

FORMULARIO PRBE-00: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **1.** | **CONTENIDO DEL PROTOCOLO CLÍNICO** según **ANEXO 2** |  |
| **2.** | **CONTENIDO DEL PROTOCOLO BIOANALITICO** |  |
| 2.1 | Centro bioanalítico |  |
| 2.2 | Índice de contenido |  |
| 2.3 | Glosario |  |
| 2.4 | Informe del Método bioanalítico según **ANEXO 3** de la Guía técnica para la realización de los estudios de Biodisponibilidad Relativa/Bioequivalencia de Medicamentos.  Deberá incluir lo siguiente: |  |
| 2.4.1 | Número de protocolo, versión, fecha |  |
| 2.4.2 | Técnica bioanalítica (Describir de forma resumida el método utilizado y el sistema de detección) |  |
| 2.4.3 | Condiciones cromatográficas (bomba, detector, columna, temperatura de inyección, temperatura de columna, velocidad de flujo, tiempo corrida, tiempo de retención de analito, tiempo de retención de estándar interno,  fase móvil, modo de elución, volumen de inyección, adquisición de datos) |  |
| 2.4.4 | Descripción de todos los equipos destinados a la cuantificación |  |
| 2.4.5 | Descripción de todos los reactivos y materiales utilizados en la cuantificación |  |
| 2.4.6 | Matriz biológica |  |
| 2.4.7 | Anticoagulante |  |
| 2.4.8 | Tratamiento de las muestras -Tipo de extracción |  |
| 2.4.9 | Identificación del Analito del estudio |  |
| 2.4.10 | Estándar interno |  |
| 2.4.11 | Preparación de solución patrón, soluciones de trabajo, estándares de calibración y controles de calidad. Informar detalles de preparación,  concentraciones, condiciones de almacenamiento (si es aplicable), pruebas realizadas. |  |
| 2.4.12 | Aptitud del sistema |  |
| 2.5 | Patrones de referencia (identificación, número de lote, fecha de  vencimiento, nombre y dirección del fabricante, pureza, certificados de análisis, estabilidad y condiciones de almacenamiento) |  |
| 2.6 | Validación método bioanalítico. Debe presentarse protocolo e informe  incluyendo lo siguiente: |  |
| 2.6.1 | Cronograma de validación indicando los atributos ensayados por día de validación |  |
| 2.6.2 | Plasmas blancos utilizados durante la validación (Indicar origen,  identificación conservación, uso) |  |
| 2.6.3 | Preparación de solución patrón, soluciones de trabajo, estándares de calibración, controles de calidad (bajo, medio, alto) y control de calidad de la dilución. Informar cantidad de replicados preparados y concentración, datos crudos de pesadas, fecha de preparación, detalles de preparación, condiciones de almacenamiento empleadas previas a sus análisis,  cumplimiento o desvíos de POS. |  |
| 2.6.4 | Registros de verificación inicial de preparación de soluciones y/o  estándares de calibración - controles de calidad |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.6.5 | Requisitos completos de movimiento de soluciones *y/o* estándares de calibración - controles de calidad en freezer/heladera durante todos los días de validación |  |
| 2.6.6 | Selectividad (Indicar Identificación de las muestras analizadas, Resultados y conclusiones) |  |
| 2.6.7 | Contaminación *(efecto Carry Over)* |  |
| 2.6.8 | Curva de calibración (Indicar Fecha de preparación de las muestras; Número de niveles de estándares de calibración; Número de curvas analizadas; Rango lineal; Análisis estadístico de linealidad, modelo de regresión y datos descriptivos - pendiente, ordenada al origen y coeficiente de correlación, valores cuantificados de los estándares de calibración con  porcentajes de desvíos respecto a valores nominales; Conclusiones; Descarte de datos) |  |
| 2.6.9 | Exactitud y Precisión (Indicar Fecha de preparación de las muestras; Concentraciones de las muestras de control de calidad (CC) – Número de  replicados; Resultados y conclusiones; Descarte de datos; Precisión Intra- día e Inter-día ; Exactitud Intra-día e Inter-día) |  |
| 2.6.10 | Límite inferior de cuantificación - LLOQ - (Indicar Fecha de preparación de las muestras; Concentración - Número de replicados; Precisión Intra-día e  Inter-día; Exactitud Intra-día e Inter-día; Resultados y conclusiones, Descarte de datos) |  |
| 2.6.11 | Integridad de la dilución (Indicar Fecha de preparación de las muestras; Concentraciones de las muestras de control de calidad diluidas, Número de  veces que son diluidas; Factor de dilución; Número de replicados; Resultados y conclusiones) |  |
| 2.6.12 | Recuperación (Indicar Fecha de preparación de las muestras; Concentraciones de las muestras de control de analito y de estándar interno  - Número de replicados; Recuperación del analito (%); Recuperación del  estándar interno (%) · Resultados y conclusiones) |  |
| 2.6.13 | Efecto matriz - *Presentar los siguientes datos sólo para métodos de espectrofotometría de masas.* (Indicar Identificación de muestras analizadas; Fecha de preparación de las muestras; Concentraciones de las muestras de control de calidad (CC) - Número de replicados; Efecto matriz para todas las concentraciones CC; Efecto matriz normalizado por el estándar Interno, para todas las concentraciones CC; Coeficiente de  variación del Efecto matriz normalizado por el estándar Interno, para todas las concentraciones CC; Resultados y conclusiones) |  |
| 2.6.14 | Estabilidad de la solución stock y soluciones de trabajo (Indicar Solvente utilizado; Concentraciones - Número de replicados; Fecha de Solvente  utilizado; Fechas y horas de inicio y finalización del ensayo; Condiciones del ensayo; Período de estabilidad; Resultados y conclusiones) |  |
| 2.6.15 | Estabilidad a corto plazo en la matriz biológica (Indicar Concentración de las muestras de control de calidad (CC) - Número de replicados; Fecha de preparación de las muestras; Fechas y horas de inicio, extracción de las muestras y finalización del ensayo; Condiciones del ensayo· Período de estabilidad; Resultados y conclusiones) |  |
| 2.6.16 | Estabilidad en las condiciones de análisis - autoinyector - (Indicar Concentración de las muestras de control de calidad (CC) - Número  de replicados; Fecha de preparación de las muestras; Fechas y horas de  inicio, extracción de las muestras y finalización del ensayo; Condiciones del ensayo; Período de estabilidad; Resultados y conclusiones) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.6.17 | Estabilidad durante los ciclos de congelado-descongelado (Indicar |  |
|  | Concentración de las muestras de control de calidad (CC) – Número de replicados; Fecha de preparación de las muestras; Fecha y hora de extracción de las muestras; Fechas y horas de inicio y finalización de los ciclos de congelado-descongelado; Condiciones del ensayo; Período de estabilidad - Número de ciclos por muestra-; Resultados y conclusiones) |  |
| 2.6.18 | Estabilidad a largo plazo en la matriz biológica (Indicar Concentración de las muestras de control de calidad (CC) - Número de replicados; Fecha de preparación de las muestras; Fechas y horas de inicio, extracción de las muestras y finalización del ensayo; Condiciones del ensayo; Período de estabilidad; Resultados y conclusiones). *(Si el ensayo de estabilidad a largo*  *plazo no se ha finalizado, deberá presentarse antes de la aprobación de los resultados del estudio)* |  |
| 2.6.19 | Tablas de cálculos y resultados para cada atributo de validación |  |
| 2.6.20 | Comentarios |  |
| 2.6.21 | Conclusiones de la validación |  |
| 2.7 | Cromatogramas |  |
| 2.7.1 | Secuencia cromatográfica de inyección correspondiente a cada serie  analítica o día de validación |  |
| 2.7.2 | Serie completa de los cromatogramas de validación, con los siguientes datos: identificación de la serie analítica, identificación de la muestra, fecha y hora de análisis, concentración calculada, parámetros (analito y patrón interno), relación de los parámetros (analito / patrón interno), tiempos retención (analito y patrón interno). Los cromatogramas deben estar impresos en una escala apropiada que permita la verificación visual de la  forma de integración del pico. *(Indicar la ubicación de los cromatogramas dentro de la información presentada)* |  |
| 2.7.3 | Reporte final de las series analíticas de validación, con los siguientes datos: identificación de la serie analítica, identificación de la muestra, fecha, hora, 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. |  |
| 2.7.4 | Para los casos de reintegración: Cromatogramas originales y reintegrados. Identificación de la muestra y corrida, valor inicial y reintegrado, razón de la reintegración y método utilizado. |  |
| 2.7.5 | Programas utilizados para la determinación de las áreas de los picos  (Indicar nombre, licencia y versión) |  |
| 2.8 | Validación Parcial (Este ítem corresponde si se efectúan validaciones parciales posteriores a la validación inicial del método bioanalítico,  presentar la documentación correspondiente explicando la razón de su realización |  |
| 2.9 | Anexos |  |
| 2.9.1 | Bibliografía |  |
| 2.9.2 | Certificados de análisis de los patrones de analito y estándar interno |  |
| 2.9.3 | Procedimiento Operativo Estándar del método analítico: debe describir la  metodología en detalle (versión vigente al momento de la validación) |  |
| 2.9.4 | Procedimiento Operativo Estándar para preparación, almacenamiento y criterios de aceptación de las soluciones stock, estándares de calibración, muestras de control de calidad, estándares de dilución y soluciones de  Referencia (versión vigente al momento de la validación) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.9.5 | Procedimiento Operativo Estándar para realización de los ensayos de |  |
|  | validación y criterios de aceptación de los resultados (versión vigente al momento de la validación) |  |
| 2.9.6 | Procedimiento Operativo Estándar para recepción, rotulado y almacenamiento de las muestras hasta su análisis por el laboratorio bioanalítico (versión vigente al momento de la validación) |  |
| 2.9.7 | Procedimiento Operativo Estándar para la cuantificación de las muestras de voluntarios del estudio in vivo - Aplicación del método bioanalítico (versión vigente al momento de la validación) |  |
| 2.9.8 | CD conteniendo un Excel con datos crudos de la totalidad de las secuencias de cuantificación de todos los parámetros de validación, que incluya identificación de la secuencia, nombre de la corrida, área de analito, área de estándar interno, relación de áreas, concentración hallada para las muestras analizadas |  |
| **3** | **Informe Estadístico según ANEXO 4** |  |
| Notas: El formulario presentado debe contener todos los campos solicitados completos (incluyendo el número de hojas de la presentación) o aclarando que puntos de la solicitud no aplican para el estudio presentado, no pudiendo eliminarse ningún campo de los mismos. La documentación correspondiente al protocolo bioanalítico respecto a datos crudos para los  cálculos de concentración debe presentarse adicionalmente en versión electrónica (Excel) para todos los parámetros de validación. | |  |
| Representante del patrocinador: firma, fecha y aclaración | | |
|  | | |