

FORMULARIO 1

DOCUMENTACIÓN REQUERIDA PARA LA SOLICITUD DE BIOEXENCIÓN

Bioexención basada en la Clasificación Biofarmacéutica

SOLICITANTE:

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

Índice de la Presentación

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **DATOS A COMPLETAR EN EL FORMULARIO** | **Página** |
| **1** | **DEL SOLICITANTE** |  |
| **1.1** | Nombre o Razón Social |  |
| **1.2** | Carácter (Laboratorio de especialidades medicinales,  representante de empresa extranjera, otros) |  |
| **1.3** | Domicilio Legal (Calle y Número; Localidad; Código Postal;Teléfono; Fáx) |  |
| **1.4** | Dirección Técnica – Apellido y Nombre – Registro Profesional |  |
| **1.5** | Representante Legal o Apoderado, (firmante de la solicitud): Apellido y Nombre |  |
| **1.6** | Comprobante del pago del arancel correspondiente |  |
| **2** | **INFORMACIÓN SOBRE EL/LOS PRODUCTO/S TEST/S EN ESTUDIO** |  |
| **2.1** | Nombre Comercial |  |
| **2.2** | IFA/S: Denominación Común Internacional |  |
| **2.3** | Datos sobre el/los IFAs referente a aspectos fisicoquímicos, farmacológicos, biofarmacéuticos y perfil de seguridad |  |
| **2.4** | Forma farmacéutica y concentración |  |
| **2.5** | Concentraciones registradas o en Trámite de Registro |  |
| **2.6** | Certificado de Registro Sanitario o Nº de Expediente de Trámite  de Registro |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | **Página** |
| **2.7** | Caracterización del producto |  |
| **2.7.1** | Constancia de Documentación presentada de Validación de  proceso productivo (equipamiento y áreas) para el producto objeto de la solicitud incluyendo registro de elaboración |  |
| **2.7.2** | Protocolo analítico de las materias primas y Protocolo de  producto terminado |  |
| **2.7.3** | Tamaño de lote |  |
| **2.7.4** | Método de elaboración (Descripción detallada incluyendo condiciones operativas de los procesos) |  |
| **2.7.5** | Listado de equipos utilizados |  |
| **2.7.6** | Envase primario |  |
| **2.7.7** | Texto autorizado vigente del prospecto |  |
| **2.7.8** | Caracterización de Buenas Prácticas de Fabricación de/los producto/s test |  |
| **3** | **PRODUCTO DE REFERENCIA** |  |
| **3.1** | IFA/s |  |
| **3.2** | Forma farmacéutica y concentración. Lote y vencimiento |  |
| **3.3** | Cuadro comparativo de composición cuali-cuantitativa del  producto test en estudio y producto de referencia. Declarar la funcionalidad de cada uno de los excipientes |  |
| **3.4** | Diferencia en el contenido del IFA entre el producto test y el producto de referencia. No debe ser superior al ± 5%. |  |
| **4** | **ACTIVIDADES REALIZADAS POR EL SOLICITANTE O TERCERIZADAS**  Detallar nombre del laboratorio, dirección y profesionales responsables donde se llevarán a cabo los estudios de caracterización del IFA: solubilidad, (permeabilidad, en caso de  corresponder) y el estudio de cinética de disolución comparativa. Adjuntar convenios |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | **Página** |
| **5** | **ESTUDIO DE CINÉTICA DE DISOLUCIÓN COMPARATIVA** |  |
| **5.1** | Equipo de disolución: tipo, marca y modelo |  |
| **5.2** | Soluciones Reguladoras: Indicar composición |  |
| **5.3** | Condiciones operativas de los ensayos de disolución |  |
| **5.4** | Prueba de aptitud del sistema:  -Calibración mecánica: Copia de certificación del equipo que incluya: vaivén del eje, centrado de ejes, velocidad de rotación, temperatura, horizontalidad  -Calibración química: Copia del protocolo de la calibración vigente |  |
| **5.5** | Procedimiento de desgasificación del medio de disolución |  |
| **5.6** | Metodología analítica de cuantificación del IFA en cada uno de  los medios utilizados en el ensayo de disolución. Validación de la técnica |  |
| **6** | **ESTUDIO DE LA SOLUBILIDAD DEL IFA** |  |
| **6.1** | Descripción de metodología empleada para sustentar alta solubilidad |  |
| **7** | **ESTUDIO DE LA PERMEABILIDAD DEL IFA** |  |
| **7.1** | En caso de no realizar los estudios de permeabilidad, adjuntar antecedentes bibliográficos que respalden la permeabilidad del  IFA debidamente justificados |  |
| **7.2** | **EN CASO DE REALIZAR ESTUDIOS DE PERMEABILIDAD**  Incluir la siguiente información:   * Descripción del método de estudio de permeabilidad a emplear * Criterios de Selección de animales o línea celular * Concentraciones del IFA a emplear en fluido donante * Breve descripción del método analítico |  |
| **7.3** | Lista de principios activos a utilizar (mínimo 15) para la validación del método de estudio de permeabilidad *in vitro* o *in vivo* / *in situ* en animales. Ésta deberá incluir no menos de 3 fármacos de permeabilidad alta, moderada, baja y un fármaco patrón que establezca el límite entre la alta y baja permeabilidad. Incluir la clase biofarmacéutica a la que  pertenece cada uno de los fármacos utilizados |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | **Página** |
| **8** | Aportar datos de inestabilidad en el sistema gastrointestinal |  |
| **9** | **CONCLUSIÓN**  **Resumen de parámetros que justifican la presentación de la bioexención:**  **Disolución (RÁPIDA/MUY RÁPIDA), Solubilidad**  **(ALTA/BAJA), Permeabilidad (ALTA/BAJA), Adecuabilidad de los excipientes** |  |
| **El laboratorio deberá comunicar fehacientemente, con 30 días de anticipación, el inicio de los estudios de cinética de disolución comparativa.**  **Los resultados de dichos estudios deberán presentarse en las tablas correspondientes** | | |

Tabla 1: Datos de disolución *in vitro* para la Bioexención

|  |  |
| --- | --- |
| **Condiciones de disolución** | |
| **Equipo** |  |
| **RPM** |  |
| **Medio** |  |
| **Volumen** |  |
| **Temperatura** |  |
| **Enzimas** |  |
| **Volumen de muestra** |  |

Bioexenciones basadas en formulaciones proporcionalmente similares

SOLICITANTE:

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **DATOS A COMPLETAR EN EL FORMULARIO** | **Página** |
| **1** | **DEL SOLICITANTE** |  |
| **1.1** | Nombre o Razón Social |  |
| **1.2** | Carácter (Laboratorio de especialidades medicinales,  representante de empresa extranjera, otros) |  |
| **1.3** | Domicilio Legal (Calle y Número; Localidad; Código Postal;Teléfono; Fáx) |  |
| **1.4** | Dirección Técnica – Apellido y Nombre – Registro Profesional |  |
| **1.5** | Representante Legal o Apoderado, (firmante de la solicitud):  Apellido y Nombre |  |
| **1.6** | Comprobante del pago del arancel correspondiente |  |
| **2** | **INFORMACIÓN SOBRE EL TEST EN ESTUDIO** |  |
| **2.1** | Nombre Comercial |  |
| **2.2** | IFA/S: Denominación Común Internacional |  |
| **2.3** | Datos sobre el/los IFAs referente a aspectos fisicoquímicos,  farmacológicos, biofarmacéuticos y perfil de seguridad |  |
| **2.4** | Forma farmacéutica y concentración |  |
| **2.5** | Forma farmacéutica de liberación modificada: descripción del mecanismo y cinética de liberación de los productos de  referencia y test |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | **Página** |
| **2.6** | Concentraciones registradas o en Trámite de Registro |  |
| **2.7** | Certificado de Registro Sanitario o Nº de Expediente de Trámite de Registro |  |
| **2.8** | Disposición de la D.N.V.S. de aprobación de Bioequivalencia o equivalencia in vitro del producto de referencia |  |
| **2.9** | Caracterización del producto |  |
| **2.9.1** | Constancia de Documentación presentada de Validación de proceso productivo (equipamiento y áreas) para el producto  objeto de la solicitud incluyendo registro de elaboración de ambas dosis |  |
| **2.9.2** | Protocolo analítico de las materias primas y Protocolo de producto terminado de ambas dosis |  |
| **2.9.3** | Tamaño de lote de los productos test y referencia |  |
| **2.9.4** | Método de elaboración (Descripción detallada incluyendo condiciones operativas de los procesos de las distintas dosis) |  |
| **2.9.5** | Listado de equipos utilizados |  |
| **2.9.6** | Envase primario |  |
| **2.10** | Texto autorizado vigente del prospecto |  |
| **2.11** | Caracterización de Buenas Prácticas de Fabricación de/los producto/s test en estudio |  |
| **3** | **PRODUCTO DE REFERENCIA** |  |
| **3.1** | IFA/s |  |
| **3.2** | Forma farmacéutica y concentración. Lotes y vencimientos |  |
| **4** | Cuadro comparativo de composición cuali-cuantitativa de los productos test en estudio y producto de referencia (en caso de que corresponda). Declarar la funcionalidad de cada uno de los  excipientes |  |
| **5** | **ACTIVIDADES REALIZADAS POR EL SOLICITANTE O TERCERIZADAS**  Detallar nombre del laboratorio, dirección y profesionales responsables donde se llevarán a cabo los estudios de caracterización de solubilidad del IFA (en caso de corresponder) y el estudio de cinética de disolución comparativa. Adjuntar convenios |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | **Página** |
| **6** | **ESTUDIO DE CINÉTICA DE DISOLUCIÓN COMPARATIVA** |  |
| **6.1** | Equipo de disolución: tipo, marca y modelo |  |
| **6.2** | Soluciones Reguladoras: Indicar composición |  |
| **6.3** | Condiciones operativas de los ensayos de disolución (tabla 1) |  |
| **6.4** | Prueba de aptitud del sistema:  -Calibración mecánica: Copia de certificación del equipo que incluya: vaivén del eje, centrado de ejes, velocidad de rotación, temperatura, horizontalidad  -Calibración química: Copia del protocolo de la calibración vigente |  |
| **6.5** | Procedimiento de desgasificación del medio de disolución |  |
| **6.6** | Metodología analítica de cuantificación del IFA en cada uno de  los medios utilizados en el ensayo de disolución. Validación de la técnica |  |
| **7** | **ESTUDIO DE LA SOLUBILIDAD DEL IFA** |  |
| **8** | **CONCLUSIÓN**  **Resumen de parámetros que justifican la proporcionalidad de la dosis para solicitud de la bioexención** |  |
| **El laboratorio deberá comunicar fehacientemente, con 30 días de anticipación, el inicio de los estudios de cinética de disolución comparativa.**  **Los resultados de dichos estudios deberán presentarse en las tablas correspondientes** | | |

Tabla 1: Datos de disolución *in vitro* para la Bioexención

|  |  |
| --- | --- |
| **Condiciones de disolución** | |
| **Equipo** |  |
| **RPM** |  |
| **Medio** |  |
| **Volumen** |  |
| **Temperatura** |  |
| **Enzimas** |  |
| **Volumen de muestra** |  |

Cambios posteriores a la aprobación del registro de un producto farmacéutico que ha demostrado bioequivalencia o equivalencia *in vitro* basado en la clasificación biofarmacéutica.

SOLICITANTE:

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **DATOS A COMPLETAR EN EL FORMULARIO** | **Página** |
| **1** | **DEL SOLICITANTE** |  |
| **1.1** | Nombre o Razón Social |  |
| **1.2** | Carácter (Laboratorio de especialidades medicinales, representante de empresa extranjera, otros) |  |
| **1.3** | Domicilio Legal (Calle y Número; Localidad; Código Postal;Teléfono; Fáx) |  |
| **1.4** | Dirección Técnica – Apellido y Nombre – Registro Profesional |  |
| **1.5** | Representante Legal o Apoderado, (firmante de la solicitud): Apellido y Nombre |  |
| **1.6** | Comprobante del pago del arancel correspondiente |  |
| **2** | **INFORMACIÓN SOBRE EL TEST EN ESTUDIO** |  |
| **2.1** | Nombre de la especialidad medicinal |  |
| **2.2** | Domicilio de elaboración |  |
| **2.3** | Titular del Certificado-Certificado de producto |  |
| **2.4** | Certificado de aprobación del cambio / Nº de Expediente de Trámite de Modificación |  |
| **2.5** | Disposición de D.N.V.S. de aprobación de Bioequivalencia o  equivalencia *in vitro* con el producto de referencia |  |
| **2.6** | Clasificación Biofarmacéutica del/de los IFAs (con referencia  bibliográfica de ser necesaria) |  |
| **2.7** | Forma farmacéutica |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | | **Página** |
| **2.8** | Caracterización de Buenas Prácticas de Fabricación de/los producto/s test | |  |
| **2.9** | Documentación referente al cambio propuesto según el nivel de cambio incurrido | |  |
| **2.10** | Formulario de caracterización del lote de producto con Bioequivalencia demostrada, detallando:   * nombre de la especialidad medicinal, titular del certificado * forma farmacéutica formula cuali-cuantitativa * formula unitaria-formula lote * lugar de elaboración (de todas las etapas), tamaño de lote * método elaboración (descripción detallada incluyendo condiciones operativas de los procesos) * listado de equipos usados, envase primario, certificado autorización nº | |  |
| **3** | **MODIFICACIÓN DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL APROBADA** | |  |
| **3.1** | **CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN** | |  |
| **3.1.1** | Fórmula cuali/cuantitativa aprobada | |  |
| **3.1.2** | Fórmula propuesta | |  |
| **3.1.3** | Categoría funcional de cada excipiente | |  |
| **3.1.4** | Porcentaje de cambio individual | |  |
| **3.1.5** | Porcentaje de cambio total | |  |
| **3.1.6** | Nivel de cambio propuesto (seleccionar) | |  |
| **3.1.6.1** | **Nivel 1**: son aquellos con poca probabilidad de tener un impacto detectable en la calidad y comportamiento de la | |  |
| formulación |  |
| **3.1.6.2** | **Nivel 2**: son aquellos que podrían tener un impacto  significativo en la calidad y comportamiento de la formulación | |  |
|  |  |
| **3.1.6.3** | **Nivel 3**: son aquellos con alta probabilidad de tener un impacto significativo en la calidad y comportamiento de la | |  |
| formulación |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | | **Página** |
| **3.2** | **CAMBIOS DE SITIO DE ELABORACIÓN** | |  |
| **3.2.1** | Domicilio para la elaboración de la especialidad medicinal propuesta | |  |
| **3.2.2** | Nivel de cambio propuesto (seleccionar) | |  |
| **3.2.2.1** | **Nivel 1**: dentro del mismo establecimiento manteniendo | |  |
| todas las condiciones anteriormente aprobadas |  |
| **3.2.2.1** | **Nivel 2**: otro establecimiento manteniendo todas las | |  |
| condiciones anteriormente aprobadas |  |
| **3.2.2.3** | **Nivel 3**: otro establecimiento con condiciones diferentes a las anteriormente aprobadas (diferentes equipos y personal) | |  |
|  |  |
| **3.3** | **CAMBIOS EN EL TAMAÑO DE LOTE (CAMBIOS EN ESCALA)** | |  |
| **3.3.1** | Nivel de cambio propuesto (seleccionar) | |  |
| **3.3.1.1** | **Nivel 1**: cambio del tamaño de lote MENOR o IGUAL a 10 veces del utilizado en el biolote y no inferior a 10.000 unidades. Tamaño resultante en unidades posológicas | |  |
|  |  |
| **3.3.1.2** | **Nivel 2**: cambio del tamaño de lote MAYOR a 10 veces del utilizado en el biolote y no inferior a 10.000 unidades. | |  |
| Tamaño resultante en unidades posológicas |  |
| **3.4** | **CAMBIOS EN LA ELABORACIÓN** | |  |
| **3.4.1** | Nivel de cambio propuesto (seleccionar) | |  |
| **3.4.1.1** | **Nivel 1**:  a) Cambios de proceso de elaboración (tiempos de | |  |
| mezcla o de velocidades de operación) |  |
| b) Cambios a equipos alternativos (el mismo diseño y | |
| principios operativos) |  |
| **3.4.1.2** | **Nivel 2**:  **a)** Cambios de proceso de elaboración diferentes a tiempos de mezcla o de velocidades de operación (que no impliquen un cambio en el tipo de proceso) | |  |
|  |  |
| **b)** Cambios en el diseño y/o en los principios operativos | |
|  |  |
| **c)** Cambios en los proveedores de principios activos y/o excipientes. | |  |
|  |  |  |
| **3.4.1.3** | **Nivel 3**: | |  |
| elaboración del producto |  |
| b) Cualquier producto que no cumpla con las exigencias | |
| de disolución |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | c) Modificaciones en la elaboración de productos con  principios activos de baja solubilidad y baja permeabilidad, más allá de lo admitido en Nivel 1 | |  |
|  |  |
| d) Modificaciones en la elaboración de productos con  principios activos de rango terapéutico estrecho, más | |
| allá de lo admitido en Nivel 1 |  |
|  | |
| **4** | **ESTUDIO DE CINETICA COMPARATIVA DE DISOLUCIÓN** | |  |
| **4.1** | Equipo de disolución: tipo, marca y modelo | |  |
| **4.2** | Soluciones Reguladoras: Indicar composición | |  |
| **4.3** | Condiciones operativas de los ensayos de disolución (ver tabla 1) | |  |
| **4.4** | Prueba de aptitud del sistema:  -Calibración mecánica: Copia de certificación del equipo que incluya: vaivén del eje, centrado de ejes, velocidad de rotación, temperatura, horizontalidad  -Calibración química: Copia del protocolo de la calibración vigente | |  |
| **4.5** | Procedimiento de desgasificación del medio de disolución | |  |
| **4.6** | Metodología analítica de cuantificación del IFA en cada uno de los medios utilizados en el ensayo de disolución.  Validación de la técnica, incluyendo: estabilidad de la solución estándar, estabilidad de las muestras e influencia del filtro | |  |
| **5** | **CONCLUSIÓN**  Resumen de los parámetros que justifican el nivel de cambio propuesto para la solicitud de Bioexención | |  |
| **El laboratorio deberá comunicar fehacientemente, con 30 días de anticipación, el inicio de los estudios de cinética de disolución comparativa. Los resultados de dichos estudios deberán presentarse en las tablas**  **correspondientes** | | | |

Tabla 1: Datos de disolución *in vitro* para la Bioexención

|  |  |
| --- | --- |
| **Condiciones de disolución** | |
| **Equipo** |  |
| **RPM** |  |
| **Medio** |  |
| **Volumen** |  |
| **Temperatura** |  |
| **Enzimas** |  |
| **Volumen de muestra** |  |

Bioexención basada en la Clasificación Biofarmacéutica INFORMACIÓN - DOCUMENTO

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **DATOS A COMPLETAR EN EL FORMULARIO** | **Página** |
| **1** | **DEL SOLICITANTE** |  |
| **1.1** | Nombre o Razón Social |  |
| **1.2** | Carácter (Laboratorio de especialidades medicinales, representante de empresa extranjera, otros) |  |
| **1.3** | Domicilio Legal (Calle y Número; Localidad; Código Postal;Teléfono; Fáx) |  |
| **2** | **CONTENIDO DEL INFORME DE RESULTADOS** |  |
| **2.1** | Título del estudio |  |
| **2.2** | Fecha de inicio y término del estudio |  |
| **2.3** | Nuevos datos sobre el/los IFAs referente a aspectos  fisicoquímicos, farmacológicos, biofarmacéuticos y perfil de seguridad |  |
| **3** | **RESULTADOS DE PERMEABILIDAD DEL IFA (Si**  **corresponde)** |  |
| **3.1** | Antecedentes bibliográficos de la biodisponibilidad y/o  permeabilidad del IFA en estudio |  |
| **3.2** | Criterios de selección de los animales de experimentación o línea celular |  |
| **3.3** | En caso de usar animales de experimentación presentar: |  |
| **3.3.1** | Condiciones de ayuno de los animales antes y/o durante el  estudio |  |
| **3.3.2** | Manejo quirúrgico de los animales |  |
| **3.3.3** | Descripción del ensayo de permeabilidad |  |
| **3.3.4** | Mantenimiento, trasporte y eliminación de los animales de experimentación |  |
| **3.4** | En caso de realizar ensayos en células presentar: |  |
| **3.4.1** | Procedencia de la línea celular |  |
| **3.4.2** | Condiciones de cultivo de la línea celular |  |
| **3.4.3** | Descripción del ensayo de permeabilidad |  |
| **3.4.4** | Otros procedimientos pertinentes al estudio |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | **Página** |
| **3.5** | Concentración de los IFAs en el fluido donante. Resultados de estabilidad del IFA en el fluido donante. Resultados de  estabilidad del IFA en el fluido gástrico/intestinal simulado |  |
| **3.6** | Descripción del método para el cálculo de permeabilidad |  |
| **3.7** | Descripción del método analítico de cuantificación de los IFAs y resultados de su validación |  |
| **3.8** | Datos de estabilidad de los IFAs en el fluido donante durante el tiempo de ensayo |  |
| **3.9** | Resultados experimentales de la permeabilidad del IFA en estudio y de los IFAs modelos utilizados para la validación del  método (15). Expresar los valores individuales, la media, la desviación estándar y el CV%. |  |
| **3.10** | Gráficos de cantidad acumulada de los IFAs versus tiempo, indicando la pendiente para cada IFA |  |
| **4** | **RESULTADOS DE SOLUBILIDAD DEL IFA** |  |
| **4.1** | Descripción de metodología empleada para sustentar la alta solubilidad |  |
| **4.2** | Resultados individuales de solubilidad, indicando el pH de la solución empleada, expresados en unidades de concentración (mg/ml) y el volumen del medio requerido para disolver la mayor  concentración posológica. Resultados promedio. Desviación estándar |  |
| **4.3** | Representación gráfica de los perfiles de solubilidad versus pH |  |
| **5** | **RESULTADOS DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO** |  |
| **5.1** | Resultados obtenidos a partir de 12 unidades de cada uno de los productos de los lotes que correspondan |  |
| **5.2** | Representación gráfica de los perfiles de disolución promedio  para ambos productos referencia y test en los tres medios de disolución |  |

Bioexenciones basadas en formulaciones proporcionalmente similares INFORMACIÓN - DOCUMENTO

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **DATOS A COMPLETAR EN EL FORMULARIO** | **Página** |
| **1** | **DEL SOLICITANTE** |  |
| **1.1** | Nombre o Razón Social |  |
| **1.2** | Carácter (Laboratorio de especialidades medicinales, representante de empresa extranjera, otros) |  |
| **1.3** | Domicilio Legal (Calle y Número; Localidad; Código Postal;Teléfono; Fáx) |  |
| **2** | **CONTENIDO DEL INFORME DE RESULTADOS** |  |
| **2.1** | Título del Estudio |  |
| **2.2** | Fechas de inicio y término del estudio |  |
| **3** | **RESULTADOS DE LA DISOLUCIÓN DEL IFA** |  |
| **3.1** | Resultados obtenidos a partir de 12 unidades de cada uno de los productos de los lotes correspondientes |  |
| **3.2** | Representación gráfica de los perfiles de disolución promedio para ambos productos en los tres medios de disolución |  |
| **4** | **RESULTADOS DE SOLUBILIDAD** |  |

Cambios posteriores a la aprobación del registro de un producto farmacéutico que ha demostrado bioequivalencia o equivalencia *in vitro* basado en la clasificación biofarmacéutica.

INFORMACIÓN - DOCUMENTO

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **DATOS A COMPLETAR EN EL FORMULARIO** | | **Página** |
| **1** | **DEL SOLICITANTE** | |  |
| **1.1** | Nombre o Razón Social | |  |
| **1.2** | Carácter (Laboratorio de especialidades medicinales, representante de empresa extranjera, otros) | |  |
| **1.3** | Domicilio Legal (Calle y Número; Localidad; Código Postal;Teléfono; Fáx) | |  |
| **2** | **CONTENIDO DEL INFORME DE RESULTADOS** | |  |
| **2.1** | Título del estudio | |  |
| **2.2** | Fechas de inicio y término del estudio | |  |
| **3** | **SELECCIONAR CAMBIO PROPUESTO** | |  |
| **3.1** | CAMBIO DE EXCIPIENTES |  |  |
| **3.2** | CAMBIO DE SITIO DE ELABORACIÓN |  |  |
| **3.3** | CAMBIOS EN EL TAMAÑO DEL LOTE (CAMBIOS DE | |  |
| ESCALA) |  |
| **3.4** | CAMBIOS EN LA ELABORACIÓN |  |  |
| **4** | **SELECCIONAR NIVEL DE CAMBIO PROPUESTO** | |  |
| **4.1** | **UNO (1)** | |  |
| **4.2** | **DOS (2)** | |  |
| **4.3** | **TRES (3)** | |  |
| **5** | **RESULTADOS** | |  |
| **5.1** | Datos correspondientes al cambio y nivel propuesto | |  |

Planillas para la presentación de los resultados individuales de los estudios de cinética de disolución

Planillas modelo para completar con los resultados de los estudios cinéticos para ambos productos en cada uno de los medios requeridos. Se deberá presentar una planilla para cada producto en cada medio utilizado por separado.

Las planillas contienen datos mínimos a ser presentados de los estudios cinéticos y deberán estar acompañadas de los datos crudos. Asimismo cualquier información adicional podrá ser adjuntada en este anexo.

Modelo de planilla para el cargado de los resultados de los estudios de cinética de disolución. Se requiere una tabla individual por producto (test y referencia), por lote de producto y medio de disolución empleado.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nombre**  **del producto** | |  | | | | | | | | | | | **Vencimiento** | | | |  | **Lote** |  |
| **Medio de**  **disolución** | | |  | | | | | | | | | | **Fecha de análisis** | | | | |  | |
| **CONDICIONES DEL ENSAYO DE DISOLUCIÓN** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Equipo** |  | | | | | **Aparato** | |  | **RPM** | | | |  | | | | **Fecha de calibración** | |  |
| **Volumen del medio** | |  | | | **Temperatura** | | |  | **pH inicial** | | **pH final** | | **Enzimas** | | |  | **Volumen de muestra** | |  |
|  | |  | |
| **Equipo de cuantificación** | | | |  | | | | | **Método de cuantificación** | | | |  | | | | **Fecha de calibración** | |  |
| **Tiempo de muestreo** | | **T1** | | | | | **T2** | | | | | **T3** | | | **T4** | | | **T5** | |
| **Cantidad disuelta**  **(mg)** | | | | **%**  **disuelto** | **Cantidad disuelta**  **(mg)** | | | **%**  **disuelto** | | **Cantidad disuelta**  **(mg)** | | **%**  **disuelto** | **Cantidad disuelta**  **(mg)** | | **%**  **disuelto** | **Cantidad disuelta**  **(mg)** | **%**  **disuelto** |
| **Vaso Nº 1** | |  | | | |  |  | | |  | |  | |  |  | |  |  |  |
| **Vaso Nº 2** | |  | | | |  |  | | |  | |  | |  |  | |  |  |  |
| **Vaso Nº 3** | |  | | | |  |  | | |  | |  | |  |  | |  |  |  |
| **Vaso Nº 4** | |  | | | |  |  | | |  | |  | |  |  | |  |  |  |
| **Vaso Nº 5** | |  | | | |  |  | | |  | |  | |  |  | |  |  |  |
| **Vaso Nº 6** | |  | | | |  |  | | |  | |  | |  |  | |  |  |  |
| **Vaso Nº 7** | |  | | | |  |  | | |  | |  | |  |  | |  |  |  |
| **Vaso Nº 8** | |  | | | |  |  | | |  | |  | |  |  | |  |  |  |
| **Vaso Nº 9** | |  | | | |  |  | | |  | |  | |  |  | |  |  |  |
| **Vaso Nº 10** | |  | | | |  |  | | |  | |  | |  |  | |  |  |  |
| **Vaso Nº 11** | |  | | | |  |  | | |  | |  | |  |  | |  |  |  |
| **Vaso Nº 12** | |  | | | |  |  | | |  | |  | |  |  | |  |  |  |
| **Media** | |  | | | |  |  | | |  | |  | |  |  | |  |  |  |
| **Desvío estándar** | |  | | | |  |  | | |  | |  | |  |  | |  |  |  |
| **%**  **Coeficiente**  **de variación** | |  | | | |  |  | | |  | |  | |  |  | |  |  |  |

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

Resumen de resultados promedio de cinéticas de disolución del/los lotes de producto test y del producto de referencia

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Medio de disolución** |  | | | | | **Fecha de análisis** | | | | | | |  | | | | | | | |
| **Nombre del producto test** |  | | | | | **Lote** | |  | | | **Vencimiento** | | | | | | | | |  |
| **Nombre del**  **producto referencia** |  | | | | | **Lote** | |  | | | **Vencimiento** | | | | | | | | |  |
| **Equipo de disolución** |  | | | | | **Fecha de calibración** | | | |  | **Aparato** | | | | |  | | **RPM** | |  |
| **Equipo de cuantificación** |  | | | | | **Fecha de calibración** | | | |  | **Método de cuantificación** | | | | |  | | | | |
| **Tiempo de muestreo** | **T1** | | | **T2** | | | | | **T3** | | | | | **T4** | | | **T5** | | | |
| 𝑿̅ | **DS** | **%CV** | 𝑿̅ | **DS** | | **%CV** | | 𝑿̅ | **DS** | | **%CV** | | 𝑿̅ | **DS** | **%CV** | 𝑿̅ | | **DS** | **%CV** |
| **Producto test** |  |  |  |  |  | |  | |  |  | |  | |  |  |  |  | |  |  |
| **Producto referencia** |  |  |  |  |  | |  | |  |  | |  | |  |  |  |  | |  |  |
| **Observaciones**  **por punto muestreado** |  |  |  |  |  | |  | |  |  | |  | |  |  |  |  | |  |  |
| **Observaciones finales** |  |  |  |  |  | |  | |  |  | |  | |  |  |  |  | |  |  |
| **Adjuntar perfiles de disolución comparativos del producto test y del producto referencia para cada lote** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

**Nota:**

1. **Los tiempos de muestreo dependerán de cada producto en estudio**
2. **Esta tabla resume resultados promedio, para todas las combinaciones posibles entre los lotes del producto test en estudio y el lote del producto referencia en los medios de disolución requeridos**

Resumen de los resultados del cálculo del factor de similitud (f2) en los diferentes medios, para cada lote del producto test vs el producto de referencia

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nombre del producto test** |  | **Lote** |  | **Vencimiento** |  |
| **Nombre del producto**  **referencia** |  | **Lote** |  | **Vencimiento** |  |
| **Lote del producto** | **Medio de disolución** | f2 | **Observaciones** | **Conclusión** | |
| **Muestra 1** | **pH 1,2** |  |  |  | |
| **pH 4,5** |  |  |  | |
| **pH 6,8** |  |  |  | |
| **Muestra 2** | **pH 1,2** |  |  |  | |
| **pH 4,5** |  |  |  | |
| **pH 6,8** |  |  |  | |
| **Muestra 3** | **pH 1,2** |  |  |  | |
| **pH 4,5** |  |  |  | |
| **pH 6,8** |  |  |  | |