibradores - controles de calidad en freezer/heladera durante todos los días de cuantificación.</p>	

IF-2019-21206472-APN-ANMAT#MSYDS



Planilla de resultados analíticos incluyendo los datos crudos, procesamiento y cálculos de la curva de calibración, controles de calidad y muestras correspondientes a la totalidad de los voluntarios.	
Copia de cuaderno de analista correspondiente a la cuantificación de la totalidad de los voluntarios.	
INFORMACIÓN CROMATOGRÁFICA - Secuencias cromatográficas de inyección correspondientes a la totalidad de la cuantificación de los voluntarios.	
INFORMACIÓN CROMATOGRÁFICA - Cromatogramas correspondientes al 20% de la totalidad de los voluntarios, seleccionados aleatoriamente en igual número de T y R, con los siguientes datos: identificación de la serie analítica, identificación de la muestra, fecha y hora de análisis, concentración calculada, parámetros (analito y patrón interno), relación de los parámetros (analito / patrón interno), tiempos retención (analito y el patrón interno). Incluir curva de calibración y controles de calidad. Los cromatogramas deben ser presentados en una escala apropiada que permita la verificación visual de la forma de integración del pico. (La Agencia Reguladora, podrá solicitar mayor número de cromatogramas o la totalidad de los mismos).	
INFORMACIÓN CROMATOGRÁFICA - Cromatogramas originales y de reanálisis, reinyección, reintegración (lo que corresponda).	
INFORMACIÓN CROMATOGRÁFICA - Reporte final de las series analíticas correspondiente a la totalidad de la cuantificación de los voluntarios, con los siguientes datos: identificación de la serie analítica, identificación de la muestra, fecha, hora, vial, concentración nominal, tiempos de retención (analito y patrón interno), parámetros (analito y estándar interno), relación de los parámetros (analito / estándar interno), concentración calculada, % de valor nominal o desvío, parámetro de integración, registro de modificación y de exclusión.	
Archivo en formato Excel con datos crudos de la totalidad de las secuencias de cuantificación del estudio in vivo, que incluya identificación de la secuencia, nombre de la corrida, área de analito, área de estándar interno, relación de áreas, concentración hallada para la curva de calibración, controles de calidad y muestras de los voluntarios.	
<p><b>INFORME DEL MÉTODO BIOANALÍTICO</b></p> <p>Deberá incluir lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Código del documento, versión, fecha de vigencia.</li> <li>• Técnica bioanalítica (Describir de forma resumida el método utilizado y el sistema de detección).</li> <li>• Condiciones cromatográficas (Bomba, Detector, Columna, Temperatura de inyección, Temperatura de columna, Velocidad de Flujo, Tiempo corrida, Tiempo de retención de analito, Tiempo de retención de estándar interno, Fase móvil, Modo de elución,</li> </ul>	

IF-2019-21206472-APN-ANMAT#MSYDS

<p>Volumen de inyección, Adquisición de datos).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descripción de todos los equipos destinados a la cuantificación.</li> <li>• Descripción de todos los reactivos y materiales utilizados en la cuantificación.</li> <li>• Matriz biológica.</li> <li>• Anticoagulante.</li> <li>• Tratamiento de las muestras - Tipo de extracción.</li> <li>• Identificación del Analito del estudio.</li> <li>• Estándar interno.</li> <li>• Preparación de solución patrón, soluciones de trabajo, estándares de calibración y controles de calidad. Informar detalles de preparación, concentraciones, condiciones de almacenamiento, pruebas realizadas.</li> <li>• Aptitud del sistema.</li> <li>• Bibliografía.</li> <li>• Indicar POES relacionados.</li> <li>• Anexos</li> <li>• Firmas de los responsables</li> </ul>	
<p><b>VALIDACIÓN MÉTODO BIOANALÍTICO</b></p> <p>Debe presentarse protocolo e informe, incluyendo lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Número de informe, versión, fecha.</li> <li>• Técnica bioanalítica (resumen y número de identificación de la metodología).</li> <li>• Descripción de las Condiciones cromatográficas.</li> <li>• Descripción de todos los equipos utilizados en la validación.</li> <li>• Cronograma de validación indicando los atributos ensayados por día de validación.</li> <li>• Plasmas blancos utilizados durante la validación (Indicar origen, identificación, conservación, uso).</li> <li>• Patrones de referencia (identificación, número de lote, fecha de vencimiento, nombre y dirección del fabricante, pureza, certificados de análisis, estabilidad y condiciones de almacenamiento).</li> <li>• Preparación de solución patrón, soluciones de trabajo, estándares de calibración, controles de calidad (bajo, medio, alto) y control de calidad de la dilución. Informar cantidad de replicados preparados y concentración, datos crudos de pesadas, fecha de preparación, detalles de preparación, condiciones de almacenamiento empleadas previas a sus análisis, cumplimiento o desvíos de POE.</li> <li>• Programas utilizados para la determinación de las áreas de los picos (Indicar nombre, licencia y versión).</li> <li>• Selectividad (Indicar Identificación de las muestras analizadas, Resultados y conclusiones).</li> <li>• Contaminación (Carry Over).</li> <li>• Curva de calibración (Indicar Fecha de preparación de las muestras; Número de niveles de estándares de calibración; Número de curvas analizadas; Rango lineal; Análisis estadístico de linealidad, modelo de regresión y datos descriptivos – pendiente, ordenada al origen y coeficiente de correlación, valores cuantificados de los estándares de calibración con porcentajes de desvíos respecto a valores nominales; Conclusiones; Descarte de</li> </ul>	

IF-2019-21206472-APN-ANMAT#MSYDS

datos).

- Exactitud y Precisión (Indicar Fecha de preparación de las muestras; Concentraciones de las muestras de control de calidad (QC) - Número de replicados; Resultados y conclusiones; Descarte de datos; Precisión Intra-día e Inter-día; Exactitud Intra-día e Inter-día).
- Límite inferior de cuantificación - LOQ - (Indicar Fecha de preparación de las muestras; Concentración - Número de replicados; Precisión Intra-día e Inter-día; Exactitud Intra-día e Inter-día; Resultados y conclusiones; Descarte de datos).
- Integridad de la dilución (Indicar Fecha de preparación de las muestras; Concentraciones de las muestras de control de calidad diluidas, Número de veces que son diluidas; Factor de dilución; Número de replicados; Resultados y conclusiones; Precisión Intra-día e Inter-día; Exactitud Intra-día e Inter-día).
- Recuperación (Indicar Fecha de preparación de las muestras; Concentraciones de las muestras de control de analito y de estándar interno - Número de replicados; Recuperación del analito (%); Recuperación del estándar interno (%); Resultados y conclusiones).
- Efecto matriz - Presentar los siguientes datos sólo para métodos de espectrofotometría de masas (Indicar Identificación de muestras analizadas; Fecha de preparación de las muestras; Concentraciones de las muestras de control de calidad (QC) - Número de replicados; Efecto matriz para todas las concentraciones QC; Efecto matriz normalizado por el estándar Interno, para todas las concentraciones QC; Coeficiente de variación del Efecto matriz normalizado por el estándar Interno, para todas las concentraciones QC; Resultados y conclusiones).
- Estabilidad de la solución stock y soluciones de trabajo (Indicar Solvente utilizado; Concentraciones - Número de replicados; Fecha de preparación de las soluciones; Fechas y horas de inicio y finalización del ensayo; Condiciones del ensayo; Período de estabilidad; Resultados y conclusiones).
- Estabilidad a corto plazo en la matriz biológica (Indicar Concentración de las muestras de control de calidad (QC) - Número de replicados; Fecha de preparación de las muestras; Fechas y horas de inicio, extracción de las muestras y finalización del ensayo; Condiciones del ensayo; Período de estabilidad; Resultados y conclusiones).
- Estabilidad en las condiciones de análisis - autoinyector - (Indicar Concentración de las muestras de control de calidad (QC) - Número de replicados; Fecha de preparación de las muestras; Fechas y horas de inicio, extracción de las muestras y finalización del ensayo; Condiciones del ensayo; Período de estabilidad; Resultados y conclusiones).
- Estabilidad durante los ciclos de congelado-descongelado (Indicar Concentración de las muestras de control de calidad (QC) - Número de replicados; Fecha de preparación de las muestras; Fecha y hora de extracción de las muestras; Fechas y horas de inicio y finalización de los ciclos de congelado-descongelado; Condiciones del ensayo; Período de estabilidad - Número de ciclos

IF-2019-21206472-APN-ANMAT#MSYDS

<p>por muestra-; Resultados y conclusiones).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estabilidad a largo plazo en la matriz biológica (Indicar Concentración de las muestras de control de calidad (QC) - Número de replicados; Fecha de preparación de las muestras; Fechas y horas de inicio, extracción de las muestras y finalización del ensayo; Condiciones del ensayo; Período de estabilidad; Resultados y conclusiones).</li> <li>• Tablas de cálculos y resultados para cada atributo de validación.</li> <li>• Comentarios.</li> <li>• Conclusiones de la validación.</li> <li>• Indicar POES relacionados.</li> <li>• Registros (referenciar anexos)</li> <li>• Cromatogramas (referenciar anexos)</li> <li>• Otros Anexos</li> <li>• Firmas de los responsables</li> </ul>	
<p>Registros de Preparación de solución patrón, soluciones de trabajo, estándares de calibración y controles de calidad.</p>	
<p>Registros de verificación inicial de preparación de soluciones y/o estándares de calibración -controles de calidad.</p>	
<p>Registros completos de movimiento de soluciones y/o estándares de calibración -controles de calidad en freezer/heladera durante todos los días de validación.</p>	
<p>INFORMACIÓN CROMATOGRÁFICA - Secuencia cromatográfica de inyección correspondiente a cada serie analítica o día de validación.</p>	
<p>INFORMACIÓN CROMATOGRÁFICA - Serie completa de los cromatogramas de validación, con los siguientes datos: identificación de la serie analítica, identificación de la muestra, fecha y hora de análisis, concentración calculada, parámetros (analito y patrón interno), relación de los parámetros (analito / patrón interno), tiempos retención (analito y el patrón interno). Los cromatogramas deben ser presentados en una escala apropiada que permita la verificación visual de la forma de integración del pico.</p>	
<p>INFORMACIÓN CROMATOGRÁFICA - Reporte final de las series analíticas de validación, con los siguientes datos: identificación de la serie analítica, identificación de la muestra, fecha, hora, vial, concentración nominal, tiempos de retención (analito y patrón interno), parámetros (analito y estándar interno), relación de los parámetros (analito / estándar interno), concentración calculada, % de valor nominal o desvío, parámetro de integración, registro de modificación y de exclusión.</p>	
<p>INFORMACIÓN CROMATOGRÁFICA - Para los casos de reintegración: Cromatogramas originales y reintegrados. Identificación de la muestra y corrida, valor inicial y reintegrado, razón de la reintegración y método utilizado.</p>	

IF-2019-21206472-APN-ANMAT#MSYDS

Certificados de análisis de los patrones de analito y estándar interno utilizados en la validación.	
Validación Parcial (Este ítem corresponde si se efectúan validaciones parciales posteriores a la validación inicial del método bioanalítico) Informes completos, incluyendo motivos de la validación parcial y la misma documentación que para la validación inicial.	
Revalidación Informes completos, incluyendo motivos de revalidación y la misma documentación que para la validación. (Nota: Validez de la validación aprobada 2 años desde su realización)	
Archivo en formato Excel con datos crudos de la totalidad de las secuencias de cuantificación de todos los parámetros de validación, que incluya identificación de la secuencia, nombre de la corrida, área de analito, área de estándar interno, relación de áreas, concentración hallada para las muestras analizadas	
Listado de Procedimientos Operativos Estándares utilizados durante la cuantificación de las muestras de los voluntarios (Código de POE, título del documento, versión vigente al momento de la cuantificación) – Aclarar si alguno de los POEs utilizados durante la validación tuvo actualización de la versión al momento de la cuantificación.	
Procedimiento Operativo Estándar del método analítico: debe describir la metodología en detalle.	
Procedimiento Operativo Estándar para preparación, almacenamiento y criterios de aceptación de las soluciones stock, estándares de calibración, muestras de control de calidad, estándares de dilución y soluciones de referencia.	
Procedimiento Operativo Estándar para realización de los ensayos de validación y criterios de aceptación de los resultados.	
Procedimiento Operativo Estándar para recepción, rotulado y almacenamiento de las muestras hasta su análisis por el laboratorio bioanalítico.	
Procedimiento Operativo Estándar para la cuantificación de las muestras de voluntarios del estudio in vivo – Aplicación del método bioanalítico.	
Procedimiento Operativo Estándar correspondiente a reinyecciones, reanálisis y reintegraciones.	
<b>INFORME ESTADISTICO DEL ESTUDIO</b> Deberá incluir lo siguiente:  • <b>ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:</b>	

- INFORMACIÓN INDIVIDUAL.

Se presentarán los datos obtenidos de cada voluntario en cada uno de los tiempos de toma de la muestra, especificando:

- Datos demográficos de la muestra (edad, sexo, peso índice de masa corporal, etc.).
- Para cada individuo (Tablas 1 y 2): Unidad de medida; Valores en cada tiempo; Secuencia; Producto recibido (T= Producto en Estudio o R= Producto de referencia); Concentración máxima (C<sub>máx</sub>); Tiempo en alcanzar C<sub>máx</sub>. (T<sub>máx</sub>); Constante de eliminación (k<sub>e</sub>); Vida media (t<sub>1/2</sub>); Área bajo la curva a tiempo t (AUC<sub>0-t</sub>); Área bajo la curva a infinito (AUC<sub>inf</sub>).
- Para cada tiempo (Tablas 1 y 2): Media aritmética; Mediana; Desvío estándar; Coeficiente de Variación por ciento (CV%); Valor mínimo (M<sub>n</sub>); 1° cuartil; 3° cuartil; Valor máximo (M<sub>x</sub>).
- Curvas de cada voluntario, con datos no transformados logarítmicamente, de los valores Concentración/tiempo, recibiendo producto en estudio y producto de referencia (2 curvas por voluntario).

- INFORMACIÓN CONSOLIDADA.

- Curvas comparativas Producto en estudio y Producto de referencia con valores promedio Concentración/tiempo (datos no transformados logarítmicamente).
- Tabla de la Secuencia RT, cuando cada voluntario recibió el tratamiento R (referencia) y T (producto en estudio), conteniendo para cada voluntario y cada tratamiento, los parámetros C<sub>máx</sub>, T<sub>máx</sub>, K<sub>e</sub>, T<sub>1/2</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>inf</sub> (Tabla 3).  
Para cada uno de los parámetros, expresar: Media aritmética (M<sub>d</sub>); Mediana (M<sub>n</sub>); Media geométrica (M<sub>G</sub>); Desvío estándar; Coeficiente de Variación por ciento (CV%); Valor mínimo (M<sub>n</sub>); 1° cuartil; 3° cuartil; Valor máximo (M<sub>x</sub>).
- Tabla de la secuencia TR, cuando cada voluntario recibió el tratamiento T y R, conteniendo para cada voluntario y cada tratamiento, los parámetros C<sub>máx</sub>, T<sub>máx</sub>, K<sub>e</sub>, T<sub>1/2</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>inf</sub> (Tabla 4).  
Para cada uno de los parámetros, expresar: Media aritmética (M<sub>d</sub>); Mediana (M<sub>n</sub>); Media geométrica (M<sub>G</sub>); Desvío estándar; Coeficiente de Variación por ciento (CV%); Valor mínimo (M<sub>n</sub>); 1° cuartil; 3° cuartil; Valor máximo (M<sub>x</sub>).

- RELACIÓN T/R (PUNTO ESTIMADO) Y SU INTERVALO DE CONFIANZA 90%.

Se expresará para cada parámetro (C<sub>máx</sub>, AUC<sub>0-t</sub> y AUC<sub>inf</sub>), la razón T/R (Punto Estimado) y el intervalo de confianza 90% de la misma.

<p><b>• ESTADÍSTICA INFERENCIAL:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Análisis de Variancia (ANOVA) de los datos logarítmicamente (ln) transformados (C<sub>máx</sub>, AUC<sub>0-t</sub> y AUC<sub>Infinito</sub>).</li> <li>- Intervalo de Confianza 90%, para el límite 0.80 - 1.25 de C<sub>máx</sub>, AUC<sub>0-t</sub> y AUC<sub>Infinito</sub>.</li> <li>- Resultados de las dos pruebas t unilaterales para cada límite de confianza (Límite Inferior y Límite Superior), por Test de Schuirmann.</li> </ul>	
<p><b>INFORMACIÓN SOBRE ESTUDIOS REALIZADOS EN ORINA</b></p> <p>Cuando la comparación del producto en estudio y producto de referencia se base en la curva acumulativa de excreción urinaria en función del tiempo, la recolección de las muestras de orina deberá realizarse con la suficiente frecuencia para permitir la determinación de la velocidad y cantidad excretada de la droga o sus metabolitos (Disposición ANMAT N° 3185/99).</p> <p>Los siguientes parámetros serán utilizados en lugar de AUC<sub>0-t</sub>; AUC<sub>Inf</sub>, y C<sub>máx</sub>, respectivamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A<sub>et</sub>: excreción urinaria acumulativa a tiempo t.</li> <li>- A<sub>einf</sub>: excreción urinaria acumulativa extrapolada al infinito.</li> <li>- dA<sub>e</sub>/dt: velocidad de excreción urinaria.</li> </ul>	
<p><b>INFORMACIÓN SOBRE EVENTOS ADVERSOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tabla con todos los eventos adversos acaecidos en cada voluntario con cada tratamiento.</li> <li>- Fotocopia de la "hoja amarilla" remitida al Sistema Nacional de Farmacovigilancia para cada uno de los eventos adversos de cada uno de los voluntarios. Los eventos y reacciones adversas graves, deberán comunicarse al Sistema Nacional de Farmacovigilancia dentro de las 48 horas de ocurridos.</li> </ul>	
<p><b>ABANDONO DEL ESTUDIO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Consignar los abandonos acaecidos durante el estudio, detallando los motivos de los mismos.</li> </ul>	

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

La documentación correspondiente al protocolo bioanalítico respecto a datos crudos para los Se deberán adjuntar los modelos de TABLA I, II, III y IV de acuerdo a la Disposición ANMAT N° 5040/06

## TABLA I – RESULTADOS

### PLANILLA VOLUNTARIO

Número de orden: .....

Sexo: .....

**VOLUNTRIO:** (identificación)

Edad: ..... Años

Secuencia: (TR o RT)

Peso: ..... kg

Periodo de lavado: (duración)

Altura: ..... cm

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

**FARMACOCINETICA:**

Periodo 1

Periodo 2

C<sub>max</sub> (unidad):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

T<sub>max</sub> (unidad):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

ABC(0-tiempo) (unidad):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

K<sub>e</sub> (unidad):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

vida ½ (unidad):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

ABC(0-infinito) (unidad):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Puntos extrapolados para estimar la K<sub>e</sub>:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Unidad: Debe referirse, según corresponda, las unidades tiempo o magnitud. Los valores de tiempo inferiores a 60 minutos deben referirse como minutos.

El resultado de la medición plasmática debe referirse, según corresponda y exclusivamente, del siguiente modo:







**TABLA IV - RESULTADOS**

Los siguientes modelos de tablas serán aplicados a: C<sub>máx</sub>, AUC 0-t y AUC 0-Infinito (total 3 tablas de cada tipo).

**ESTADISTICA DESCRIPTIVA DEL PARAMETRO .....**

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

**ANALISIS DE VARIANZA DE DOS VIAS PARA DISEÑO CRUZADO 2x2**

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

CV interindividual: ..... %

CV intraindividual: ..... %

**Presentación de resultados de :** .....

**Punto Estimado:** .....

**Intervalo de Confianza 90% (0.80 –1.25):**

LI 0.80: Valor Inferior obtenido: .....

LS 1.25: Valor Superior obtenido: .....

**Dos tests de una cola:**

1.-  $H_0$  a)  $LI < 0.80$        $H_1$  a)  $LI \geq 0.80$

Valor p: .....

**Conclusión:** .....

2.-  $H_0$  b)  $LS > 1.25$        $H_1$  b)  $LS \leq 1.25$

Valor p: .....

**Conclusión:** .....

**Conclusión final:** .....

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

**DECLARACION JURADA – RESULTADOS**

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

FIRMA Y SELLO  
DIRECTOR TECNICO Y APODERADO/REPRESENTANTE LEGAL

Hoja \_\_\_ de \_\_\_

IF-2019-21206472-APN-ANMAT#MSYDS

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

FIRMA Y SELLO  
DIRECTOR TECNICO Y APODERADO/REPRESENTANTE LEGAL

HOJA \_\_\_ DE \_\_\_

IF-2019-21206472-APN-ANMAT#MSYDS

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

FIRMA Y SELLO  
DIRECTOR TÉCNICO Y APODERADO/REPRESENTANTE LEGAL

HOJA \_\_\_ DE \_\_\_  
IF-2019-21206472-APN-ANMAT#MSYDS

RESULTADOS DE LA VALORACION DEL INGREDIENTE FARMACEUTICO ACTIVO EN EL PRODUCTO TERMINADO	(Resultados de la valoración del IFA en el producto terminado del lote en estudio)  <i>La variación en el contenido de IFA entre producto test y producto de referencia no es mayor a +/- 5% (Disposición ANMAT N° 5040/06)</i>
RESULTADOS DEL CÁLCULO DE FACTOR DE SIMILITUD F2 y CONCLUSIONES	(Resultados del cálculo del factor de similitud f2 para el producto terminado del lote en estudio, y conclusiones)
PRODUCTO DE REFERENCIA UTILIZADO	(Coincidente con el establecido por la Autoridad Sanitaria: Nombre comercial, 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 N° 2819/04 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 y Apoderado/ Representante Legal.	
--	--

HOJA \_\_\_ DE \_\_\_





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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2019-21206472-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 8 de Abril de 2019

**Referencia:** ANEXO II - PRESENTACIÓN DE RESULTADOS DE ESTUDIO DE  
BIODISPONIBILIDAD / BIOEQUIVALENCIA

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 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 30715117584  
Date: 2019.04.08 16:26:56 -0300

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 30715117584  
Date: 2019.04.08 16:26:57 -0300