



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

BUENOS AIRES,

VISTO la Ley N° 16.463, la Ley 24.766, el Decreto PEN N° 150/92, la Resolución Secretarial N° 46/2003, las Disposiciones ANMAT N° 5330/97, 3185/99, 2807/02, 3598/02, 4290/02, 5318/02 y 7062/02, el Expediente N° 1-47-17258-06-1 del registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que las precitadas normas y las disposiciones complementarias dictadas en su consecuencia, constituyen el ordenamiento legal aplicable a la aprobación, registro y autorización de venta de las especialidades medicinales cuya elaboración, importación y comercialización en el país se desarrolla al amparo de los preceptos generales establecidos por la ley 16463.

Que la aplicación de las normativas aludidas tiene como finalidad última la protección de la salud de la población mediante la adopción de un modelo fiscalizador de gestión que, sin perjuicio de la lectura objetiva de la información calificada, destine los mayores esfuerzos a la verificación continua de la eficacia, seguridad y calidad de los productos que aquella consume.

Que estando los estudios de bioequivalencia comprendidos dentro de la metodología de la farmacología clínica, los mismos deben cumplir con las Buenas Prácticas de Investigación Clínica.

Que con tal propósito se dictó la Disposición ANMAT n° 3185/99, por la cual se aprobaron las recomendaciones técnicas para la realización de estudios de equivalencia contenidas en el Documento: "Cronograma para Exigencia de Estudios de Equivalencia entre Medicamentos de Riesgo Sanitario Significativo".



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

Que los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia 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° 5330/97, encontrándose allí descriptos los procedimientos de buenas prácticas de investigación en estudios de farmacología clínica.

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

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

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

Que dada la experiencia adquirida en la temática, se hace necesario normatizar la presentación de los resultados cuantitativos de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, especialmente en sus aspectos estadísticos.

Que se han tenido en cuenta para el dictado de la presente disposición los avances científicos ocurridos a nivel internacional y el documento publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS, 40th. Report. WHO Technical Report Series N° 937, Annex 7: Multisource (generic)



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability Ginebra 2006.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el 1490/92 y el Decreto 197/02.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Apruébase el RÉGIMEN DE BUENAS PRÁCTICAS PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD/BIOEQUIVALENCIA, que figura como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTÍCULO 2º.- Apruébanse las pautas y requisitos de información y documentación para la solicitud de autorización para la realización de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia que figuran como Anexo II de la presente Disposición, que forma parte integrante de la misma.

ARTÍCULO 3º.- Establécese que la Etapa Bioanalítica de los mencionados estudios deberá realizarse de acuerdo a las pautas y requerimientos de información y documentación que figuran en el Anexo III de la presente Disposición, que forma parte integrante de la misma, en los términos de la Disposición N° 4844/05.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

ARTÍCULO 4°.- Los resultados de los estudios de biodisponibilidad / bioequivalencia, deberán presentarse de acuerdo a las pautas establecidas en el Anexo IV de la presente Disposición, que forma parte integrante de la misma.

ARTÍCULO 5°.- Los titulares de especialidades medicinales deberán cumplir los requerimientos técnicos y administrativos aprobados por los Artículos 1°, 2°, 3° y 4° de la presente Disposición, en la realización de los estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia.

ARTÍCULO 6°.- Los estudios de biodisponibilidad / bioequivalencia que no cumplieren las pautas establecidas en los artículos 1°, 2°, 3° y 4° de la presente Disposición, no serán considerados válidos para la declaración de la Bioequivalencia, cualquiera sea la etapa de desarrollo de los mismos.

ARTÍCULO 7°.- En toda cuestión no prevista en la presente Disposición, se aplicarán supletoriamente las prescripciones contenidas en la Disposición A.N.M.A.T. n° 5330/97 y sus normas complementarias.-

ARTÍCULO 8°.- El incumplimiento de la presente Disposición hará pasible a los responsables de las sanciones establecidas en la Ley n° 16.463 y el Decreto n° 341/92.

ARTÍCULO 9°.- Regístrese; dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación en el Boletín Oficial. Comuníquese a CILFA, CAEME, COOPERALA, CAPGEN, COMRA, SAFYBI, C.O.F.A., CAPROFAC. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente n° 1-47-17258-06-1

DISPOSICIÓN N°



2006-Año de homenaje al Dr. Ramón Carrillo

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

ANEXO I

RÉGIMEN DE BUENAS PRÁCTICAS PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD/BIOEQUIVALENCIA ^{1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14;15; 16}

CONTENIDO

1. Introducción
2. Cuando los estudios de equivalencia no son necesarios
3. Cuando los estudios de equivalencia son necesarios
 - 3.1 Estudios de equivalencia *in-vivo*
 - 3.2 Estudios de equivalencia *in-vitro*
4. Estudios de Bioequivalencia en seres humanos
 - 4.1 Consideraciones generales
 - 4.1.1 Introducción
 - 4.1.2 Principios éticos
 - 4.1.3 Diseño del estudio
 - 4.1.3.1 Diseños alternativos
 - 4.1.3.2 Principios activos con vida media prolongada (> 24 hs)
 - 4.1.3.3 Consideraciones para estudios en estado estacionario.
 - 4.1.3.4 Medicamentos de liberación modificada.
 - 4.2 Voluntarios
 - 4.2.1 Número de voluntarios
 - 4.2.2 Pérdidas y retiros
 - 4.2.3 Selección de los voluntarios
 - 4.2.4 Supervisión del estado de salud de los voluntarios durante el estudio.
 - 4.2.5 Fenotipos genéticos



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

4.3 Estandarización del estudio

4.4 Productos en investigación

4.4.1 Selección del producto de comparación

4.4.2 Producto multifuente (Similar).

4.5 Conducción del estudio

4.5.1 Selección de la dosis

4.5.2 Tiempos de muestreo

4.5.3 Toma de las muestras

4.5.4 Parámetros farmacocinéticos a ser valorados

4.5.5 Estudios de metabolitos

**4.5.6 Utilización de estudios con alimentos para la
determinación de la Bioequivalencia**

4.5.6.1 Formulaciones de liberación inmediata

4.5.6.2 Formulaciones de liberación prolongada.

4.6 Determinación del principio activo

4.7 Análisis estadístico

4.8 Criterios para la aceptación de bioequivalencia

4.9 Presentación de resultados



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

1. - INTRODUCCIÓN

Un principio activo de comprobada seguridad y eficacia terapéutica ejerce su acción farmacológica alcanzando el sitio de acción (biofase), en un número apropiado de moléculas, y durante un tiempo adecuado. Esta concentración de moléculas es prácticamente imposible de medir, por lo que se subrogan las concentraciones en circulación sistémica con la presente en biofase, evidenciada por el efecto farmacológico.

La farmacocinética, entendida como el impacto que el organismo produce en el medicamento es, en un sentido cuantitativo, el estudio de la relación entre las concentraciones plasmáticas de un principio activo respecto del transcurso del tiempo. De este modo, la farmacocinética estudia la velocidad y magnitud con la cual las moléculas de una droga pasan de un compartimiento a otro en la unidad de tiempo, a través de una membrana.

Los productos multifuente, entre los que se encuentran los productos similares, que poseen el mismo principio activo que el producto de referencia, deben mantener el mismo perfil de seguridad y eficacia, cumplir las Buenas Prácticas de Manufactura, el correcto almacenamiento y distribución. Este concepto fundamenta que dos productos que contienen el mismo principio activo, y que demuestren un perfil farmacocinético similar, poseerán idénticas concentraciones a nivel de la biofase, y por lo tanto las mismas propiedades de seguridad y eficacia.

La equivalencia in-vivo estudia el comportamiento de dos formulaciones por tres tipos de ensayos clínicos: 1) estudios farmacocinéticos (estudios de bioequivalencia); 2) estudios farmacodinámicos; y 3) estudios controlados. Los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia investigan la liberación y absorción con parámetros de velocidad y masa, asumiendo que la disposición (distribución, metabolismo y excreción), permanecen constantes.

Para asegurar la equivalencia entre productos se requieren estudios in-vivo, existiendo excepciones a ellos, fundamentalmente basadas en la forma



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

farmacéutica y basadas en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).

Para las formulaciones de administración parenteral de compuestos altamente solubles en agua, su seguridad y eficacia están garantizadas por el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, los estándares de calidad y las especificaciones de la Farmacopea respectiva.

Los productos biológicos (vacunas, derivados de la sangre y plasma, productos biotecnológicos, etc.), plantean consideraciones que están fuera de los alcances de este Régimen.

Este Régimen brinda los lineamientos que la A.N.M.A.T. solicita para la realización de estudios clínicos de Biodisponibilidad/Bioequivalencia, su planificación, diseño, y presentación de los resultados.

2. - CUÁNDO LOS ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA NO SON NECESARIOS.

Las especialidades medicinales que se presenten en algunas de las siguientes formas farmacéuticas, poseen características que no necesitan demostrar equivalencia, quedando exentas de realizar estos estudios por garantizar su seguridad y eficacia con el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, los estándares de calidad y las especificaciones farmacopéicas:

- a) Soluciones acuosas que se administran por vía parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea o intratecal), que contengan idénticos principios activos en las mismas concentraciones y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones equivalentes, excepto los productos biológicos y/o biotecnológicos que, por sus especiales características, requieren un tratamiento particular.
- b) Soluciones para uso oral que contienen idénticos principios activos en la misma concentración.
- c) Formulaciones constituidas por polvos o granulados para ser reconstituidos



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

como solución, cuando la solución satisfaga los criterios a) y b).

d) Formulaciones de administración oral cuyos principios activos no necesiten ser absorbidos para ejercer su acción terapéutica.

e) Formulaciones de uso ótico u oftálmicas que contengan idénticos principios activos en las mismas concentraciones, y esencialmente los mismos excipientes, sin efecto terapéutico sistémico.

f) Formulaciones de aplicación tópica, dérmica o mucosa, que contengan idénticos principios activos en las mismas concentraciones y esencialmente los mismos excipientes, sin efecto terapéutico sistémico.

g) Inhalables o aerosoles nasales en soluciones acuosas que contengan idénticos principios activos, en las mismas concentraciones por unidad de dosis de administración, sin efecto terapéutico sistémico.

h) Gases medicinales.

3.- CUÁNDO LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA SON NECESARIOS

Las especialidades medicinales que se presenten en algunas de las siguientes formas farmacéuticas, deben cumplir las Buenas Prácticas de Manufactura, los estándares de calidad, las especificaciones farmacopéicas y realizar estudios in-vivo, que permitan demostrar su equivalencia:

a) Formas farmacéuticas para administración oral de liberación inmediata, con acción sistémica (por ejemplo: comprimidos, cápsulas, suspensión) cuando se dan uno o más de los siguientes criterios:

1. Indicado para estados, condiciones y/o patologías que requieren respuesta terapéutica definida.
2. Ventana terapéutica/margen de seguridad estrecho y/o curva dosis-respuesta empinada.
3. Farmacocinética complicada: por absorción variable, incompleta y/o



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

con ventana de absorción, farmacocinética no lineal, eliminación presistémica y/o metabolismo de primer paso elevado (>70%), cinética flip-flop (*).

4. Propiedades fisicoquímicas que puedan afectar la biodisponibilidad (por ej. baja solubilidad y/o permeabilidad deficiente, estructuras químicas metaestables) de el/los principio/s activo/s, y excipientes;
5. Proceso de elaboración del producto farmacéutico que pueda afectar la biodisponibilidad;
6. Pruebas documentadas de problemas de biodisponibilidad relacionados con el fármaco o con fármacos de estructura química similar.
7. Diferencia en la proporcionalidad de la relación excipientes/principios activos, que afecte la biodisponibilidad .

Si se emplea una dosis menor, ello deberá estar justificado por razones de seguridad y estar claramente establecido en el protocolo; como puede ser el caso en que los excipientes no mantengan una proporcionalidad en su concentración, respecto al producto de mayor dosis.

(*) Cinética flip-flop: es aquella que posee una velocidad de absorción menor que la velocidad de eliminación.

b) Productos en combinación a dosis fija con acción sistémica (ver Serie de Informes Técnicos de la OMS No. 825, 1992).

c) Productos farmacéuticos no orales y no parenterales diseñados para actuar mediante absorción sistémica (como parches transdérmicos, supositorios, etc.).

d) Productos farmacéuticos de liberación sostenida o modificada de alguna



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

manera, diseñados para actuar mediante absorción sistémica.

e) Productos farmacéuticos diferentes a soluciones para uso no sistémico (para aplicación oral, nasal, ocular, dérmica, rectal, vaginal, etc.) y concebidos para actuar sin absorción sistémica. En estos casos el concepto de bioequivalencia no es apropiado y se exigen estudios comparativos clínicos o farmacodinámicos para probar equivalencia. Esto, sin embargo, no excluye la necesidad potencial de mediciones de concentración del fármaco para evaluar la absorción parcial no intencional.

En los casos a) y b) las mediciones de concentraciones plasmáticas respecto al tiempo (bioequivalencia) son normalmente prueba suficiente para la eficacia y la seguridad. En el caso e) el concepto de bioequivalencia no es apropiado y se requieren estudios comparativos clínicos o farmacodinámicos para probar la equivalencia.

4. - ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA EN SERES HUMANOS

4.1. - Consideraciones generales

4.1.1 Introducción

Los estudios de bioequivalencia son estudios clínicos que deben ser llevados a cabo siguiendo las Buenas Prácticas Clínicas (Declaración de Helsinki, ICH, etc.).

4.1.2 Principios éticos

En toda investigación en Farmacología Clínica deberá prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

La realización de ensayos de investigación en Farmacología Clínica debe llevarse a cabo con estricta observación de los principios científicos reconocidos y con escrupuloso respeto por la integridad física y psíquica de los individuos involucrados.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

Los ensayos de investigación en Farmacología Clínica podrán incluir sujetos sanos o enfermos. Todas las personas intervinientes en un ensayo clínico deben estar plenamente informadas de las características del estudio, teniendo en cuenta que el estudio de bioequivalencia es un estudio no-terapéutico, sin beneficio directo para el voluntario, por lo cual el mismo debe estar en condiciones de conocer las características del estudio y dar su consentimiento por escrito y firmado (Consentimiento Informado) frente a un testigo. Como todo estudio clínico, el estudio de bioequivalencia debe estar aprobado por un Comité de Ética en Investigación Clínica, preferentemente institucional e independiente del investigador y de todo otro participante en el estudio.

Los costos provenientes de la investigación clínica, serán afrontados por el patrocinante, si lo hubiere, o por el grupo investigador.

4.1.3 Diseño del estudio

Los estudios de bioequivalencia se diseñan para investigar si son esencialmente similares, la velocidad y cantidad con las que se alcanza la circulación sistémica, el principio activo liberado de las formulaciones estudiadas (T y R), como manera de subrogar la equivalencia farmacodinámica (eficacia y seguridad) de ambas.

El diseño de todo estudio de bioequivalencia tenderá a reducir al máximo la variabilidad no dependiente de las formulaciones.

El diseño más habitual en bioequivalencia es un estudio de dos secuencias (TR/RT), dos períodos (Período 1/Período 2), dos tratamientos (T/R), cruzado al azar, con una dosis única en cada período, no replicado y balanceado (todos los voluntarios -en igual número en cada secuencia- deben recibir ambos tratamientos, T y R).

Todo otro diseño, estadísticamente apropiado, debe ser justificado por el patrocinante, a fin de mantener los límites del error tipo I ≤ 0.05 y error tipo II = 0.20.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

En caso de estudiarse más de dos formulaciones, cada voluntario debe recibir cada una de ellas.

El tiempo transcurrido entre cada dosis de Producto T y Producto R, llamado período de lavado, debe ser suficientemente largo como para que en la segunda administración ya se haya eliminado totalmente el principio activo administrado en el primer período. Este intervalo (período de lavado), deberá ser igual en todos los voluntarios y su duración será de por lo menos 5 veces la vida media terminal (vida media beta) del principio activo (por ejemplo, un principio activo con una vida media de 10 horas, determinará que el período de lavado no podrá ser menor a 50 horas). En este sentido se tendrá especial cuidado cuando el principio activo o su/s metabolito/s activo/s posean vidas medias largas (24 horas o más). En estos casos puede ser conveniente la utilización de un diseño paralelo.

Cuando exista alta variabilidad en la velocidad de eliminación entre los sujetos el período de lavado se estimará de acuerdo a la velocidad de eliminación más lenta.

En la evaluación pre-dosis, particularmente en el segundo período, no debe haber rastros de la dosis anterior o estos deben ser menores al 5% de la Concentración Máxima ($C_{máx}$) obtenida en el primer período. Si un voluntario posee valores pre-dosis por encima del 5% de $C_{máx}$., debe ser excluido del estudio.

En la figura siguiente se muestra el diseño clásico cruzado.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

ESTUDIO CRUZADO 2 x 2

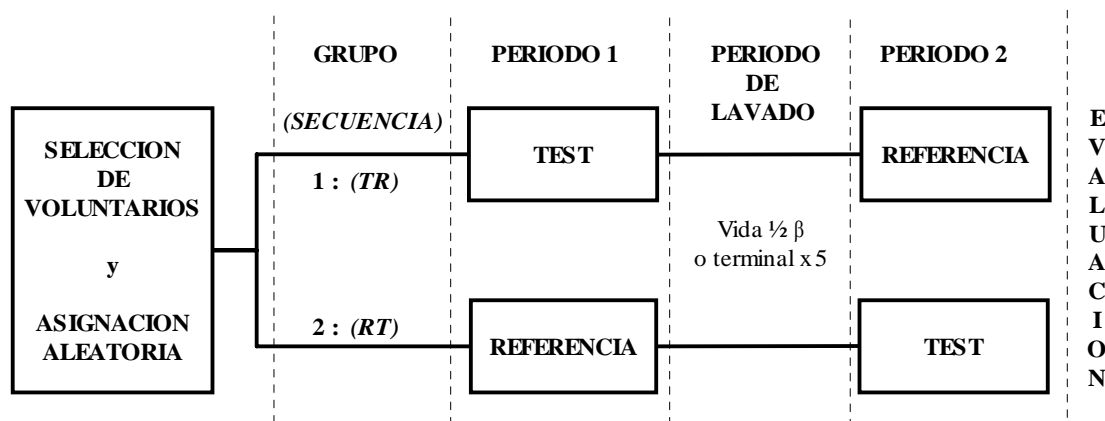


Figura 1. - Diseño clásico cruzado, no replicado

Los criterios de bioequivalencia se describen más adelante (Ver 5.8.).

4.1.3.1 Diseños alternativos

Determinados medicamentos pueden presentar efectos indeseables que no sean aceptables para los voluntarios sanos, así como requerir el empleo de dosis elevadas. En estos casos deberán utilizarse pacientes voluntarios con condición estable de su enfermedad durante todo el curso del estudio. Estas alternativas deberán ser justificadas por el patrocinante. En ciertos casos pueden requerirse estudios de diseño paralelo.

Para las llamadas drogas de “alta variabilidad farmacocinética”, es decir aquellas que poseen un Coeficiente de Variación Intraindividual % igual o mayor al 30%, se acepta que el diseño más adecuado es el diseño replicado de dos secuencias (TR / RT) y cuatro períodos (por ejemplo: Secuencia 1: RTTR; Secuencia 2 TRRT).

Todo otro diseño, como por ejemplo un diseño secuencial, deberá ser justificado por el patrocinante. En los diseños secuenciales se comenzará con un número de voluntarios igual a 24 y el agregado de sujetos para una segunda etapa no deberá ser menor a la mitad del número de voluntarios ingresados en el primer tramo del estudio. Una recomendación es que el número de voluntarios para la segunda secuencia sea calculado de acuerdo al



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

CV% intraindividual, obtenido con los resultados del primer estudio. En caso que este cálculo arroje un número superior a 12, el patrocinante deberá realizar un estudio replicado que asegure la demostración de bioequivalencia. Con el fin de determinar el CV% intraindividual, a fin de estimar adecuadamente el tamaño de la muestra, cuando este dato no pueda obtenerse, el iniciador debe proponer la realización de un estudio piloto 2 x 2.

4.1.3.2 Principios activos con vida media larga (> 24 hs)

En estos casos, si el estudio cruzado resulta problemático por el excesivo período de lavado, puede recurrirse a un diseño de grupos paralelos. En estos diseños los tiempos de recolección de las muestras debe ser apropiado para permitir el tránsito gastrointestinal completo (entre 2 y 3 días). La recolección de muestras sanguíneas se extenderá hasta las 72 horas (Ver 5.5.2). Este tipo de estudios, en general, requiere mayor número de voluntarios y en algunas oportunidades, de acuerdo a las características del principio activo (razones de seguridad), deben realizarse en pacientes.

En la figura 2 se muestra un esquema de estudios con grupos paralelos.

ESTUDIO PARALELO

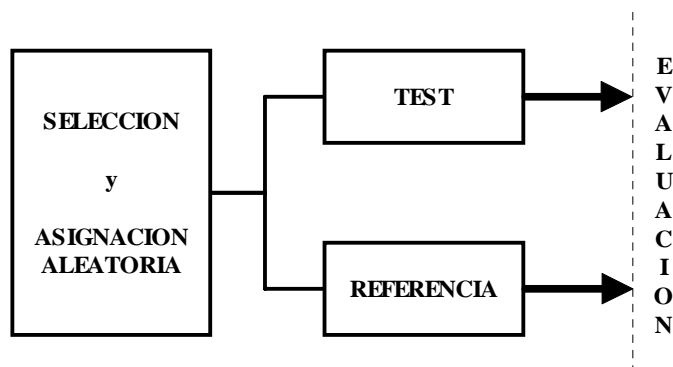


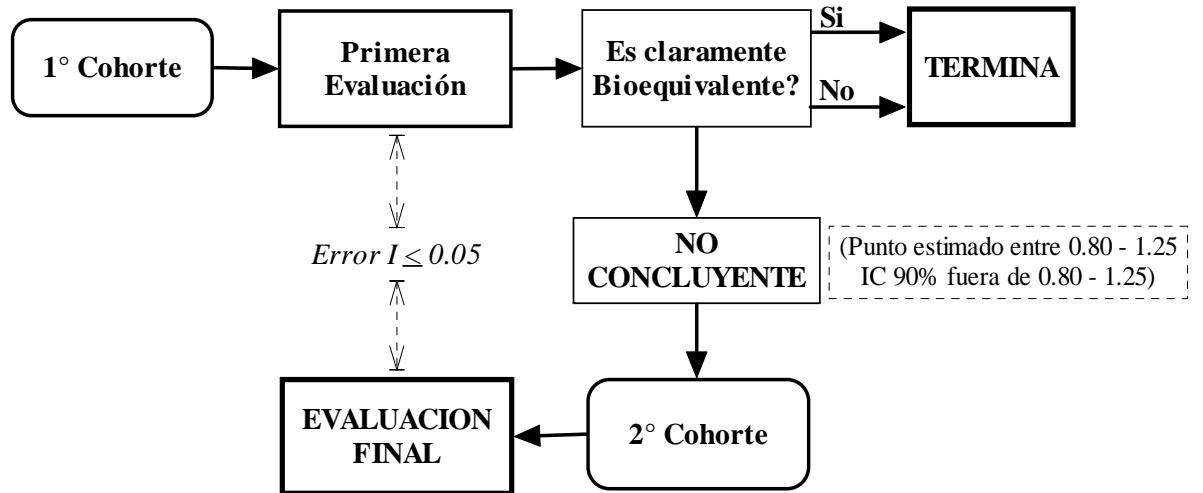
Figura 2. - Diseño de estudio paralelo.

Otros diseños



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

DISEÑO SECUENCIAL



DISEÑO REPLICADO 2 SECUENCIAS POR 4 PERÍODOS

ESTUDIO REPLICADO 2 x 4

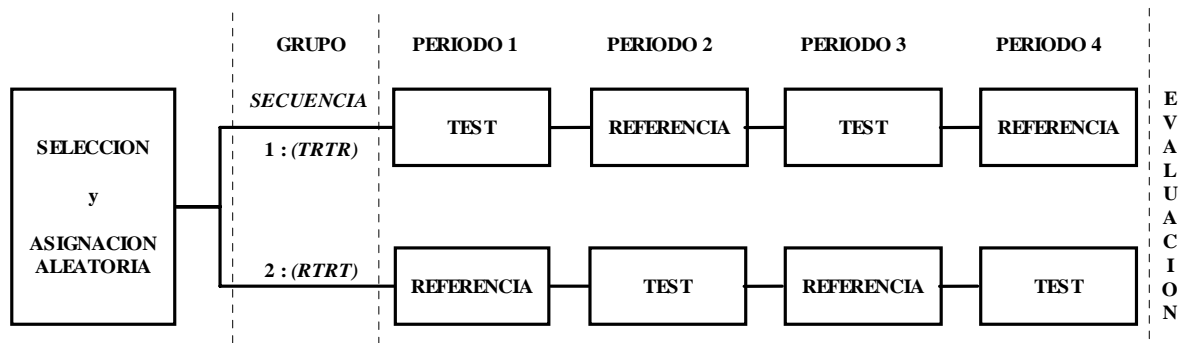


Figura 3. - Modelo de diseño replicado.

4.1.3.3 Consideraciones para estudios en estado estacionario.

Estos estudios son de utilidad cuando el principio activo es muy potente o tóxico como para ser administrado a voluntarios sanos y en dosis única. Se deberá realizar un estudio cruzado de dosis múltiples sin interrumpir la



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

terapéutica. Los resultados pueden ser evaluados sobre parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, teniendo en cuenta que estos últimos requieren, en general, un mayor número de pacientes. En estos estudios la dosificación será la establecida en el prospecto del producto de referencia y el período de lavado será no menor a tres vidas medias (tres veces el tiempo de vida media terminal).

4.1.3.4 Medicamentos de liberación modificada.

Los productos farmacéuticos de liberación modificada deben presentar datos sobre su biodisponibilidad. Para este tipo de medicamentos se prefieren los diseños de dosis única, a los de dosis múltiples, dada la sensibilidad de los estudios de dosis única para detectar la liberación del principio activo desde la forma farmacéutica a la circulación sistémica.

Los alimentos, es sabido, pueden modificar la liberación del principio activo desde la forma farmacéutica. En los medicamentos de liberación modificada este aspecto es crítico, por la cual los estudios de bioequivalencia con medicamentos de liberación modificada, deben realizarse con alimentos (Ver 4.3.g).

Los criterios de aceptación de bioequivalencia para productos de liberación modificada son esencialmente los mismos que para los productos de liberación simple.

4.2. Voluntarios

4.2.1. Número de voluntarios

El número de voluntarios de un estudio de bioequivalencia deberá ser calculado teniendo en cuenta la Variabilidad Intraindividual, la Máxima diferencia a ser detectada (20%; 0,20) y los errores de Tipo I (Alfa =0,05) y Tipo II (Beta=0,20).

- Se debe asignar la misma cantidad de voluntarios a cada secuencia/grupo.
- El resultado debe ser un número par, que se obtiene del redondeo superior



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

de la estimación del tamaño de muestra.

El tamaño muestral para una razón T/R = 1, se calculará de acuerdo a la siguiente fórmula propuesta por Marzo y Balant (1995):

$$N > 15,68 \times CV \text{ intraindividual}^2 / \Delta^2$$

Donde:

CV Intraindividual: es el Coeficiente de Variación Intraindividual (obtenido de bibliografía o de un estudio piloto previo, a partir del Análisis de Variancia).

$$\Delta^2 = 0,20^2 = 0,04.$$

N: es el número total de voluntarios, $N = n1 + n2$; y siendo que $n1 = n2$.

Para principios activos con CV (Intraindividual) ≥ 0.30 , a la estimación hecha con esta formula debe sumarse el valor 4, como factor de ajuste por tratarse de una distribución Z.

- Para calcular el número de voluntarios en una sola secuencia:

$$n1 = n2 \geq [(Z\alpha + Z\beta)^2 \times CV \text{ intraindividual}^2] / \Delta^2$$

Donde:

$$Z\alpha = 1,96$$

$$Z\beta = 0,842$$

$n1 = n2 =$ es el número de voluntarios en cada secuencia (TR y RT).

Para principios activos con CV (Intraindividual) ≥ 0.30 , a la estimación hecha con esta formula debe sumarse el valor 2, como factor de ajuste por tratarse de una distribución Z. El número total de participantes (N) se obtiene de multiplicar el resultado por 2 para un estudio balanceado.

El número de voluntarios siempre deberá ser justificado por el patrocinante, pero en ningún caso será menor de 12 (6 voluntarios en cada secuencia = 6 TR; 6 RT). El cálculo del número de voluntarios, deberá figurar en el protocolo, así como la fórmula utilizada para su cálculo y las asunciones estadísticas.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

4.2.2. Pérdidas y retiros

Se deberá reclutar un número adecuado de voluntarios, teniendo en consideración las posibles pérdidas y retiros. Las pérdidas no deben ser reemplazadas. Los retiros de los voluntarios y sus razones (especialmente las debidas a efectos adversos), deberán constar en el informe final a ser presentado. Los voluntarios calculados “de más”, serán considerados “adicionales”. En el protocolo debe quedar claramente establecido si las muestras obtenidas de los voluntarios “adicionales” se analizarán aunque no se requieran para el estudio estadístico.

4.2.3. Selección de los voluntarios

En el protocolo deberán figurar claramente los criterios de selección (criterios de inclusión y criterios de exclusión). Si el principio activo se utiliza en ambos sexos el patrocinante deberá incluir voluntarios de ambos sexos de manera proporcional (igual número) salvo que razones de seguridad impidan hacerlo. En el caso de drogas de alta variabilidad farmacocinética (CV% intraindividual igual o mayor al 30%) podrán acotarse los criterios de edad, sexo y peso a los efectos de establecer una mayor uniformidad en los grupos. En el protocolo deberá figurar que el investigador se asegurará que las personas de sexo femenino no se encuentren embarazadas y no se embaracen durante el curso del estudio. La confirmación que las voluntarias no están embarazadas deberá realizarse antes de la primera dosis y antes de la segunda dosis.

Los voluntarios serán mayores de edad, entre 21 y 55 años, con un peso dentro del rango de normalidad para su sexo y edad (Índice de Masa Corporal - IMC- con valores entre 19 y 27).

Los voluntarios de los estudios de bioequivalencia no deberán tener antecedentes de abuso de drogas y/o alcohol, siendo preferentemente no fumadores. Los voluntarios no deben haber sido sometidos a ningún tipo de cirugía gastrointestinal (excepto apendicectomía, no complicada, de por lo menos tres meses de antigüedad).



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

Cada voluntario será examinado por un médico calificado, redactando la correspondiente historia clínica y se le solicitarán estudios de laboratorio, electrocardiograma y radiografía de tórax con el objeto de asegurar la salud de los voluntarios.

Serán criterios de exclusión, entre otros, el hecho de haber sido tratado el voluntario por trastornos gastrointestinales, convulsivos, depresivos, cirugía gastrointestinal (excepto apendicectomía de por lo menos tres meses de antigüedad), alteraciones hepáticas y aquellos que presenten riesgo de alguna recurrencia de cualquier enfermedad durante el desarrollo del estudio. También serán criterios de exclusión: el haber participado en otro estudio de farmacología clínica en los últimos tres meses; el haber donado sangre dentro de los últimos tres meses; estar recibiendo cualquier tipo de medicación.

Se deberá asegurar la capacidad del voluntario para comprender y cumplir el protocolo y en consecuencia, estar en condiciones de firmar el consentimiento informado.

4.2.4. Supervisión del estado de salud de los voluntarios durante el estudio.

El estado de salud de los voluntarios, antes, durante y después del estudio, debe ser estrictamente supervisado, especialmente en lo referido a la aparición de eventos y efectos adversos, así como a la presentación de toxicidad o enfermedad/es intercurrente/es.

La incidencia, severidad y duración de las reacciones adversas que apareciesen durante el estudio clínico de bioequivalencia deberán ser comunicadas al Sistema Nacional de Farmacovigilancia, en el caso que sean graves, dentro de las 48 horas de ocurridas. Para el caso de las reacciones adversas no graves serán detalladamente informadas en el informe final.

En el protocolo del estudio deberá presentarse un modelo de formulario de registro de eventos y efectos adversos.

4.2.5. Fenotipos genéticos

En caso de existencia de diferentes fenotipos genéticos, en los diseños



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

deberá asegurarse la distribución proporcional de tales fenotipos.

4.3. Estandarización del estudio

Se deben mantener condiciones estándar en el estudio para reducir la variabilidad que no es dependiente de los productos en estudio (Producto Test y Producto de Referencia). Se entiende por condiciones estándar a la uniformidad en:

- a) Dieta.
- b) Ingesta de líquidos.
- c) Ingesta de sustancias tales como determinados jugos de fruta, alcohol, cafeína.
- d) Administración de medicamentos antes y durante el estudio.
- e) Postura.
- f) Actividad física.
- g) Especificación del momento del día del estudio en el que los voluntarios recibirán los medicamentos en estudio: los voluntarios deberán recibir los medicamentos en estudio luego de una noche con 10 horas de ayuno. La mañana del estudio los voluntarios no podrán ingerir agua en la hora anterior a la toma del medicamento. Durante la noche anterior se permitirá la ingesta de bebidas libres de cafeína y alcohol.

La dosis de cada uno de los medicamentos en estudio (Test y Referencia) será ingerida con un volumen de agua estandarizado entre 200 y 250 ml. Recién dos horas después de la toma del medicamento se permitirá la ingesta de agua.

A las cuatro horas posteriores a la toma del medicamento se permitirá la ingesta de una comida estándar, que deberá ser igual para todos los voluntarios y en ambos períodos del estudio.

Si en el prospecto del Producto de Referencia se establece que el medicamento debe ser tomado conjuntamente con los alimentos, e/



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

estudio de bioequivalencia deberá realizarse con la ingesta de alimentos. La comida de prueba deberá contener el 50% de las calorías totales provenientes de lípidos.

La comida de prueba deberá poseer un alto contenido calórico (800 a 1000 calorías), de las cuales 500 a 600 calorías provendrán de los lípidos, 250 calorías provendrán de los hidratos de carbono y 150 calorías derivarán de las proteínas.

Los medicamentos se administrarán después de no más de 30 minutos de la ingesta de la comida.

4.4. Productos en investigación

4.4.1. Selección del producto de comparación

La selección del producto de comparación es una actividad propia de la Autoridad Regulatoria, pudiendo ser el producto innovador (original), para el cual la eficacia y seguridad han sido demostradas.

En el caso que en el mercado local no se encuentre el producto innovador el producto de comparación será el innovador lanzado en el primer país. A los efectos de la selección es de utilidad el siguiente documento de la Organización Mundial de la Salud:

- WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS, 40th. Report. WHO Technical Report Series N° 937, Annex 7: Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability Ginebra 2006.

Tanto en el protocolo de investigación como en el informe final, deberán figurar la fórmula cuali-cuantitativa, el país de elaboración, N° de lote (o partida) y fecha de vencimiento del producto comparador.

4.4.2. Producto multifuente (similar).

El producto multifuente (similar) a ser utilizado en el estudio de bioequivalencia debe ser idéntico al producto a comercializarse (o en



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

comercialización). Debe estar elaborado bajo Buenas Prácticas de Fabricación y Control. Las muestras deben ser tomadas de lotes a escala industrial. No obstante cuando ello no sea posible puede utilizarse una producción menor, pero nunca menor al 10% de la cantidad total del lote industrial.

En el protocolo deberá figurar la fórmula cuali-cuantitativa del producto que se utilizará en el estudio de bioequivalencia.

En el informe final deberán figurar la fórmula cuali-cuantitativa, el número de lote y la fecha del vencimiento del producto multifuente (similar).

En el protocolo deberá presentarse evidencia de la potencia y características de disolución de producto test y del producto de referencia. La variación en el contenido de principio activo entre producto test y producto de referencia no será mayor a +/- 5%.

Para el estudio de bioequivalencia se empleará el lote seleccionado por el Instituto Nacional de Medicamentos a tal efecto. Se recomienda previamente a efectuar el estudio in-vivo, realizar estudios de los perfiles de disolución (f1 y f2) de los productos T y R.

4.5. Conducción del estudio

4.5.1. Selección de la dosis

Deberá usarse la mayor dosis comercializada en los estudios de bioequivalencia, salvo que razones de seguridad indiquen que debe utilizarse una dosis menor. Excepcionalmente, pueden utilizarse dosis más elevadas si existen problemas bioanalíticos. En este caso no se superará la dosis máxima recomendada.

Si se emplea una dosis menor, ello deberá estar justificado por razones de seguridad y estar claramente establecido en el protocolo; como puede ser el caso en que los excipientes no mantengan una proporcionalidad en su concentración, respecto al producto de mayor dosis.

4.5.2. Tiempos de muestreo

Las muestras deben tomarse con una frecuencia adecuada tal, que



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

permita determinar:

- Concentración máxima (C_{máx}).
- Área Bajo la Curva a tiempo t (AUC_{0-t}).
- Área Bajo la Curva a tiempo infinito AUC_{infinito} (o total).
- Vida media.
- Constante de eliminación terminal.

Como mínimo se tomarán 12 muestras, pudiendo distribuirse del siguiente modo:

- a) Una muestra pre-dosis.
- b) Dos muestras antes de la Concentración máxima (C_{máx}).
- c) Tres muestras alrededor del Tiempo máximo (T_{máx}); o entre el 25-30% del total de extracciones en derredor al T_{max} teórico.
- d) Cuatro muestras durante la fase de eliminación; o entre el 30-33% del total de extracciones, a partir de la Vida^{1/2} teórica, distribuidas hasta cubrir tres vidas medias de eliminación.

Nunca se tomarán menos de 12 muestras. Si el principio activo es de vida media larga (igual o mayor a 24 hs), se tomarán por lo menos 15 muestras.

En caso de ser el CV intraindividual ≥ 0.30 se recomienda que el total de extracciones no sea menor a 18.

El tiempo de recolección de las muestras se halla directamente relacionado con las características farmacocinéticas del principio activo, así como de la forma farmacéutica empleada.

T_{max} y Vida^{1/2} teórica que deben considerarse: valor promedio referido y/o medida de dispersión de la bibliografía.

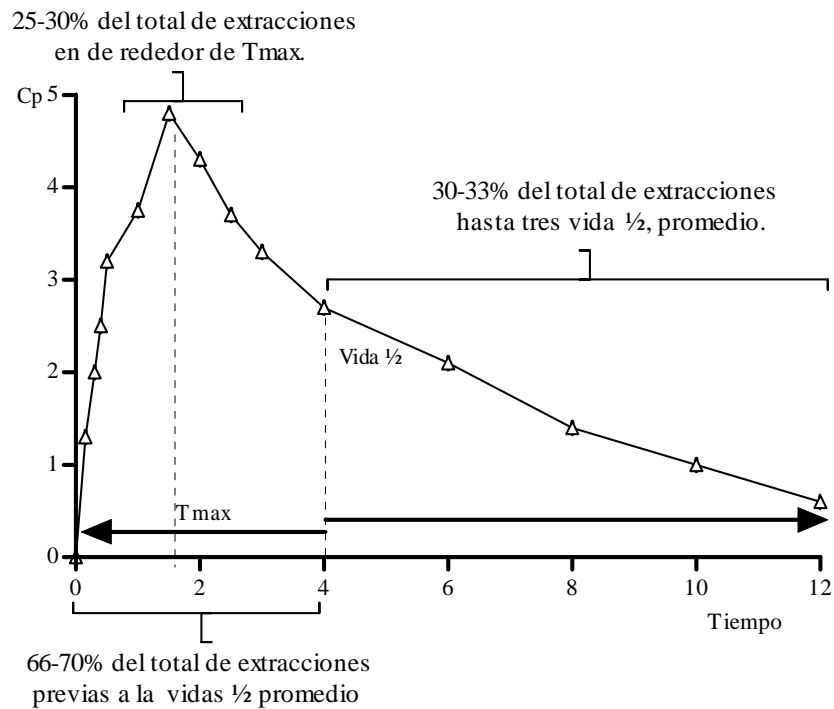
El investigador debe adecuar el número y distribución de extracciones con el fin de lograr la mejor detección y valoración de los parámetros farmacocinéticos estudiados. El grafico 1 muestra la recomendación del modo de distribuir las extracciones.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

El período de lavado no deberá ser menor a 5 vidas medias terminales del principio activo y no mayor 3 ó 4 semanas. En caso de necesitarse un periodo de lavado mayor se deberá considerar la posibilidad de un diseño paralelo.

Grafico 1: Distribución recomendada de las extracciones sanguíneas.



4.5.3. Toma de las muestras, procesamiento, conservación y transporte (etapa previa a su bioanálisis).

En los estudios de bioequivalencia, lo habitual es tomar muestras de sangre para determinar la concentración del principio activo. En algunas



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

oportunidades la matriz biológica es el plasma o suero. En el caso que el principio activo se elimine por la orina sin haberse metabolizado, se tomarán muestras de orina. Con las muestras de orina no pueden realizarse estimaciones de Tiempo en alcanzar $C_{m\acute{a}x}$ ($t_{m\acute{a}x}$) ni $C_{m\acute{a}x}$.

Las muestras obtenidas de sangre, deberán ser procesadas y almacenadas bajo condiciones estandarizadas que hayan demostrado que no determinan degradación del principio que se desea evaluar. Las muestras utilizadas para control de calidad se prepararán en la matriz de interés (sangre o plasma) con concentraciones bajas, medias y altas de la curva de calibración. Estas muestras de control de calidad deben almacenarse juntamente con las muestras del estudio y analizadas con cada partida de muestras del estudio.

La metodología de recolección, procesamiento, conservación y transporte de las muestras debe estar claramente precisada y especificada en el protocolo.

4.5.4. Parámetros farmacocinéticos a ser valorados

a) En los estudios de dosis únicas, los siguientes parámetros farmacocinéticos serán calculados:

1. Área Bajo la Curva concentración/tiempo, desde tiempo 0 a tiempo t (AUC_{0-t}), es decir el área bajo la curva comprendida entre el tiempo 0 y la última determinación efectuada. Para el cálculo de esta área bajo la curva se empleará el método de integración trapezoidal, lineal o logarítmico. Esta área bajo la curva debe ser por lo menos el 80% de $AUC_{0-\infty}$, de acuerdo a las siguientes ecuaciones:

Regla Trapezoidal para cálculo de AUC:

$$AUC_{0-t} = \sum (C_i + C_{i-1}) / 2 \times (t_i - t_{i-1})$$

Transformación logarítmica (log Trapezoidal)

$$\sum (C_i + C_{i-1}) / (1 / \Delta t) (\ln C_i / C_{i-1})$$

Donde :

C_i . "Concentración mayor",

C_{i-1} : "Concentración menor",



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

ti: tiempo en obtenerse Ci,

ti-1: tiempo en obtenerse Ci-1

$\Delta t : ti - ti-1$

2.- Área Bajo la curva concentración/tiempo desde tiempo 0 a tiempo infinito (AUC 0-Infinito), es decir el área bajo la curva extrapolada a tiempo infinito, la cual representa la exposición total, calculada mediante la fórmula

$$AUC_{0-Infinito} = AUC_{0-t} + (C_{últ.} / k_e)$$

Donde:

C_{últ}: es la última concentración mensurada.

k_e: es la velocidad de eliminación terminal (calculada con un método apropiado que debe estar establecido en el protocolo).

3. - Concentración Máxima (C_{máx}), es la máxima concentración obtenida, también llamada pico de concentración, que representa la exposición pico o puntual del principio activo o metabolito.

Estos tres parámetros deben encontrarse dentro de los límites de bioequivalencia para considerar al producto multifuente (similar) bioequivalente con el producto de referencia.

4. - T_{máx}: es una medida de tiempo que establece el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración pico C_{máx}.

Adicionalmente, deben calcularse:

5. - Vida media (t_{1/2}): vida media terminal en la matriz biológica (sangre, plasma o suero).

6. - k_e: es la velocidad de eliminación terminal (calculada con un método apropiado que debe estar establecido en el protocolo).

b) En los estudios en el estado estacionario, los parámetros a calcular, serán los siguientes:

1. - AUC_τ: Área bajo la curva en un intervalo de dosis τ , en el estado estacionario.

2. - C_{máx}. (Ver antes).



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

3. - C_{min}: es la mínima concentración encontrada al final de un intervalo de dosis.

4. - Fluctuación %: $(C_{\text{máx}} - C_{\text{min}} / C_{\text{min}}) * 100$. En caso de C_{min}, ser muy pequeña, se empleará como denominador C_{promedio}, calculada con la siguiente fórmula:

$$C_{\text{prom}} = \frac{AUC_{0-t}}{\tau}$$

Este parámetro evalúa la fluctuación de concentración entre dos administraciones.

c) Cuando se utilicen muestras de orina, se empleará:

1. - A_e: recuperación urinaria acumulativa.

2. - Máxima velocidad de excreción (dA_e / dt).

Estos parámetros reemplazan a AUC y C_{máx}.

4.5.5. Estudios de metabolitos

La medición de la droga madre ("parent drug"), es más sensible para evaluar diferencias entre productos. Los metabolitos expresan más los procesos de disposición.

Se deben mensurar los metabolitos en estas situaciones:

1.- La droga en estudio es una pro-droga.

2.- Los niveles alcanzados por la droga madre son muy bajos como para establecer una exacta medición en la matriz biológica (sangre, plasma o suero).

3.- La droga madre es inestable en la matriz biológica.

4.- Formación de un metabolito activo (que contribuye significativamente a la seguridad y/o eficacia de la droga) por metabolismo presistémico (fenómeno de primer paso) intestinal, hepático, etc. En este caso es recomendable la valoración de la droga madre y del metabolito activo.

4.5.6. Utilización de estudios con alimentos para la determinación de la Bioequivalencia

(Ver 4.1.3.4. y 4.3.g).

4.6. Determinación del principio activo



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

La metodología bioanalítica utilizada para la cuantificación del principio activo y/o metabolitos, debe estar bien caracterizada, validada y documentada.

La validación tiene por objeto demostrar que el método utilizado es confiable y reproducible.

En la etapa bioanalítica de los estudios de bioequivalencia, deben aplicarse las Buenas Prácticas de Laboratorio.

Se hará una presentación detallada de la metodología bioanalítica utilizada para la determinación del principio activo, con detalle de:

- a) Control de calidad o Curva Estándar de Concentración.
- b) Precisión Intra-día (CV%).
- c) Exactitud Intra-día.
- d) Precisión Inter-día (CV%).
- e) Exactitud Inter-día.
- f) Linearidad.
- g) Rango lineal.
- h) Sensibilidad/LOQ.
- i) Recuperación (%).

Es necesario conocer la estabilidad del principio activo y/o metabolito en la matriz biológica.

Toda la metodología bioanalítica debe estar detalladamente descrita en el protocolo y en el informe final.

Con cada muestra deberá estar referido según corresponda, su valor o magnitud, su unidad de medida o su característica, exclusivamente, de la siguiente manera:

- Valor obtenido del analito en la muestra extraída.
- ANM: Analito No Medible pero detectable (presencia de señal).
- AND: Analito No Detectable (ausencia de señal).
- TNE: Muestra Técnicamente No Evaluable (descartada por sus características).



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

- MAP: Muestra Ausente/Perdida o no obtenida según lo planeado.

4.7. Análisis estadístico

La metodología estadística deberá estar extensa y claramente expresada en el protocolo y en el informe final; estableciendo los “límites de riesgo” de declarar falsamente la bioequivalencia entre dos productos. En la metodología se debe incluir la estadística descriptiva y la inferencial.

a) estadística descriptiva

1. - Información individual.

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

1.1. - Datos demográficos de la muestra (edad, sexo, peso índice de masa corporal, etc).

1.2. - Para cada individuo:

- a) Unidad de medida.
- b) Valores en cada tiempo.
- c) Secuencia.
- d) Producto recibido (T= Producto en Estudio o R= Producto de referencia).
- e) Concentración máxima (C_{máx}).
- f) Tiempo en alcanzar C_{máx}. (T_{máx}).
- g) Constante de eliminación (k_e).
- h) Vida media (t_{1/2}).
- i) Área bajo la curva a tiempo t (AUC_{0-t}).
- j) Área bajo la curva a infinito (AUC_{inf}).

1.3. - Para cada concentración/tiempo:

- a) Media aritmética .
- b) Mediana.
- c) Desvío estándar.
- d) Coeficiente de Variación por ciento (CV%).



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

- e) Valor mínimo (Mn).
- f) 1° cuartilo.
- g) 3° cuartilo
- h) Valor máximo.(Mx).

1.4. - Curvas de cada voluntario, con datos no transformados logarítmicamente, de los valores Concentración/tiempo, recibiendo producto en estudio y producto de referencia (2 curvas por voluntario).

2. - Información consolidada

2.1. Curvas comparativas Producto en estudio y Producto de referencia con valores promedio Concentración/tiempo (datos no transformados logarítmicamente).

2.2. Tabla de la Secuencia RT, cuando cada voluntario recibió el tratamiento R (referencia) y T (producto en estudio), conteniendo para cada voluntario y cada tratamiento:

- a) C_{máx.}
- b) T_{máx.}
- c) K_e.
- d) T_{1/2}.
- e) AUC_{0-t}.
- f) AUC_{inf}.

Para cada uno de los parámetros, expresar:

- Media aritmética (Md).
- Mediana (Mn).
- Media geométrica (MG).
- Desvío estándar.
- Coeficiente de Variación por ciento (CV%).
- Valor mínimo (Mn).
- 1° cuartilo.
- 3° cuartilo



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

- Valor máximo.(Mx).

2.3. Tabla de la secuencia TR, cuando cada voluntario recibió el tratamiento T y R, conteniendo para cada voluntario y cada tratamiento:

- a) $C_{m\acute{a}x}$.
- b) $T_{m\acute{a}x}$.
- c) K_e .
- d) $T_{1/2}$.
- e) AUC_{0-t} .
- f) AUC_{inf} .

Para cada uno de los parámetros, expresar:

- Media aritmética (Md).
- Mediana (Mn).
- Media geométrica (MG).
- Desvío estándar.
- Coeficiente de Variación por ciento (CV%).
- Valor mínimo (Mn).
- 1° cuartilo.
- 3° cuartilo
- Valor máximo.(Mx).

En ningún caso la presencia de valores extremos o atípicos pueden ser excluidos en el análisis estadístico. Se deberá reportar y analizar estadísticamente la presencia de estos valores.

3. - Relación T/R (Punto Estimado) y su intervalo de confianza 90%.

Se expresará para cada parámetro ($C_{m\acute{a}x}$, AUC_{0-t} y AUC_{inf}), la razón T/R (Punto Estimado) y el intervalo de confianza 90% de la misma.

b) Estadística inferencial

1. - Análisis de Variancia (ANOVA) de los datos logarítmicamente (ln)



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

transformados ($C_{\text{máx}}$, AUC_{0-t} y AUC_{Infinito}).

Se presentará la tabla del ANOVA de los datos log-transformados, de cada uno de los parámetros $C_{\text{máx}}$, AUC_{0-t} y $AUC_{0-\text{Infinito}}$, especificando las fuentes de variación (Secuencia/arrastré, Período, Tratamiento), grados de libertad, suma de cuadrados, cuadrados medios, valor del estadístico F y los valores correspondientes de p.

La Hipótesis Nula a testear con el ANOVA es:

$$H_0: \mu T = \mu R$$

Tabla modelo de análisis de variancia: ver anexo III.

Coefficiente de Variación % Intraindividual:

Se debe especificar el Coeficiente de Variación Intraindividual %, obtenido éste mediante la raíz cuadrada de los cuadrados medios residuales del ANOVA, según la fórmula:

$$CV \% = \left(\sqrt{MSE} \right) 100$$

MSE: Cuadrados medios residuales

Con datos log-transformados el CV intraindividual puede calcularse con la siguiente fórmula:

$$CV = \sqrt{e^{MSE^2} - 1}$$

2. - Cálculo del Intervalo de Confianza 90% para la razón de medias:

Se deberá construir el Intervalo de Confianza 90% de la razón de medias (con datos logarítmicamente transformados) de los parámetros $C_{\text{máx}}$, AUC_{0-t} y $AUC_{0-\text{Infinito}}$ y luego la aplicación de dos test de hipótesis unilaterales.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

3. - Resultados de las dos pruebas t unilaterales.

Se expresarán los resultados de las dos pruebas unilaterales, para cada límite del Intervalo de Confianza (Límite Inferior y Límite Superior), por ejemplo Test de Schuirmann. Las hipótesis a testear son las siguientes (H0= Hipótesis Nula; H1: Hipótesis Alterna):

H0a): $LI < 0,80$ H0b): $LS > 1,25$ (Bioinequivalencia)

Frente a:

H1a): $LI \geq 0,80$ H1b): $LS \leq 1,25$ (Bioequivalencia)

Para $T_{m\acute{a}x}$ se utilizará solamente estadística descriptiva con datos sin log-transformar. En caso de ser necesario establecer bioequivalencia para $T_{m\acute{a}x}$, se emplearán métodos no paramétricos.

Para $t_{1/2}$ y k_{el} , se brindará solamente estadística descriptiva.

En los estudios secuenciales, la combinación de resultados de la primera y segunda etapa, se aceptará siempre y cuando se haya utilizado el mismo protocolo, los medicamentos utilizados procedan del mismo lote que el utilizado en la fase anterior y se cumpla con el "Test de Consistencia". La realización de estudios secuenciales, deberá estar prevista en el protocolo y cuando se esperen, por las características del principio activo, resultados no concluyentes de bioequivalencia (por ej. AUC 0-t y AUC 0-Infinito, IC 90%: 0,80-1,25 y $C_{m\acute{a}x}$. IC 90%: 0,75-1,33).

4.8. Criterios de aceptación de bioequivalencia

1. - Razón de Áreas Bajo la Curva (AUC0-t y AUC0-Infinito).

El Intervalo de Confianza 90% de estas razones debe encontrarse comprendido entre 0,80 y 1,25. Si la ventana terapéutica del principio activo es estrecha (menor de 2), este Intervalo de Confianza puede estrecharse, basándose en fundamentaciones clínicas de eficacia y seguridad.

2. - Razón de $C_{m\acute{a}x}$



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

En líneas generales, también su Intervalo de Confianza 90% debe hallarse comprendido entre 0,80 y 1,25. No obstante, dada la mayor variabilidad de $C_{máx.}$, este Intervalo de Confianza puede ampliarse, fundamentándose en razones clínicas documentadas que esta ampliación no produce modificaciones en la eficacia y seguridad del medicamento.

3.- $T_{máx}$

El análisis estadístico de $T_{máx}$ se realizará si existe evidencia clínica documentada de rápido comienzo de acción del principio activo o información sobre efectos adversos relacionados. Dadas las características de $T_{máx}$ se utilizará un Intervalo de Confianza No Paramétrico, que deberá encontrarse dentro de 0,80-1,25.

4.9. Presentación de resultados

Los resultados deben ser presentados a la Autoridad Reguladora, de manera clara y ordenada, con el objeto de ser evaluados y que permitan el recálculo de tales resultados. Se utilizarán tablas estandarizadas por la Autoridad Reguladora (Anexo IV).

Asimismo se deberá aportar un número adecuado de cromatogramas (al menos los correspondientes al 20% del total de voluntarios), seleccionados al azar de manera que haya igual número de cromatogramas de voluntarios que recibieron la secuencia TR que los que recibieron la secuencia RT. La Autoridad Reguladora podrá exigir la totalidad de los cromatogramas.

Deberán presentarse, de igual modo, un número representativo de formularios de consentimiento informado firmado por los voluntarios.

El Investigador Principal debe firmar el informe final, debiendo ser también firmado por el Director Técnico del laboratorio patrocinante.

Se dejará constancia del paquete estadístico utilizado.

Deberán presentarse gráficos de las relaciones concentración/tiempo de cada voluntario habiendo recibido la formulación Test y habiendo recibido la formulación de Referencia (dos gráficos por voluntario). Estas figuras se presentarán con los datos no transformados logarítmicamente. Asimismo se



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

presentará una figura resumen con los datos promedio (no transformados logarítmicamente) de cada tiempo (“Curvas resumen”).

Se deberán presentar todos los datos, incluso los de aquellos voluntarios que hayan abandonado el estudio o representen valores extremos o atípicos.

Deberá presentarse toda la información correspondiente a los aspectos de seguridad (eventos y efectos adversos).

En el informe final deberán consignarse, tanto para el producto test como para el producto de referencia, la siguiente información:

1. - Fórmula cuali-cuantitativa.
2. - Número de lote (partida).
3. - Fecha de vencimiento.
4. - Elaborador y lugar de elaboración.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

1- ANMAT (Argentina). Disposición N° 5330/97. Requerimientos de estudios de bioequivalencia.

2- ANMAT (Argentina). Disposición N° 2814/02. Formas farmacéuticas que no requieren estudios de bioequivalencia.

3- OMS. Serie de Informes Técnicos N° 863. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. 34° Informe. Ginebra, 1996.

4- WHO. Multisource (Generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Draft revision. Working document QAS/04.093/Rev.4. 2005.

www.who.int/medicines/services/expertcommittee/pharmprep/QAS04_093Rev4_final.pdf

5- ANMAT (Argentina). Disposición N° 3598/02. Declaración Jurada del investigador principal.

6- Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Grupo de Trabajo Bioequivalencia. Criterios científicos para los ensayos de Bioequivalencia (in vivo e in vitro), las bioexenciones y las estrategias para su implementación.

Documento borrador. IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

Reglamentación Farmacéutica. República Dominicana. 2-4 Marzo 2005.

7- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 52ª. Asamblea General. Edimburgo.

Escocia, Octubre de 2000. o www.ICH.org. E6 Good Clinical Practices.

8- ANMAT (Argentina). Disposición 5330/97. Buenas Prácticas de Investigación en Farmacología Clínica.

9- Marzo,A; Balant,LP. An updated reappraisal addressed to applications of interchangeable multi-source pharmaceutical products. *Arzn. Forsch. Drug Res.* 1995;45(1)2:109-15).

10- WHO Expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. WHO Technical Report Series. Annex 11, Geneva, 2002.

11- WHO: Revision / Update of the guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalent assesment of interchangeable multisource (Generic) products. Working Document QAS/05.143/Rev. 2005.

www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep.

12- Zanen,P. Bioequivalence and generic medicines.

www.egagenerics.com/doc/zanen-biogenerics.pdf. Fecha de acceso 29.09.05.

13- EMEA 2001 Report CPMP/1678/00 Committee for Proprietary Medicinal Products European Public Assessment Report (EPAR) Active Substance.

14- Amidon,GJ; Lennernas,H; Shah,VP; Crison,JR. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo Bioavaiability. *Pharm. Res.* 1995;12(3):413-420.

15- Farmacopea Nacional Argentina. VII Edición. Documento borrador del Grupo de Trabajo de Bioequivalencia. Bs.As. 2005.

16- Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Grupo de Trabajo en Bioequivalencia. Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos. Agosto 2006.

ANEXO II



2006-Año de homenaje al Dr. Ramón Carrillo

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

**REQUISITOS DE DOCUMENTACIÓN E INFORMACIÓN PARA LA
SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN ESTUDIOS DE
BIODISPONIBILIDAD/BIOEQUIVALENCIA**

**SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACION DE ESTUDIOS
DE BIODISPONIBILIDAD/BIOEQUIVALENCIA**

ECLINBE 1.0.2

DISPOSICION N° :

PATROCINANTE:

TITULO DEL PROTOCOLO:

Solicitud de autorización para Importar Drogas o Formas
Farmacéuticas para el uso exclusivo en el estudio clínico: SI . NO .

Drogas

Cantidad

Forma Farmacéutica Ppio. activo y concentración Cantidad

Solicitud de autorización para importar o exportar material biológico,
cumpliendo con las normas IATA:

Importar: SI . NO . Exportar: SI . NO .

IMPORTAR EXPORTAR

Solicitud de Importación de la siguiente Documentación (Historias Clínicas, etc.
) . De corresponder.



2006-Año de homenaje al Dr. Ramón Carrillo

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

Solicitud de importación de los siguientes Dispositivos Médicos para el uso exclusivo del ensayo clínico. De corresponder.

Del Centro donde se realizará el estudio:

Nombre o Razón Social :

Calle y Número:

Localidad :

Código Postal

Provincia

Teléfono:

Fax:

E-mail

Investigador Principal:

Apellido y Nombre :

Matrícula Profesional:

E-mail:

Co-Investigador:

Apellido y Nombre:

Matrícula Profesional:

E-mail:

Co-Investigador:

Apellido y Nombre:

Matrícula Profesional:

E-mail:

**INDICE DE LA PRESENTACION
INFORMACION – DOCUMENTO**



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

	DATOS A COMPLETAR EN EL FORMULARIO	Página
1.	<i>DEL SOLICITANTE (PATROCINANTE).</i>	
1.1.	Nombre o Razón Social	
1.2.	Carácter (Laboratorio de especialidades medicinales, representante de una empresa extranjera otro, (especificar)	
1.3.	Domicilio Legal (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Provincia; Teléfono; Fax.	
1.4.	Dirección Técnica	
1.4.1.	Apellido y Nombre	
1.4.2.	Matrícula Profesional	
1.5.	Dirección Médica	
1.5.1.	Apellido y Nombre	
1.5.2.	Matrícula Profesional	
1.6.	Representante Legal o Apoderado, (firmante de la solicitud):	
1.6.1.	Apellido y Nombre:	
1.6.2.	Documento de Identidad: Tipo y Número	
2.	<i>DOCUMENTACION GENERAL</i>	
2.1.	Comprobante de pago del arancel correspondiente a estudios de Bioequivalencia.(para estudios con principios activos sin exigencia de estudios de bioequivalencia, el arancel será el correspondiente a Ensayos Clínicos – Disposición ANMAT Nro. 5330/97).	
2.2.	Nota de solicitud de autorización para la realización	



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

	del estudio, firmada por el patrocinante, con el título completo del ensayo clínico que se propone.	
2.3.	Fotocopia del certificado del producto en estudio (si lo hubiere) conteniendo todos los cambios autorizados (atestaciones).	
2.4.	Currículum Vitae del investigador principal y co-investigadores, acreditando su idoneidad.	
2.5.	Consentimiento firmado y fechado por el investigador principal del estudio y de los profesionales que participarán del mismo en el que se comprometen a respetar lo establecido en el protocolo.	
2.6.	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 5330/97.	
2.7.	Copia del aviso a utilizar en medios de comunicación, si lo hubiere, para reclutar voluntarios, aprobado por un Comité de Ética.	
2.8.	Formulario completo de declaración jurada del investigador según Disposición 3598/02, en todos sus detalles y firmado por el investigador principal.	
2.9.	Modelo de Formulario de Registro Clínico Individual (última versión).	
2.10.	Plan de monitoreo, y equipo de trabajo involucrado en el estudio por parte del Patrocinante.	



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

2.11.	Aprobación del Comité de Docencia e Investigación de la institución donde se realizará el ensayo y/o autorización firmada por la Dirección Médica del centro.	
3.	DE LOS REQUERIMIENTOS ETICOS	
3.1.	Autorización por un Comité de Ética, preferentemente institucional. Deberá constar la composición del mismo, nombres y firmas de los participantes en la reunión de aceptación, texto de la aceptación, fecha de la misma y vigencia. Versión y fecha del protocolo y del Consentimiento Informado aceptados.	
3.2.	Deberá quedar claramente establecido en el Consentimiento Informado que el Patrocinante se hará cargo de todos los gastos derivados de los tratamientos que fuera necesario efectuarle al sujeto de investigación como consecuencia de su participación en el estudio de bioequivalencia, hasta el alta definitiva del voluntario, sin perjuicio de las demás acciones que correspondan de acuerdo a lo establecido por la legislación argentina sobre la responsabilidad por daños.	
3.3.	Conducta a seguir en caso de detectarse alteraciones en el estado de salud que impidan la participación de los voluntarios en el estudio.	
3.4.	Modelo de Consentimiento Informado, información para el voluntario, instructivo para la participación y consentimiento de participación del voluntario con espacio para las firmas y números de DNI del voluntario, del testigo, y del investigador. Ultima	



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

	versión aprobada, firmada y sellada por el Comité de Ética.	
4.	INFORMACIÓN SOBRE EL/LOS PRINCIPIOS ACTIVOS A ESTUDIAR	
4.1.	<u>Producto en Estudio:</u>	
4.1.1.	Principio Activo (DCI, Denominación Común Internacional; Nombre Químico.	
4.1.2.	Forma Farmacéutica	
4.1.3.	Nombre Comercial (si lo hubiere)	
4.1.4.	Nombre del Laboratorio Elaborador	
4.1.5.	Dirección del Lugar de Elaboración	
4.1.6.	Fotocopia del prospecto aprobado, según cada caso en particular de acuerdo a lo establecido en la Disposición ANMAT N° 5904/96.	
4.1.7.	Fotocopia del certificado de aprobación del producto cuando correspondiere.	
4.2.	<u>Producto de Referencia:</u>	
4.2.1.	Principio Activo (DCI, Denominación Común Internacional; Nombre Químico.	
4.2.2.	Forma Farmacéutica	
4.2.3.	Nombre Comercial	
4.2.4.	Nombre del Laboratorio Elaborador	
4.2.5.	Dirección del Lugar de Elaboración	
4.2.6.	Número. de Lote y Fecha de Vencimiento	
4.2.7.	Fotocopia del prospecto del producto que se utilizará como comparador. Si el mismo se importa para el estudio, prospecto traducido al español por traductor público nacional.	
4.3.	Fórmulas cuali-cuantitativas del producto en estudio y	



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas, Regulación
 y Relaciones Sanitarias
 A.N.M.A.T.

	del de referencia en un cuadro como el siguiente:	
PRODUCTO DE REFERENCIA	PRODUCTO EN ESTUDIO	
Forma farmacéutica	Forma farmacéutica	
Principio(s) activo(s)	Principio(s) Activo(s)	
Excipientes	Excipientes	
4.4.	Fechas de inicio del estudio según cronograma propuesto y tiempo para la terminación del estudio	
5.	CONTENIDO DEL PROTOCOLO(con la firma del patrocinante y del investigador principal en todas sus fojas).	
5.1.	Título del protocolo.	
5.2.	Número de versión del protocolo y fecha de la misma.	
5.3.	Información del principio activo en sus aspectos fisicoquímicos, farmacológicos y perfil de seguridad.	
5.4.	Antecedentes de estudios en voluntarios sanos, si los hubiera.	
5.5.	Formulaciones en estudio.	
5.6.	Objetivos del estudio.	
5.7.	Diseño del estudio:	
5.7.1.	Tipo de diseño y justificación del tamaño de la muestra (balanceo).	



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

5.7.2.	Aleatorización de los voluntarios.	
5.7.3.	Secuencias.	
5.7.4.	Período de lavado.	
5.7.5.	Parámetros farmacocinéticos.	
5.7.6.	Método de cuantificación. Responsable de la fase bioanalítica.	
5.7.7.	Criterios de bioequivalencia según normas vigentes.	
5.7.8.	Análisis estadístico: metodología, pruebas, programas informáticos a utilizar. Responsable de la fase estadística.	
5.8.	Metodología operativa.	
5.9.	Características de los voluntarios del estudio.	
5.9.1.	Requisitos generales.	
5.9.2.	Datos antropométricos.	
5.9.3.	Condiciones para la selección (Criterios de inclusión y exclusión).	
5.9.4.	Evaluación clínica y exámenes complementarios en la selección y al finalizar el estudio.	
5.9.5.	Composición de la dieta que recibirán los voluntarios durante el estudio.	
5.9.6.	Criterios para discontinuar o retirar un voluntario.	
5.10.	Muestras Biológicas:	
5.10.1.	Identificación.	
5.10.2.	Cronograma de extracciones.	
5.10.3.	Volumen de cada muestra y volumen total a extraer.	
5.10.4.	Metodología de extracción.	
5.10.5.	Preparación.	
5.10.6.	Conservación.	
5.10.7.	Procedimientos operativos para el transporte.	



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

5.11.	Parámetros de seguridad y conducta a seguir en caso de presentarse eventos adversos según Disposición ANMAT N° 5330/97 y 2124/05.	
5.12.	Provisión, almacenamiento y registro de los productos a utilizar.	
5.13.	Previsiones sobre enmiendas al protocolo.	
5.14.	Aspectos éticos.	
5.15.	Compromiso de confidencialidad según Disposición ANMAT N° 5330/97.	
5.16.	Publicaciones.	
5.17.	Tratamiento de los datos.	
5.18.	Archivo de la documentación.	
5.19.	Bibliografía.	
5.20.	Anexos	
5.20.1.	Formulario de Registro Clínico Individual.	
5.20.2.	Hoja Amarilla de registro de eventos adversos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.	
5.20.3.	Copia de la Declaración de Helsinki y sus actualizaciones.	
5.20.4.	Resumen del estudio propuesto.	
6.	AUDITORIAS INDEPENDIENTES	
6.1.	Nombre o Razón Social:	
6.2.	Domicilio Legal (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Provincia; Teléfono; Fax; e-mail).	
6.3.	Datos del monitor del estudio (Apellido y Nombre; Documento de Identidad, tipo y N°).	



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

ANEXO III
REQUISITOS DE DOCUMENTACIÓN E INFORMACIÓN DE LA ETAPA
BIOANALÍTICA DE LOS ESTUDIOS DE
BIODISPONIBILIDAD/BIOEQUIVALENCIA

REQUERIMIENTOS DE LA ETAPA BIOANALÍTICA DE LOS ESTUDIOS DE
BIODISPONIBILIDAD/BIOEQUIVALENCIA

ECLINBE 1.0.3

DISPOSICION Nº : 4844/05

PATROCINANTE:.....

TITULO DEL PROTOCOLO:.....

DEL CENTRO DONDE SE LLEVA A CABO EL ESTUDIO:

Nombre o Razón Social :.....

Calle y Número:.....

Localidad :..... Código Postal.....

Provincia.....

Teléfono:..... Fax:.....

E-mail:.....

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Apellido y Nombre :.....

Matrícula Profesional:.....

E-mail:.....

CO-INVESTIGADOR:



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

Apellido y Nombre :.....

Matrícula Profesional:.....

E-mail.....

CO-INVESTIGADOR:

Apellido y Nombre :.....

Matrícula Profesional.....

E-mail:.....

**INDICE DE LA PRESENTACION
INFORMACION – DOCUMENTO**

	DATOS A COMPLETAR EN EL FORMULARIO	Página
1.	<i>DEL SOLICITANTE (PATROCINANTE).</i>	
1.1.	Nombre o Razón Social	
1.2.	Carácter	
1.3.	Domicilio Legal (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Provincia; Teléfono; Fax.	
1.4.	Dirección Técnica	
1.4.1.	Apellido y Nombre	
1.4.2.	Matrícula Profesional	
2.	<i>ESTÁNDARES</i> El uso de sustancias químicas de alto grado de pureza es fundamentalmente para asegurar la calidad de los datos analíticos en la cuantificación de los fármacos y/o sus metabolitos. Para tal fin y de acuerdo a las Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP), se debería trabajar con estándares desarrollados por USP, BP, INAME o de otros organismos internacionales reconocidos. De igual manera, se podrán utilizar estándares secundarios o de trabajo siempre y cuando estén bien caracterizados de acuerdo al Anexo IV del documento de GMP. En el caso de los estándares de metabolitos (los que usualmente no se	



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

	<p>encuentran comercialmente disponibles) el centro deberá demostrar, a través de certificados de análisis del proveedor o por ensayos realizados en el propio centro, que este presenta un grado de pureza definido y adecuado para ser utilizado como estándar de trabajo.</p> <p>Los estándares internos deberán presentar un grado analítico p. A. o superior, de manera de no interferir en el análisis del analito de interés.</p> <p>En todos los casos, los estándares deberán ser trazables y contar con protocolos analíticos, así como ser almacenados conforme a las instrucciones del proveedor. Frecuentemente, éstos deben ser conservados en un lugar fresco, al abrigo de la luz, con baja humedad y siempre en frascos bien cerrados a los fines de resguardar su identidad durante todo el período de vida útil del mismo.</p> <p>Se debe llevar la planilla de stock de estándares en la que debería figurar la cantidad disponible de cada uno, masa utilizada y período de validez.</p> <p>El centro debe contar con un POE donde se describa la forma de conservación de los estándares y de que manera se llevará un stock de los mismos de manera de contar con estándares que se encuentren dentro del período de validez.</p>	
3.	<p>SOLVENTES Y REACTIVOS</p> <p>Los solventes y reactivos utilizados en los ensayos no deben interferir con los resultados y deben ser controlados a través de ensayos protocolizados.</p> <p>Se deben establecer procedimientos de control de proveedores de manera de asegurar que los solventes y reactivos adquiridos tengan la calidad deseada.</p> <p>Asimismo, se deberá solicitar a los proveedores certificados analíticos de los insumos adquiridos y mantenerlos archivados y disponibles.</p> <p>El laboratorio debe contar con una infraestructura tal que permita tanto el correcto almacenamiento de estos insumos como el manejo seguro de las áreas de trabajo a los fines de evitar posibles accidentes.</p> <p>Los solventes y reactivos se deben rotular apropiadamente indicando, como mínimo: procedencia, identidad, lote, grado de pureza, período de validez (de ser aplicable) e instrucción específicas de uso y almacenamiento.</p> <p>El centro debe contar con procedimientos operativos (POE) para la preparación y rotulado de las soluciones, como así también la forma de descarte de las mismas.</p>	
4.	<p>AGUA</p> <p>El agua utilizada en los ensayos debe ser de una calidad tal que no interfiera con los resultados analíticos. Esta podrá ser: deionizada, destilada, bi-destilada, ultra pura.</p> <p>La pureza de la misma debe ser comprobada analíticamente mediante un protocolo previamente definido de acuerdo a las necesidades del ensayo.</p> <p>En el caso que el centro cuente con equipo productor de agua, deberá redactar un POE de manejo del equipo, mantenimiento y limpieza del mismo como así también de los ensayos a ser realizados en el agua y la frecuencia de dichos ensayos.</p>	
5.	<p>PIPETAS</p> <p>El centro debe contar con un POE para utilización, limpieza y conservación de las pipetas automáticas y toda verificación de la performance y calibraciones externas deben ser registradas y</p>	



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

	<p>archivadas.</p> <p>Los ensayos para determinar exactitud y precisión de las pipetas mecánicas de volumen fijo se deben realizar con masa de agua cada tres meses.</p> <p>En el caso de pipetas de volumen variable también se debe verificar la exactitud y la precisión usando una masa de agua por lo menos cada tres meses pero en dos puntos distintos.</p>	
6.	<p>MATERIAL DE VIDRIO</p> <p>La medida precisa del volumen es tan importante en muchos métodos analíticos como la medida de la masa. Por ello, es preciso considerar algunos puntos para la medición exacta de un determinado volumen, tales como verificación, calidad y calibración periódica de dichos materiales.</p> <p>Se podrán verificar los volúmenes dispensados por estos materiales utilizando una masa de agua y estos controles deberán ser documentados y archivados.</p> <p>En todos los materiales de vidrio se debe mantener un nivel de limpieza tal que permita el desplazamiento uniforme de un film de líquido. Para ello, el centro debe contar con un POE para la limpieza de estos materiales de vidrio.</p>	
7.	<p>BALANZAS</p> <p>Las balanzas analíticas deben ser instaladas en un local adecuado, niveladas, libre de corriente de aire, en mesadas exclusivas para las mismas y estables. Siempre que se pueda, estarán dispuestas en ambientes con temperatura controlada.</p> <p>Las balanzas deben ser acondicionadas después de su uso. Debe haber un programa de mantenimiento que incluya el mantenimiento y la calibración periódica (como mínimo, anualmente) con toda la información registrada y archivada.</p> <p>En el caso de balanzas electrónicas que no posean sistema de auto-calibración, la verificación debe ser hecha diariamente, antes de su utilización, con pesas certificadas.</p> <p>El registro de verificación de las balanzas debe figurar como mínimo: fecha, datos de la verificación diaria (en el caso de que la balanza no cuente con auto-calibración), nombre del operador y datos de la pesada.</p> <p>Todos los registros deben ser archivados y las pesas utilizadas en las verificaciones deben ser re-certificar anualmente.</p> <p>El centro debe contar con un POE con la información básica sobre el uso y funcionamiento de la balanza, limpieza, mantenimiento y calibración de la misma.</p>	
8.	<p>FREEZERS Y REFRIGERADORES</p> <p>Las muestras biológicas de los estudios de bioequivalencia deben ser conservadas y almacenadas en freezers o refrigeradores destinados a tal fin y de acceso restringido. De no poseer un freezer o refrigerador dedicado se destinará un espacio exclusivo con un rótulo claro que indique la existencia de dichas muestras.</p> <p>Se deberá controlar y registrar diariamente la temperatura de los freezers y refrigeradores. Se recomienda el uso de dispositivos de registro continuo de temperatura. El lugar más adecuado para colocar el termómetro es la parte central interna del equipo. Los instrumentos de medición deben ser calibrados en forma periódica.</p> <p>En el caso de equipamientos que tengan registro automático de</p>	



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

	temperatura, estos deben permitir una verificación diaria de la temperatura y los datos impresos o anotados deberán ser archivados. El centro debe contar con POE describiendo la operatoria y frecuencia de limpieza y registro de temperatura.	
9.	PEACHÍMETRO (pHmetro) El procedimiento para la utilización del aparato debe contener información básica sobre el uso, cuidados de mantenimiento, limpieza y almacenamiento de los electrodos. La eficiencia de los electrodos debe ser verificada periódicamente. En cuanto a la calibración ésta debe ser realizada antes del uso y deberán usarse por lo menos dos soluciones buffer con un pH por encima y otro por debajo del valor medido. Se debe registrar dichas calibraciones en el manual o planilla de uso del equipo.	
10.	CENTRÍFUGAS El centro debe contar con un procedimiento operativo para el correcto uso de la centrifuga (balanceo, capacidad máxima), procedimientos de limpieza y de decontaminación de la misma. Se debe registrar todo mantenimiento realizado en la centrífuga sea de rutina o no.	
11.	HPLC Y OTROS EQUIPOS DESTINADOS A LA CUANTIFICACIÓN. Todos los equipos deben contar con un programa escrito de mantenimiento y calibración periódica. Todo mantenimiento debe ser registrado y la documentación archivada. Para el caso de las columnas cromatográficas éstas deben contar con planilla de uso donde se registre como mínimo el tipo de columna, con qué droga fue utilizada y la cantidad de inyecciones realizadas en esa columna. De usarse una fase móvil crítica, esta información también deberá asentarse en dicha planilla.	
12.	SISTEMA DE EVAPORACIÓN DE MUESTRAS. El centro debe contar con un POE describiendo el correcto uso, limpieza y mantenimiento de rutina del evaporador. Todo mantenimiento debe ser registrado y la documentación archivada.	
13.	RECIBO DE MUESTRAS. A los fines de evitar confusiones y facilitar la trazabilidad de las muestras recibidas desde el centro clínico, las mismas deben ser asentadas en un libro de ingreso de muestras con indicación de la identidad de cada una y en el estado en el que arribaron al centro. Se debe redactar un POE que describa en qué casos las muestras serán rechazadas.	
14.	DESCARTE DE MUESTRAS. El centro debe contar con un POE sobre decontaminación de materiales	



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

	y desecho de las muestras biológicas. Se debe archivar el comprobante de recolección de los residuos líquidos y sólidos llevado a cabo por una empresa habilitada para tal fin.	
15.	<i>DEL MÉTODO BIOANALÍTICO</i>	
15.1.	<i>Selectividad.</i> <p>La selectividad es la propiedad de un método analítico para diferenciar y cuantificar una droga en presencia de otros componentes de la muestra. Para la selectividad, se deben analizar muestras "blanco" de matriz biológica (plasma, orina u otra matriz) obtenidas de por lo menos, seis fuentes distintas. Cada muestra blanco debe ser ensayada de interferentes y se debe asegurar la selectividad en el límite de cuantificación.</p> <p>Para verificar las interferencias se trabajará con la adición de la solución patrón de la droga en tres concentraciones (alta, media y baja) y por lo menos por triplicado.</p> <p>Cuando se utiliza plasma como matriz biológica, se recomienda que se ensayen cuatro plasmas normales, un plasma lipémico y un plasma hemolizado.</p>	
15.2.	<i>Recuperación.</i> <p>La recuperación de una droga desde una matriz biológica es la cantidad de droga obtenida después de los procesos de purificación/extracción. Los ensayos de recuperación deben ser llevados a cabo comparando los resultados analíticos de muestras a las cuales se les agregó la droga de interés en tres concentraciones (baja, media y alta) con soluciones patrón de la droga en las mismas concentraciones representando éstas últimas, el 100% de recuperación.</p> <p>La recuperación indica la eficiencia de todos los procesos involucrados en el método analítico y debe ser tratada dentro de un límite de variabilidad.</p> <p>La recuperación no necesita ser del 100%, pero la cantidad recuperada de droga y de estándar interno debe ser consistente, precisa y reproducible. Cuanto más próxima al 100 % sea la recuperación más efectivo es el método de purificación/extracción.</p>	
15.3	<i>Exactitud.</i> <p>La exactitud de un método analítico describe la proximidad de los resultados obtenidos por el método en estudio con relación a un valor verdadero.</p> <p>La exactitud se debe determinar por el análisis de tres concentraciones (baja, media y alta) por quintuplicado.</p> <p>El valor medido debe ser mayor o igual al 85% del valor real, excepto para el límite de cuantificación, el cual no debe ser menor del 80%.</p>	
15.4.	<i>Precisión.</i> <p>La precisión de un método analítico describe la proximidad entre las diferentes medidas individuales de una droga. Se deberá determinar la precisión intra e interdía con un mínimo de tres concentraciones (alta, media y baja) por quintuplicado.</p> <p>El coeficiente de variación (CV) de la precisión determinada a cada nivel de concentración no debe exceder el 15% entre los <i>replicados</i>, excepto para el límite de cuantificación donde el CV no debe ser mayor del 20%.</p>	



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

15.5.	<p><i>Límite de cuantificación.</i></p> <p>La respuesta de la droga en el límite de cuantificación debe ser por lo menos cinco veces mayor que la respuesta comparada con el blanco. La señal del analito debe ser discreta y reproducible con una precisión del 20% y una exactitud del 80-120%.</p>	
15.6.	<p><i>Linealidad.</i></p> <p>Una curva de respuesta patrón es la relación entre la respuesta del instrumento y la concentración conocida de la droga. Se debe generar una curva de respuesta para cada analito de la muestra. Una cantidad suficiente de muestras deben ser usadas para definir adecuadamente la relación entre concentración y respuesta.</p> <p>La curva de linealidad debe ser preparada en la misma matriz biológica que las muestras a analizarse, adicionando a la matriz concentraciones conocidas de la droga. El rango de concentraciones utilizado para la construcción de la curva de linealidad será función de los valores analíticos esperados en el estudio.</p> <p>La curva de calibración debe consistir en una muestra "blanco" (muestra procesada sin estándar interno), una muestra cero (si corresponde) con estándar interno y seis o más muestras que cubran la franja de valores esperados incluido el límite de cuantificación.</p> <p>Los puntos de la curva no deben exceder en un 15% el valor nominal y en un 20% para el límite de cuantificación.</p>	
15.7.	<p><i>Estabilidad.</i></p> <p>La estabilidad de la droga en la matriz biológica es función de las condiciones de almacenamiento, propiedades químicas de la droga, de la matriz y del material de acondicionamiento o contenedor de la muestra.</p> <p>La estabilidad de una droga en una matriz particular y en un material de acondicionamiento no puede ser extrapolada a otras matrices, materiales de acondicionamiento o condiciones de almacenamiento diferentes.</p> <p>Las condiciones experimentales de los ensayos de estabilidad deben reflejar las situaciones a ser encontradas durante el manejo, almacenamiento y análisis de las muestras. También debe evaluarse la estabilidad de las soluciones patrón.</p>	
15.7.1.	<p><i>Ciclos de congelamiento-descongelamiento.</i></p> <p>La estabilidad del analito debe ser determinada después de por lo menos tres ciclos de congelado- descongelado, en un mínimo de tres alícuotas por cada concentración (baja y alta). Se debe conservar durante 24 horas a la temperatura de almacenamiento pretendida y descongelada a temperatura ambiente. Una vez descongelado totalmente, las muestras se deben re-congelar por 12 o 24 horas en las mismas condiciones. Los ciclos de congelamiento - descongelamiento deben ser repetidos por tres veces y analizados en el tercer ciclo.</p> <p>Si el analito es inestable a la temperatura de almacenamiento ensayada, se deberá analizar la estabilidad del mismo a - 70°C con tres ciclos de congelado- descongelado.</p>	
15.7.2.	<p><i>Estabilidad a corto plazo.</i></p> <p>Tres muestras de concentraciones alta y baja deben ser descongeladas a temperatura ambiente y mantenidas a esa temperatura durante 4 a 24 horas (basándose en el tiempo durante el cual las muestras a ser analizadas serán mantenidas a temperatura ambiente) y luego analizadas.</p>	



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

15.7.3.	<p style="text-align: center;"><i>Condiciones de análisis.</i></p> <p>Se debe determinar la estabilidad de las muestras procesadas, incluyendo el tiempo de residencia en el automuestreador. Tres muestras de cada concentración (alta y baja) deben ser descongeladas a temperatura ambiente y dejadas a la temperatura del ensayo durante el tiempo que lleve el análisis del total de las muestras de ese lote.</p>	
15.7.4.	<p style="text-align: center;"><i>Estabilidad de la solución patrón.</i></p> <p>Debe ensayarse la estabilidad de la droga y del estándar interno durante todo el tiempo de análisis del lote de muestras, incluidas las posibles interrupciones. Se debe determinar que tanto la droga como el estándar interno, disueltos en un sistema de solventes, son estables a factores como calor, humedad, luz y exposición al aire. La estabilidad de la solución patrón de la droga y del estándar interno debe ser ensayada por lo menos seis horas a temperatura ambiente y durante el tiempo de almacenamiento en freezer o refrigerador. Los resultados se deberán comparar con soluciones de reciente preparación.</p>	
15.7.5.	<p style="text-align: center;"><i>Estabilidad a largo plazo.</i></p> <p>El tiempo de almacenamiento en el estudio de estabilidad a largo plazo debe exceder el tiempo de almacenamiento de las muestras del estudio de bioequivalencia, teniendo en cuenta el tiempo de almacenamiento de la primera muestra hasta el momento del análisis de la última muestra. La estabilidad a largo plazo debe ser determinada en un mínimo de tres alícuotas de cada concentración (alta, media y baja) con las mismas condiciones de almacenamiento que las muestras de estudio. Los resultados deben ser comparados con las medidas obtenidas en muestras analizadas a tiempo cero del estudio de estabilidad a largo plazo.</p>	

ANEXO IV

**REQUISITOS DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN PARA LA
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS DE ESTUDIOS DE
BIODISPONIBILIDAD/BIOEQUIVALENCIA**

**PRESENTACIÓN DE RESULTADOS DE ESTUDIOS DE
BIODISPONIBILIDAD/BIOEQUIVALENCIA**

ECLINBE 1.0.4

DISPOSICION N° :

PATROCINANTE:



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

TITULO DEL PROTOCOLO:.....

DEL CENTRO DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO

Nombre o Razón Social :.....
Calle y Número:.....
Localidad :..... Código Postal.....
Provincia.....
Teléfono:..... Fax:.....
E-mail:.....

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Apellido y Nombre :.....
Matrícula Profesional:.....
E-mail:.....

CO-INVESTIGADOR:

Apellido y Nombre :.....
Matrícula Profesional.....
E-mail.....

CO-INVESTIGADOR:

Apellido y Nombre :.....
Matrícula Profesional:.....
E-mail:.....

INDICE DE LA PRESENTACION



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

INFORMACION – DOCUMENTO

	DATOS A COMPLETAR EN EL FORMULARIO	Página
1.	DEL SOLICITANTE (PATROCINANTE).	
1.1.	Nombre o Razón Social	
1.2.	Carácter (Laboratorio de especialidades medicinales, representante de una empresa extranjera otro, (especificar)	
1.3.	Domicilio Legal (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Provincia; Teléfono; Fax.	
1.4.	Dirección Técnica	
1.4.1.	Apellido y Nombre	
1.4.2.	Matrícula Profesional	
1.5.	Dirección Médica	
1.5.1.	Apellido y Nombre	
1.5.2.	Matrícula Profesional	
1.6.	Representante Legal o Apoderado, (firmante de la solicitud):	
1.6.1.	Apellido y Nombre:	
1.6.2.	Documento de Identidad: Tipo y Número	
2.	DOCUMENTACION GENERAL	
2.1.	Del Producto en estudio.	
2.1.1.	Nombre comercial (si lo hubiere).	
2.1.2.	Número de certificado, si lo hubiere o número de expediente por el que se tramita la solicitud de inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales.	
2.1.3.	Fórmula cualicuantitativa del producto con el que ha sido realizado el estudio.	



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

2.1.4.	Número de lote del producto con que ha sido realizado el estudio.	
2.1.5.	Fecha de vencimiento del producto con el que ha sido realizado el estudio.	
2.2.	Del Producto de referencia.	
2.2.1.	Nombre comercial.	
2.2.2.	Razón social completa del productor y sitio de elaboración.	
2.2.3.	Número de certificado.	
2.2.4.	Fórmula cualicuantitativa del producto con el que ha sido realizado el estudio.	
2.2.5.	Número de lote del producto con que ha sido realizado el estudio.	
2.2.6.	Fecha de vencimiento del producto con el que ha sido realizado el estudio.	
2.2.7.	Prospecto original o fotocopia del mismo del producto que ha sido utilizado como producto de referencia.	
2.2.8.	Número de Disposición ANMAT, si la hubiere, en la que se declara producto de referencia al utilizado como comparador.	
2.2.9.	Fotocopia de la disposición autorizante del estudio clínico de farmacocinética/biodisponibilidad/bioequivalencia con sus anexos.	
3.	INFORMACIÓN BIOANALÍTICA	
3.1.	Control de calidad o Curva Estándar de Concentración.	
3.2.	Precisión Intra-día (CV%).	
3.3.	Exactitud Intra-día.	
3.4.	Precisión Inter-día (CV%).	



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas, Regulación
 y Relaciones Sanitarias
 A.N.M.A.T.

3.5.	Exactitud Inter-día.	
3.6.	Linealidad.	
3.7.	Rango lineal.	
3.8.	Sensibilidad/LOQ.	
3.9.	Recuperación (%).	
4.	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	
4.1.	Información individual. Se presentarán los datos obtenidos de cada voluntario en cada uno de los tiempos de toma de la muestra, especificando:	
4.1.1.	Datos demográficos de la muestra (edad, sexo, peso índice de masa corporal, etc.).	
4.1.2.	Para cada individuo (Tablas 1 y 2):	
4.1.2.1.	Unidad de medida.	
4.1.2.2.	Valores en cada tiempo.	
4.1.2.3.	Secuencia.	
4.1.2.4.	Producto recibido (T= Producto en Estudio o R= Producto de referencia).	
4.1.2.5.	Concentración máxima (C _{máx}).	
4.1.2.6.	Tiempo en alcanzar C _{máx} . (T _{máx}).	
4.1.2.7.	Constante de eliminación (k _e).	
4.1.2.8.	Vida media (t _{1/2}).	
4.1.2.9.	Área bajo la curva a tiempo t (AUC _{0-t}).	
4.1.2.10.	Área bajo la curva a infinito (AUC _{inf}).	
4.1.3.	Para cada tiempo (Tablas 1 y 2).	
4.1.3.1.	Media aritmética .	
4.1.3.2.	Mediana.	
4.1.3.3.	Desvío estándar.	
4.1.3.4.	Coeficiente de Variación por ciento (CV%).	
4.1.3.5.	Valor mínimo (Mn).	
4.1.3.6.	1° cuartilo.	
4.1.3.7.	3° cuartilo	



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

4.1.3.8.	Valor máximo.(Mx).	
4.1.4.	Curvas de cada voluntario, con datos no transformados logarítmicamente, de los valores Concentración/tiempo, recibiendo producto en estudio y producto de referencia (2 curvas por voluntario).	
4.2.	Información consolidada (Tabla 3).	
4.2.1.	Curvas comparativas Producto en estudio y Producto de referencia con valores promedio Concentración/tiempo (datos no transformados logarítmicamente).	
4.2.2.	Tabla de la Secuencia RT, cuando cada voluntario recibió el tratamiento R (referencia) y T (producto en estudio), conteniendo para cada voluntario y cada tratamiento (Tabla 3). Para cada uno de los parámetros, expresar: a) Media aritmética (Md). b) Mediana (Mn). c) Media geométrica (MG). d) Desvío estándar. e) Coeficiente de Variación por ciento (CV%). f) Valor mínimo (Mn). g) 1° cuartilo. h) 3° cuartilo i) Valor máximo.(Mx).	
4.2.2.1.	Cmáx.	
4.2.2.2.	Tmáx.	
4.2.2.3.	Ke.	
4.2.2.4.	T1/2.	



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas, Regulación
 y Relaciones Sanitarias
 A.N.M.A.T.

4.2.2.5.	AUC0-t.	
4.2.2.6.	AUCinf.	
4.2.3.	<p>Tabla de la secuencia TR, cuando cada voluntario recibió el tratamiento T y R, conteniendo para cada voluntario y cada tratamiento (Tabla 4).</p> <p>Para cada uno de los parámetros, expresar:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Media aritmética (Md). b) Mediana (Mn). c) Media geométrica (MG). d) Desvío estándar. e) Coeficiente de Variación por ciento (CV%). f) Valor mínimo (Mn). g) 1° cuartilo. h) 3° cuartilo i) Valor máximo.(Mx). 	
4.2.3.1.	Cmáx.	
4.2.3.2.	Tmáx.	
4.2.3.3.	Ke.	
4.2.3.4.	T1/2.	
4.2.3.5.	AUC0-t.	
4.2.3.6.	AUCinf.	
4.3.	<p>Relación T/R (Punto Estimado) y su intervalo de confianza 90%.</p> <p>Se expresará para cada parámetro (Cmáx, AUC0-t y AUCinf), la razón T/R (Punto Estimado) y el intervalo de confianza 90% de la misma.</p>	
5.	ESTADÍSTICA INFERENCIAL	
5.1.	Análisis de Variancia (ANOVA) de los datos logarítmicamente (ln) transformados (Cmáx, AUC0-t y	



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

	AUCInfinito).	
5.2.	Intervalo de Confianza 90%, para el limite 0.80 – 1.25 de $C_{m\acute{a}x}$, AUC0-t y AUCInfinito.	
5.3.	Resultados de las dos pruebas t unilaterales para cada límite de confianza (Límite Inferior y Límite Superior), por Test de Schuirmann.	
6.	INFORMACIÓN CROMATOGRÁFICA Se deberá presentar al menos el 20% de los cromatogramas de los voluntarios, seleccionados aleatoriamente (igual número de T y R. pudiendo, la Agencia Reguladora, solicitar mayor número de cromatogramas o el total de los mismos.	
7.	INFORMACIÓN SOBRE ESTUDIOS REALIZADOS EN ORINA 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, 6). Los siguientes parámetros serán utilizados en lugar de AUC0-t; AUCinf, y $C_{m\acute{a}x}$, respectivamente: a) Aet: excreción urinaria acumulativa a tiempo t. b) Aeinf: excreción urinaria acumulativa extrapolada al infinito. dAe/dt: velocidad de excreción urinaria.	
8.	INFORMACIÓN SOBRE EVENTOS ADVERSOS	



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

	<p>Se deberá presentar una tabla , con todos los eventos adversos acaecidos en cada voluntario con cada tratamiento. Asimismo deberá presentarse 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.</p>	
9.	<p>ABANDONO DEL ESTUDIO</p> <p>Se consignarán los abandonos acaecidos durante el estudio, detallando los motivos de los mismos.</p>	



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

PLANILLA VOLUNTARIO

Número de orden:

Sexo:

VOLUNTRIO: (identificación)

Edad:..... Años

Secuencia: (TR o RT)

Peso: kg

Período de lavado: (duración)

Altura: cm

Planeado		Período 1 (Fecha)		Período 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:

Período 1

Período 2

C_{max} (unidad): _____

T_{max} (unidad): _____

ABC(0-tiempo) (unidad): _____

K_e (unidad): _____

vida ½ (unidad): _____

ABC(0-infinito) (unidad): _____

Puntos extrapolados para estimar la K_e: _____

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

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



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas, Regulación
 y Relaciones Sanitarias
 A.N.M.A.T.

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

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DEL PARAMETRO

FORMULACION Estadísticos	TEST			REFERENCIA		
	Total	Período1	Período2	Total	Período1	Período2
Tamaño de muestra						
Media						
Mediana						
Desvío estandar						
Varianza						
M. Geométrica						
CV						
Valor mínimo						
1° Cuartil						
3° cuartil						
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: %



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

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:

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