|  |
| --- |
| **FORMATO I-02**  **Solicitud-Declaración Jurada** |
| **PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS PARA APLICAR A LA BIOEXENCIÓN BASADA EN EL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA (SCB)** |

**INSTRUCCIONES GENERALES**

* Revise todas las instrucciones antes de completar el formato de Solicitud-Declaración Jurada.
* Proporcione información detallada y precisa.
* Presentar **vía VUCE la solicitud**, adjuntando el formato de solicitud-declaración jurada para la **“Presentación de los estudios para aplicar a la bioexención basada en el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB)”** y los documentos anexos en los tramites de inscripciones, reinscripciones o cambios de importancia mayor (según corresponda).
* En caso no se pueda adjuntar los documentos por el tamaño de la información, presentarlo por mesa de parte de DIGEMID en medio magnético dirigida a la Dirección de Productos Farmacéuticos, la cual debe estar suscrita por el Director Técnico y Representante Legal.
* La documentación adjunta debe contener:

1. Una carpeta denominada FORMATO DE PRESENTACIÓN: Debe contener el Formato I-02 **“Presentación de los estudios para aplicar a la bioexención basada en el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB)”,** en Microsoft Word, llenando todos los ítems.
2. Una carpeta denominada DOCUMENTOS ANEXOS: Debe incluir la TABLA DE CONTENIDO (señalando en que folios se encuentran cada uno de los documentos adjuntos) y los anexos indicados en el Formato I-02.

* No modificar el formato, en caso no aplique alguno de los ítems, debe llene el espacio con la sigla N.A. (No Aplica).
* Toda información debe ser llenada digitalmente.
* Si tiene alguna pregunta sobre este procedimiento, comuníquese con el Grupo Trabajo de Intercambiabilidad por correo electrónico a [intercambiabilidad@minsa.gob.pe](mailto:intercambiabilidad@minsa.gob.pe) o llame al número (511) 631-4300.

|  |
| --- |
| 1. **INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA** |
| **MEDICAMENTO MULTIFUENTE** |
| * 1. **NOMBRE** **DEL PRODUCTO:**   *<Ingrese la información>*   * 1. **INGREDIENTE(S) FARMACÉUTICO(S) ACTIVO(S) – IFA(s) (de corresponder declarar la equivalencia en sal, hidratación, tipo de isomería, polimorfismo, etc.:**   *<Ingrese la información>*   * 1. **CANTIDAD DE IFA(s),** **(expresado en unidad de dosis o concentración)**   *<Ingrese la información>*   * 1. **FORMA FARMACÉUTICA**   *<Ingrese la información>*   * 1. **PRESENTACIÓN (blíster, folio, etc)**   *<Ingrese la información>*   * 1. **VÍA DE ADMINISTRACIÓN**   *<Ingrese la información>*   * 1. **NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO (SI LO TUVIERA)**   *<Ingrese la información>*   * 1. **NOMBRE O RAZÓN SOCIAL DEL SOLICITANTE:**   *<Ingrese la información>*   * 1. **CATEGORIA DEL ESTABLECIMIENTO (laboratorio o droguería):**   *<Ingrese la información>*   * 1. **DOMICILIO LEGAL DEL SOLICITANTE (CALLE/JIRÓN/AVENIDA; NÚMERO, INTERIOR; DISTRITO; PROVINCIA; DEPARTAMENTO)**   *<Ingrese la información>*   * 1. **CORREO ELECTRONICO** **y TELÉFONO DEL SOLICITANTE**   *<Ingrese la información>*   * 1. **NOMBRE DEL LABORATORIO FABRICANTE**   *<Ingrese la información>*   * 1. **DIRECCIÓN DEL LABORATORIO FABRICANTE (CALLE/JIRÓN/AVENIDA; NÚMERO, INTERIOR; DISTRITO; PROVINCIA; DEPARTAMENTO; PAÍS)**   *<Ingrese la información>*   * 1. **NOMBRE DEL LABORATORIO ACONDICIONANTE**   En caso de fabricación por etapas consignar la información correspondiente.  *<Ingrese la información>*   * 1. **DIRECCIÓN DEL LABORATORIO ACONDICIONANTE (CALLE/JIRÓN/AVENIDA; NÚMERO, INTERIOR; DISTRITO; PROVINCIA; DEPARTAMENTO; PAÍS)** en caso de fabricación por etapas consignar la información correspondiente   *<Ingrese la información>*   * 1. **NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL (LOS) LABORATORIO(S) U ORGANIZACIÓN (ES) DE INVESTIGACIÓN CONTRATADA(S) PARA LA REALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE SOLUBILIDAD, PERMEABILIDAD (EN CASO CORRESPONDA) Y EL ESTUDIO DE CINÉTICA DE DISOLUCIÓN COMPARATIVA BASADOS EN EL SCB.**   *<Ingrese la información>* |
| **PRODUCTO DE REFERENCIA O COMPARADOR** |
| * 1. **NOMBRE** **DEL PRODUCTO:**   *<Ingrese la información>*   * 1. **INGREDIENTE(S) FARMACÉUTICO(S) ACTIVO(S) – IFA(s) (de corresponder declarar la equivalencia en sal, hidratación, tipo de isomería, polimorfismo, etc.:**   *<Ingrese la información>*   * 1. **CANTIDAD DE IFA (expresado en unidad de dosis o concentración):**   *<Ingrese la información>*   * 1. **FORMA FARMACÉUTICA**   *<Ingrese la información>*   * 1. **VÍA DE ADMINISTRACIÓN**   *<Ingrese la información>*   * 1. **PRESENTACIÓN** (blíster, folio, etc)   *<Ingrese la información>*   * 1. **NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO (SI LO TUVIERA):**   *<Ingrese la información>*   * 1. **NOMBRE O RAZON SOCIAL DEL TITULAR - PAÍS**   *<Ingrese la información>*   * 1. **NOMBRE DEL LABORATORIO FABRICANTE**   *<Ingrese la información>*   * 1. **DIRECCIÓN DEL LABORATORIO FABRICANTE (CALLE/JIRÓN/AVENIDA; NÚMERO, INTERIOR; DISTRITO; PROVINCIA; DEPARTAMENTO; PAÍS)**   *<Ingrese la información>*   * 1. **NOMBRE DEL LABORATORIO ACONDICIONANTE**   En caso de fabricación por etapas consignar la información correspondiente.  *<Ingrese la información>*   * 1. **DIRECCIÓN DEL LABORATORIO ACONDICIONANTE (CALLE/JIRÓN/AVENIDA; NÚMERO, INTERIOR; DISTRITO; PROVINCIA; DEPARTAMENTO; PAÍS)**   *<Ingrese la información>* |

|  |
| --- |
| 1. **JUSTIFICACIÓN PARA LA BIOEXENCION POR EL SCB** |
| **2.1** **Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)**  Confirme que el medicamento multifuente contiene el mismo IFA (indicar la sal, éter, éster, grado de hidratación, entre otros, según corresponda) que el producto de referencia o comparador)  *<Ingrese la información>*  **2.2 Índice Terapéutico del IFA**  Adjunte información del producto de referencia o comparador que respalde que no corresponde a un medicamento de estrecho margen terapéutico (ficha técnica, información bibliográfica, entre otros) para todas las indicaciones autorizadas  *<Ingrese la información>*  **2.3** **Propiedades farmacocinética del IFA**  Adjunte información (ficha técnica, información bibliográfica, entre otros) que respalde las propiedades farmacocinéticas (farmacocinética lineal o motivo en caso de la farmacocinética no lineal)  *<Ingrese la información>*  **2.4 Forma Farmacéutica**  Confirmar si:   * La forma farmacéutica corresponde a un medicamento de liberación inmediata de acción sistemática,   *<Ingrese la información>*   * La dosificación se limita a la administración oral   *<Ingrese la información>*   * La administración sin agua no está incluida en la posología propuesta   *<Ingrese la información>* |

|  |
| --- |
| 1. **SOLUBILIDAD** |
| 3.1 Dosis terapéutica máxima del IFA  Adjunte una copia de la ficha técnica del producto de referencia para sustentar la única dosis máxima que se puede tomar en una sola administración (Ejemplo, dos tabletas juntas)  *<Ingrese la información>*  3.2 Estabilidad del medicamento en el rango de pH fisiológico  Señale la estabilidad del IFA en el rango de pH 1,2 a 6,8 en el tracto gastrointestinal  Explique la capacidad del método analítico para distinguir el IFA de los productos de degradación  *<Ingrese la información>*  3.3 Método de determinación de la solubilidad  Describe el método y sus condiciones (ejemplo: método del matraz agitado a 37+/-1 °C)  *<Ingrese la información>*  Adjunte el protocolo del estudio de solubilidad (indique el número de anexo)  *<Ingrese la información>*  3.4 Fecha del estudio de solubilidad  Indique las fechas del: protocolo, estudio e informe  *<Ingrese la información>*  3.5 Validación del método analítico  Indique un resumen de los resultados  *<Ingrese la información>*  Adjunte la validación del método analítico (indique el número de anexo)  *<Ingrese la información>*  3.6 Resultados  Adjunte el informe del estudio de solubilidad (indique el número de anexo)  *<Ingrese la información>*  Complete la siguiente tabla para los valores de pH necesario (1,2; 4,5; y 6,8). Agregue tantas filas como sea necesario para crear el perfil del pH   |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | pH teórico | pH observado | pH ajustado | Concentración individual en valores de saturación (Cs) | Cs (media y CV( %)) | Cantidad que se puede disolver en 250 ml | | pH 1,2 | Experimento 1  Experimento 2  Experimento 3 | Experimento 1  Experimento 2  Experimento 3 | Experimento 1  Experimento 2  Experimento 3 |  |  | | pH intermedios | Experimento 1  Experimento 2  Experimento 3 | Experimento 1  Experimento 2  Experimento 3 | Experimento 1  Experimento 2  Experimento 3 |  |  | | pH 4,5 | Experimento 1  Experimento 2  Experimento 3 | Experimento 1  Experimento 2  Experimento 3 | Experimento 1  Experimento 2  Experimento 3 |  |  | | pH intermedios | Experimento 1  Experimento 2  Experimento 3 | Experimento 1  Experimento 2  Experimento 3 | Experimento 1  Experimento 2  Experimento 3 |  |  | | pH 6,8 | Experimento 1  Experimento 2  Experimento 3 | Experimento 1  Experimento 2  Experimento 3 | Experimento 1  Experimento 2  Experimento 3 |  |  | | Otros valores de pH intermedios (ej. pKa , pKa-1, pKa+1) | Experimento 1  Experimento 2  Experimento 3 | Experimento 1  Experimento 2  Experimento 3 | Experimento 1  Experimento 2  Experimento 3 |  |  | |

|  |
| --- |
| 1. **ABSORCIÓN / PERMEABILIDAD** |
| Adjunte la información científica que respalde la absorción/permeabilidad del IFA de acuerdo a lo señalado en guías internacionales tales como OMS.   * Estudio de balance de masa humana (resumen de los resultados de los estudios encontrados)   *<Ingrese la información>*   * Estudio de biodisponibilidad absoluta humana (resumen de los resultados de los estudios encontrados)   *<Ingrese la información>*   * Permeabilidad in vitro (resumen de los resultados de los estudios encontrados)   *<Ingrese la información>*   * Otros estudios (resumen de los resultados encontrados en la literatura sobre modelos animales de perfusión intestinal in vivo o in situ)   *<Ingrese la información>* |

|  |
| --- |
| 1. **MEDICAMENTO MULTIFUENTE** |
| * 1. **COMPOSICIÓN DE LA FORMULACIÓN PARA COMERCIALIZACIÓN Y LA UTILIZADA PARA ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN COMPARATIVO**   + Precise la fórmula cuali-cuantitativa *<* *Indique número de Anexo >*   + Adjuntar el certificado de análisis *<* *Indique número de Anexo >*   + Indique la composición de producto que incluya la cantidad de IFA y excipientes usando la tabla de abajo   + Para formas farmacéuticas sólidas orales, la tabla debe contener los ingredientes del núcleo de la tableta o el contenido de la cápsula. En caso el producto tenga recubrimiento también se debe incluir la composición o si el producto está contenido en una capsula incluir su composición.   + Los lotes utilizados en el estudio deben ser al menos de escala piloto (10% del lote a escala industrial 100,000 cápsulas o tabletas, lo que sea mayor) y el método de fabricación debe ser el mismo que para la escala industrial.  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | | **Información de los lotes utilizados para los estudios de disolución comparativa** | | | | | | Nombre, IFA, cantidad del IFA(s) y forma farmacéutica |  | | | | | Número de lote |  | | | | | Tipo y tamaño del lote (número de unidades) |  | | | | | Número de unidades utilizadas en el estudio |  | | | | | Fecha de fabricación |  | | | | | Fecha de Vencimiento |  | | | | | Comentarios (si los hay) | | | | | | Comparación de la composición de la unidad de dosis y de lotes del producto terminado | | | | | | Ingredientes | Unidad de dosis (mg) | Unidad de dosis (%) | Biolote (kg) | Biolote (%) | |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  | | Composición del recubrimiento o cápsula |  |  |  |  | |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  | |

|  |
| --- |
| 1. **PRODUCTO DE REFERENCIA** |
| * 1. **PRODUCTO DE REFERENCIA**   Adjunte los siguientes documentos:   * Copia de la Ficha técnica del producto, según lo autorizado en el país de compra, y traducción al español, si corresponde.*<Indique número de Anexo>* * Foto del Rotulado mediato del producto de referencia (nombre del producto, cantidad de IFA, forma farmacéutica, nombre y dirección del fabricante y titular de la autorización de comercialización, el número de lote y la fecha de vencimiento deben estar claramente visibles).*< Indique número de Anexo >*. * Certificado de análisis (identificación, contenido, disolución, uniformidad de contenido, entre otros ensayos relevantes). *Indique número de Anexo*   1. **INFORMACIÓN CUALITATIVA (Y CUANTITATIVA, SI ESTÁ DISPONIBLE) SOBRE LA COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO DE REFERENCIA**   Indique la composición del producto de referencia en base a la información disponible   |  |  |  | | --- | --- | --- | | **Información del producto de referencia utilizado en los estudios de disolución.** | | | | Nombre, IFA(s), cantidad del IFA(s) y forma farmacéutica |  | | | Nombre y país del titular |  | | | Nombre y país del fabricante |  | | | Número de Lote |  | | | Fecha de Vencimiento |  | | | Número de unidades utilizadas en el estudio |  | | | Comentarios (si los hay) | | | | Ingredientes | Unidad de Dosis (mg) | Unidad de Dosis (%) | |  |  |  | |  |  |  | |  |  |  | |  |  |  |  * 1. **ADQUISICIÓN DEL PRODUCTO DE REFERENCIA**   Adjunte los siguientes documentos:   * Una copia de la factura del distribuidor o empresa a la que se le compró el producto de referencia. La dirección del distribuidor o empresa debe ser claramente visible en la factura. *<Indique número de Anexo>* * Documentación que verifique el método de envío y las condiciones de almacenamiento del producto de referencia desde el momento de la compra hasta el inicio del estudio.*<Indique número de Anexo>* |

|  |
| --- |
| 1. **COMPARACIÓN DE LAS FORMULACIONES DEL MEDICAMENTO MULTIFUENTE Y DE REFERENCIA.** |
| * 1. **IDENTIFIQUE LOS EXCIPIENTES PRESENTES EN CUALQUIERA DE LOS PRODUCTOS QUE SE CONOZCA QUE IMPACTAN EN LOS PROCESOS DE ABSORCIÓN IN VIVO.**   Se debe incluir un resumen basado en la literatura del mecanismo por el cual se conoce que estos efectos ocurren.  Se debe presentar una justificación acerca de las cantidades utilizadas de los excipientes críticos en la formulación del medicamento multifuente.  *<Ingrese la información>*   * 1. **IDENTIFIQUE TODAS LAS DIFERENCIAS CUALITATIVAS (Y CUANTITATIVAS, SI ESTÁN DISPONIBLES) ENTRE LAS COMPOSICIONES DEL MEDICAMENTO MULTIFUENTE Y EL PRODUCTO DE REFERENCIA.**   En caso de identificar las diferencias cuali - cuantitativas, indicar los datos obtenidos y métodos utilizados para la determinación de la composición cuantitativa del producto de referencia.  *<Ingrese la información>*   * 1. **PROPORCIONE UN COMENTARIO DETALLADO SOBRE** **EL IMPACTO DE CUALQUIER DIFERENCIA ENTRE LAS FORMULACIONES DEL MEDICAMENTO MULTIFUENTE Y EL PRODUCTO DE REFERENCIA CON RESPECTO A LA LIBERACION DEL IFA Y LA ABSORCION IN VIVO**   *<Ingrese la información>* |

|  |
| --- |
| 1. **DISOLUCIÓN COMPARATIVA IN VITRO** |
| * 1. **DISOLUCIÓN COMPARATIVA IN VITRO**   La información con respecto a los estudios de disolución comparativa debe incluirse a continuación para proporcionar evidencia adecuada que respalde la solicitud de “Presentación de los estudios para aplicar a la bioexención basada en el SCB”.  Remitir los siguientes documentos como anexos al presente formato:   * El (los) protocolo (s) de estudio de disolución. *<Indique número de Anexo>* * El (los) reporte (s) del estudio de disolución.*<Indique número de Anexo>* * El reporte de validación del método analítico. *<Indique número de Anexo>*   Este reporte debe incluir los siguientes parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad.   * El 100% de los datos primarios generados deben ser remitidos en archivos digital tipo Excel (no escaneado, no instantáneas).   1. **FECHAS DEL ESTUDIO DE DISOLUCIÓN.**   Indique las fechas de:   * Protocolo de estudio, *<Ingrese la información>* * Realización del estudio *<Ingrese la información>* * Reporte del estudio.*<Ingrese la información>*   1. **RESUMEN DE LAS CONDICIONES Y EL MÉTODO DE DISOLUCIÓN DESCRITO EN EL (LOS) REPORTE (S) DEL ESTUDIO**      1. **Medios de disolución:** * Composición, *<Ingrese la información>* * Temperatura, *<Ingrese la información>* * Volumen *<Ingrese la información>* * Método de desgasificación *<Ingrese la información>*   + 1. **Tipo de aparato y velocidad (es) de agitación empleada**   *<Ingrese la información>*   * + 1. **Número de unidades empleadas (medicamento multifuente)**   *<Ingrese la información>*   * + 1. **Número de unidades empleadas (producto referencia)**   *<Ingrese la información>*   * + 1. **Recolección de muestras:** * Método de recolección, *<Ingrese la información>* * Tiempos de muestreo, *<Ingrese la información>* * Manejo de muestras, *<Ingrese la información>* * Tiempo y método de filtración *<Ingrese la información>* * Almacenamiento*<Ingrese la información>*   + 1. **Desviaciones del muestreo del** **protocolo**   *<Ingrese la información>*   * 1. **RESULTADOS DEL (LOS) ESTUDIO (S) DE DISOLUCIÓN.**   Proporcione los resultados individuales y promedios con % CV, resumen gráfico y cualquier cálculo utilizado para determinar la similitud de los perfiles para cada conjunto de condiciones experimentales**.**  *<Ingrese la información>*   * 1. **RESULTADOS Y ANALISIS ESTADISTICO**   Indicar el resultado y el análisis estadístico para determinar la similitud de los perfiles de disolución, criterios de aceptación, entre otros.  *<Ingrese la información>*   * 1. **CONCLUSIONES DE LOS ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN**   *<Ingrese la información>* |

Firma del Director Técnico Firma del Representante Legal