



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

4010

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

<b>FORMULARIO ECLINBE 1.0.2</b>	<b>PRESENTACIÓN DE RESULTADOS DE ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD/BIOEQUIVALENCIA</b>
-------------------------------------	---

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

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

*J H*



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

14010

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

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

SH

4010



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

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

JH



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

140

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

*[Handwritten signature]*



Ministerio de Salud  
 Secretaría de Políticas,  
 Regulación e Institutos  
 ANMAT

4010

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

A H



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

14010

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

g H



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

4010

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

A H



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

4010

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

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

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

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

<b>Representante del patrocinador: firma, fecha y aclaración</b>

*[Handwritten signature]*



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

4010

**TABLA I - ECLINBE 1.0.2**

**PLANILLA VOLUNTARIO**

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

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

**FARMACOCINETICA:**

	Periodo 1	Periodo 2
C <sub>max</sub> (unidad):	.....	.....
T <sub>max</sub> (unidad):	.....	.....
ABC(0-tiempo) (unidad):	.....	.....
K <sub>e</sub> (unidad):	.....	.....
vida ½ (unidad):	.....	.....
ABC(0-infinito) (unidad):	.....	.....
Puntos extrapolados para estimar la K <sub>e</sub> :	.....	.....

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

A H







Ministerio de Salud  
 Secretaría de Políticas,  
 Regulación e Institutos  
 ANMAT

110

**TABLA IV – ECLINBE 1.0.2**

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

**ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DEL PARAMETRO .....**

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

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

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

CV interindividual: ..... %

CV intraindividual: ..... %

*[Handwritten signatures]*



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

4010

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

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

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

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

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

**Dos tests de una cola:**

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

Valor p: .....

**Conclusión:** .....

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

Valor p: .....

**Conclusión:** .....

**Conclusión final:** .....

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014993-16-1

DISPOSICIÓN N°

4010

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