

**ESTUDIO PARA OPTAR A
BIOEXENCION EN BASE A
LA
PROPORCIONALIDAD DE
LA
DOSIS DE LOS
MEDICAMENTOS - LODUX
COMPRIMIDOS 100 mg
(CLOZAPINA)**

 DAVISLAB SERVICIO • CALIDAD • COMPROMISO	Código	BE-013-14-V1-RE
	Versión	01
	Reemplaza	Ninguna
	Fecha Vigencia	31/07/2014
REPORTE DE ESTUDIO CINÉTICO DE LIBERACIÓN - DISOLUCIÓN		Página 1 de 10

REPORTE DE ESTUDIO CINÉTICO DE LIBERACIÓN - DISOLUCIÓN	
PRODUCTO	Clozapina Comprimidos 100 mg
CLIENTE	Laboratorio Rider

Elaborado por: Carolina Jeria	Cargo: Analista Químico	Firma: 	Fecha: 31-07-2014
Revisado por: Tania Basaul	Cargo: Jefe Laboratorio	Firma: 	Fecha: 31-07-2014
Revisado por: Leonardo Lagos	Cargo: Jefe Proyectos	Firma: 	Fecha: 31-07-2014
Revisado por: Fabián Pavez.	Cargo: Director Técnico	Firma: 	Fecha: 31-07-2014
Aprobado por: Christian Torterolo P.	Cargo: Gerente de Calidad	Firma: 	Fecha: 31-07-2014

V° B° AUTORIZADOR	
-------------------	---

 DAVISLAB SERVICIO • CALIDAD • COMPROMISO	Código	BE-013-14-V1-RE
	Versión	01
	Reemplaza	Ninguna
	Fecha Vigencia	31/07/2014
REPORTE DE ESTUDIO CINÉTICO DE LIBERACIÓN - DISOLUCIÓN		Página 2 de 10

INDICE DE CONTENIDOS

1.- CONTROL DE CAMBIOS	3
2.- REACTIVOS ESTANDARES E INSTRUMENTOS A UTILIZAR	4
3.- IDENTIFICACION DE LAS MUESTRAS	5
4.- REGISTRO DE LOS TEST	5
5.- RESULTADO DE LA EJECUCION DE LOS TEST DEL ESTUDIO DE CINETICA DE LIBERACION – DISOLUCION	7
6.- OBSERVACIONES Y RECOMENDACIONES	8
7.- INFORME FINAL DEL ESTUDIO CINETICO DE LIBERACION – DISOLUCION	9
8.- ANEXOS	10

V° B° AUTORIZADOR



 DAVISLAB SERVICIO • CALIDAD • COMPROMISO	Código	BE-013-14-V1-RE
	Versión	01
	Reemplaza	Ninguna
	Fecha Vigencia	31/07/2014
REPORTE DE ESTUDIO CINÉTICO DE LIBERACIÓN - DISOLUCIÓN		Página 4 de 10

2.- REACTIVOS ESTÁNDARES E INSTRUMENTOS A UTILIZAR

Nº	Descripción	Código	Nº Certificado Asociado
1	Ácido Acético	A-009/M23C67	792
2	Acetato de Sodio Trihidrato	S-004/AM0562867	721
3	Metanol	M-006/M31C11	842
4	Trietilamina	T-017/0000015153	649
5	Hidróxido de Sodio	S-026/ B0910098	723
6	Estándar secundario	STC-973-14	----
7	Columna Symmetry (C18) 4,6 x 150 mm,5um	COL-227	----
8	Equipo HPLC	HPLC-08	----
9	Equipo de Disolución Hanson	DAV-022	----
10	Balanza Analítica	DAV-038	----
11	Balanza granataria	DAV-269	----
12	Peachimetro	DAV-484	----
13	Milli Q	DAV-181	----
14	Sonicador	DAV-028	----

Vº Bº AUTORIZADOR



 DAVISLAB SERVICIO • CALIDAD • COMPROMISO	Código	BE-013-14-V1-RE
	Versión	01
	Reemplaza	Ninguna
REPORTE DE ESTUDIO CINÉTICO DE LIBERACIÓN - DISOLUCIÓN	Fecha Vigencia	31/07/2014
	Página 5 de 10	

3.- IDENTIFICACION DE LAS MUESTRAS

Anexo N°	Nombre Producto	Laboratorio	Lote	Vence
Producto Comparador	Clozapina Comprimidos 25 mg	Chiesi Farmaceutici S.p.A.	1300992B	02/2018
Lote muestra	Clozapina Comprimidos 100 mg	Chiesi Farmaceutici S.p.A.	1301038A	03/2018

4.- REGISTRO DE LOS TESTS

4.1.- Análisis cinético en un medio

Tabla de identificación de Anexo de Datos, en donde se identifica la planilla en la cual se recopila los datos brutos de los test realizados.

Anexo N°	Nombre del Test	Descripción del Anexo	Cantidad de páginas
1	Test 1: Análisis cinético en un medio	a) Cinética de Disolución en Buffer pH 4,5 .	2

Observaciones: En el lote del producto de prueba liberan sobre un 85% de la cantidad declarada del fármaco a los 15 min, por lo tanto es de liberación muy rápida.

V° B° AUTORIZADOR



 DAVISLAB SERVICIO • CALIDAD • COMPROMISO	Código	BE-013-14-V1-RE
	Versión	01
	Reemplaza	Ninguna
REPORTE DE ESTUDIO CINÉTICO DE LIBERACIÓN - DISOLUCIÓN	Fecha Vigencia	31/07/2014
	Página 6 de 10	

4.2.- Cálculo de Factor de Similitud (f_2):

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0,5} \cdot 100 \right\}$$

Cálculo de Factor de Similitud (f_2)		
Medio de Disolución	Muestra Lote 1	Muestra Lote Patrón
Buffer	No aplica	

Observaciones: El Cálculo de f_2 no aplica debido a que todas las cinéticas de liberación son de tipo muy rápida.

Vº Bº AUTORIZADOR	
-------------------	---

 DAVISLAB SERVICIO • CALIDAD • COMPROMISO	Código	BE-013-14-V1-RE
	Versión	01
	Reemplaza	Ninguna
REPORTE DE ESTUDIO CINÉTICO DE LIBERACIÓN - DISOLUCIÓN	Fecha Vigencia	31/07/2014
	Página 7 de 10	

5.- RESULTADO DE LA EJECUCIÓN DE LOS TEST DEL ESTUDIO DE CINÉTICA DE LIBERACIÓN - DISOLUCIÓN:

5.1.- Check List

En la siguiente tabla se resumen los tests efectuados, indicando el resultado esperado, el resultado obtenido y si cumple o no cumple, además de la identificación del responsable de la ejecución del test:

Test N°	Detalle		Resultado esperado	Resultado obtenido	Cumple		Responsable
				%RSD 5 min	Si	No	
1	Buffer	Producto Comparador Biolote	RSD < 20% para los promedios de fármaco liberado en los 10 primeros minutos del estudio cinético.	8	☒	☐	Carolina Jeria
		Clozapina 100 mg		5	☒	☐	

Test N°	Detalle		Resultado esperado	Resultado obtenido			Cumple		Responsable
				% RSD 15 min	% RSD 30 min	% RSD 45 min	Si	No	
1	Buffer	Producto Comparador Biolote	RSD < 10% para los promedios de fármaco liberado después de los 10 minutos del estudio cinético.	1	2	2	☒	☐	Carolina Jeria
		Clozapina 100 mg		3	3	2	☒	☐	
2	Buffer	Producto Comparador Biolote	Todos los $f_2 \leq 50$ (entre 50 y 100)	No Aplica			☐	☐	Carolina Jeria
		Clozapina 100 mg							

Vº Bº AUTORIZADOR



 DAVISLAB SERVICIO • CALIDAD • COMPROMISO	Código	BE-013-14-V1-RE
	Versión	01
	Reemplaza	Ninguna
REPORTE DE ESTUDIO CINÉTICO DE LIBERACIÓN - DISOLUCIÓN	Fecha Vigencia	31/07/2014
	Página 8 de 10	

5.2.- DESVIACIONES AL PROTOCOLO

Ninguna

6.- OBSERVACIONES Y RECOMENDACIONES

Ninguna

V° B° AUTORIZADOR	
-------------------	---

 DAVISLAB SERVICIO • CALIDAD • COMPROMISO	Código	BE-013-14-V1-RE
	Versión	01
	Reemplaza	Ninguna
REPORTE DE ESTUDIO CINÉTICO DE LIBERACIÓN - DISOLUCIÓN	Fecha Vigencia	31/07/2014
	Página 9 de 10	

7.- INFORME FINAL DEL ESTUDIO CINÉTICO DE LIBERACIÓN - DISOLUCIÓN

INFORME FINAL DEL ESTUDIO CINÉTICO DE LIBERACIÓN - DISOLUCIÓN		
Comentarios y Discusión:		
Según los datos obtenidos en el presente estudio, se puede observar que el lote del producto prueba libera sobre un 85% de la cantidad declarada del fármaco a los 15 min en el medio de disolución, por lo tanto, no es necesario realizar la comparación de los perfiles mediante el cálculo del factor de similitud (f_2), considerándose como un producto farmacéutico de muy rápida liberación-disolución.		
Conclusiones:		
Según la comparación del lote del producto en estudio versus el innovador establecido por la autoridad sanitaria, la forma farmacéutica Clozapina Comprimidos 100 mg se encuentra dentro de los criterios de aceptación establecidos en el protocolo de este estudio, por lo tanto, puede optar a bioexención de estudios de bioequivalencia <i>in vivo</i>.		
La Firma del presente documento implica la completa revisión del documento y la de todos los datos que soportan los Test.		
RESULTADO: ☒ Cumple ☐ No Cumple		
Realizado por: <i>Carolina Jeria G.</i> Cargo: <i>Analista Químico</i>	<i>Carolina Jeria G.</i> Analista Químico	Fecha: <i>31/07/2014</i>
Revisado por: <i>Leonardo Lagos</i> Cargo: <i>Jefe de Proyectos</i>	<i>Leonardo Lagos</i> Jefe Proyectos	Fecha: <i>31-07-2014</i>
Revisado por: Cargo:	<i>Fabian Pavez</i> Director técnico	Fecha: <i>31-07-2014</i>
Aprobado por: <i>Christian Torero P.</i> Cargo: <i>Gerente Calidad</i>	<i>Christian Torero P.</i> Gerente de Calidad	Fecha: <i>31-07-2014</i>

Vº Bº AUTORIZADOR

 DAVISLAB SERVICIO • CALIDAD • COMPROMISO	Código	BE-013-14-V1-RE
	Versión	01
	Reemplaza	Ninguna
	Fecha Vigencia	31/07/2014
REPORTE DE ESTUDIO CINÉTICO DE LIBERACIÓN - DISOLUCIÓN		Página 10 de 10

8.- ANEXOS

En esta sección se incluyen todos los documentos que se obtuvieron derivados del Estudio Cinético de Liberación - Disolución.

Anexo N°	Descripción del Anexo	Test de Referencia	Cantidad de páginas
1	Cinética de Disolución Medio Buffer pH 4,5	Test 1: Análisis cinético en un medio	2
2	Planilla Cálculo de Cinética de Disolución	Test 1: Análisis cinético en un medio	8
3	Reporte Equipo HPLC Medio Buffer pH 4,5	Test 1: Análisis cinético en un medio	300

V° B° AUTORIZADOR



 DAVISLAB SERVICIOS EXTERNOS DE CONTROL DE CALIDAD		REPORTE DE ESTUDIO CINÉTICO DE LIBERACIÓN - DISOLUCIÓN	
Servicios Externos de Control de Calidad		N° de Anexo	1
Test 1: Análisis Cinético a) Cinética de Disolución medio Buffer pH 4,5		Página 1 de 2	

a.1) Muestra Lote 1:

Nombre Producto	Laboratorio	Lote	Vence
Clozapina Comprimidos 100 mg	Rider	1301038A	03/2018

Tiempo (min)	% Vaso 1	% Vaso 2	% Vaso 3	% Vaso 4	% Vaso 5	% Vaso 6	% Vaso 7	% Vaso 8	% Vaso 9	% Vaso 10	% Vaso 11	% Vaso 12	% Promedio	CV (n = 12)
5	66	69	64	65	60	62	98	65	68	63	63	61	64	5
15	83	88	87	82	88	79	84	83	84	86	87	84	85	3
30	90	95	93	91	96	88	92	90	91	95	95	93	92	3
45	94	98	97	95	99	92	97	95	97	98	98	96	96	2

Realizado por (Sigla):	C.S.	Fecha:	24-07-2014
Revisado por (Sigla):	LL	Fecha:	24-07-2014

 DAVISLAB SERVICIOS EXTERNOS DE CONTROL DE CALIDAD		REPORTE DE ESTUDIO CINÉTICO DE LIBERACIÓN - DISOLUCIÓN	
Test 1: Análisis Cinético a) Cinética de Disolución medio Buffer pH 4,5		Nº de Anexo	1
Página 2 de 2			

a.2) Producto Comparador:

Nombre Producto	Laboratorio	Lote	Vence
Clozapina Comprimidos 25 mg	Rider	1300992B	02/2018

Tiempo (min)	% Vaso 1	% Vaso 2	% Vaso 3	% Vaso 4	% Vaso 5	% Vaso 6	% Vaso 7	% Vaso 8	% Vaso 9	% Vaso 10	% Vaso 11	% Vaso 12	% Promedio	CV (n = 12)
5	84	92	79	92	87	86	97	81	75	84	72	73	82	8
15	95	95	93	98	96	95	94	96	95	97	96	96	96	1
30	97	99	95	101	101	98	98	99	99	101	101	100	99	2
45	98	99	95	101	102	98	98	99	99	101	102	101	99	2

Realizado por (Sigla):	C.J.	Fecha:	24-07-2014
Revisado por (Sigla):	L.L.	Fecha:	24-07-2014

	BIOEQUIVALENCE STUDY REPORT OF CLOZAPINE 25 MG TABLETS FOLLOWING ADMINISTRATION OF A 12.5 MG DOSE (ONE HALF TABLET) UNDER FASTING CONDITIONS			
Final Report	Version No. 00 Date: 14 March 14	Study Code: ARL/13/405 Synthon Study Code: CT.CPN.12x5.13.001	Sponsor: Synthon BV, The Netherlands	Page 4 of 65

2 SYNOPSIS OF THE REPORT

Name of the Sponsor: Synthon BV, The Netherlands	Individual Study Table Referring to part of the	(For National Authority Use only)
Name of the Finished Product: Clozapine 25 mg Immediate release tablets	Dossier Volume:	
Name of Active Ingredient: Clozapine	Page:	

Title of Study:

A Randomized, Two Treatment, Two Period, Two Sequence, Single Dose, Crossover, Bioequivalence Study of Clozapine 25 mg tablets to Leponex 25 mg tablets following administration of one half tablet containing 12.5 mg clozapine in Healthy, Adult, Male Volunteers under Fasting Conditions

Investigators and other important participants in the study:

Dr. Vivekananda Murthi, Principal Investigator Dr. Suhas Khandave, Clinical Pharmacologist Dr. Rakhi Sahane, Co-Investigator Dr. Gurmeet Singh, Pathologist	Dr. Ashutosh Pudage, Analytical Investigator Ms. Trupti Deshmukh, Statistician Mr. Niranjana Kulkarni, Biostatistician Mr. Aashita Ajmera, Biostatistician Dr. Avdhoot Laud, Quality Assurance Head
--	---

Clinical, Clinical Laboratory and Statistical Facility:

Accutest Research Laboratories (I) Pvt. Ltd.,
 A-31, M.I.D.C, T.T.C. Industrial Area, Khairane,
 Navi Mumbai – 400 709, Maharashtra, INDIA.
 Tel: + 91 22 2778 0718/19/21,
 Fax: + 91 22 2778 0720

Statistical Facility

Opposite The Grand Bhagwati Hotel,
 Sarkhej-Gandhinagar Highway,
 Bodakdev, Ahmedabad 380059, INDIA.
 Tel.: +91 79 40231600
 Fax: +91 79 40029317

Analytical Facility:

Accutest Research Laboratories (I) Pvt. Ltd.,
 A-77, M.I.D.C, T.T.C. Industrial Area, Khairane, Navi Mumbai-400 709, Maharashtra, INDIA.
 Tel: + 91 22 2778 0718/19/21, Fax: + 91 22 2778 0720



**BIOEQUIVALENCE STUDY REPORT OF CLOZAPINE 25 MG TABLETS
FOLLOWING ADMINISTRATION OF A 12.5 MG DOSE (ONE HALF TABLET)
UNDER FASTING CONDITIONS**

Final Report	Version No. 00 Date: 14 March 14	Study Code: ARL/13/405 Synthon Study Code: CT.CPN.12x5.13.001	Sponsor: Synthon BV, The Netherlands	Page 5 of 65
---------------------	---	--	---	---------------------

Name of the Sponsor: Synthon BV, The Netherlands	Individual Study Table	(For National Authority
Name of the Finished Product: Clozapine 25 mg Immediate release tablets	Referring to part of the	Use only)
Name of Active Ingredient: Clozapine	Dossier	
	Volume:	
	Page:	

Emergency Facility:

Lakshadeep Hospital, Plot 1-B, Sector 9-A, Vashi, Navi Mumbai 400703, Maharashtra, INDIA.
Tel: +91 22 27664696

Publication (reference): None at the date of this report

Development Phase: Phase I, bioequivalence study

Study period:

Activity	:	Period I	Period II
Clinical Conduction	:	02 December 13 to 06 December 13	20 December 13 to 24 December 13
Dosing Date	:	03 December 13	21 December 13
Date of Post-study evaluation	:	24 December 13	
Date of last post study evaluation	:	13 January 14	
Date of Completion of Clinical Phase of the study	:	13 January 14	
Date of Completion of analysis	:	16 January 14	
Date of Completion of Report	:	14 March 14	



**BIOEQUIVALENCE STUDY REPORT OF CLOZAPINE 25 MG TABLETS
FOLLOWING ADMINISTRATION OF A 12.5 MG DOSE (ONE HALF TABLET)
UNDER FASTING CONDITIONS**

Final Report

Version No. 00
Date: 14 March 14

Study Code: ARL/13/405
Synthon Study Code:
CT.CPN.12x5.13.001

Sponsor: Synthon BV,
The Netherlands

Page 6 of 65

Name of the Sponsor:

Synthon BV, The Netherlands

Name of the Finished Product:

Clozapine 25 mg Immediate release
Tablets

Name of Active Ingredient:

Clozapine

Individual Study Table

Referring to part of the

Dossier

Volume:

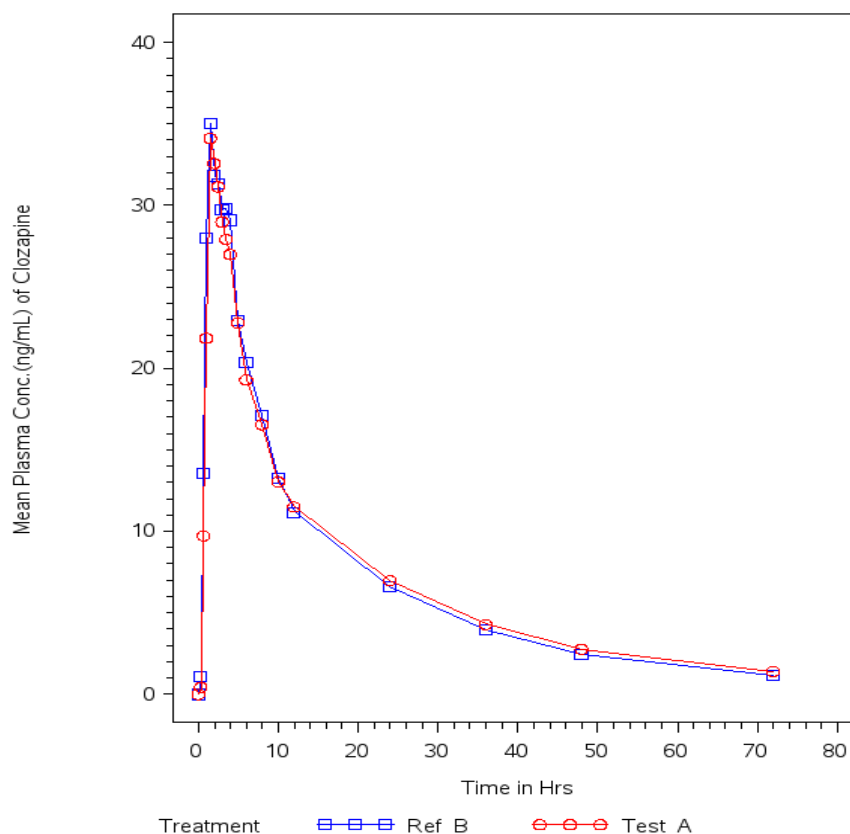
Page:

(For National Authority

Use only)

Clozapine Mean Concentration Time Profile

The SAS System, Version: 9.2
Accutest Research Laboratories (I) Pvt. Ltd.
Study code: ARL/13/405
Mean Plasma Concentration (ng/mL) of Clozapine Vs Time in Hrs





**BIOEQUIVALENCE STUDY REPORT OF CLOZAPINE 25 MG TABLETS
FOLLOWING ADMINISTRATION OF A 12.5 MG DOSE (ONE HALF TABLET)
UNDER FASTING CONDITIONS**

Final Report

Version No. 00
Date: 14 March 14

Study Code: ARL/13/405
Synthon Study Code:
CT.CPN.12x5.13.001

Sponsor: Synthon BV,
The Netherlands

Page 7 of 65

Name of the Sponsor:

Synthon BV, The Netherlands

Name of the Finished Product:

Clozapine 25 mg Immediate release
Tablets

Name of Active Ingredient:

Clozapine

Individual Study Table

Referring to part of the

Dossier

Volume:

Page:

(For National Authority

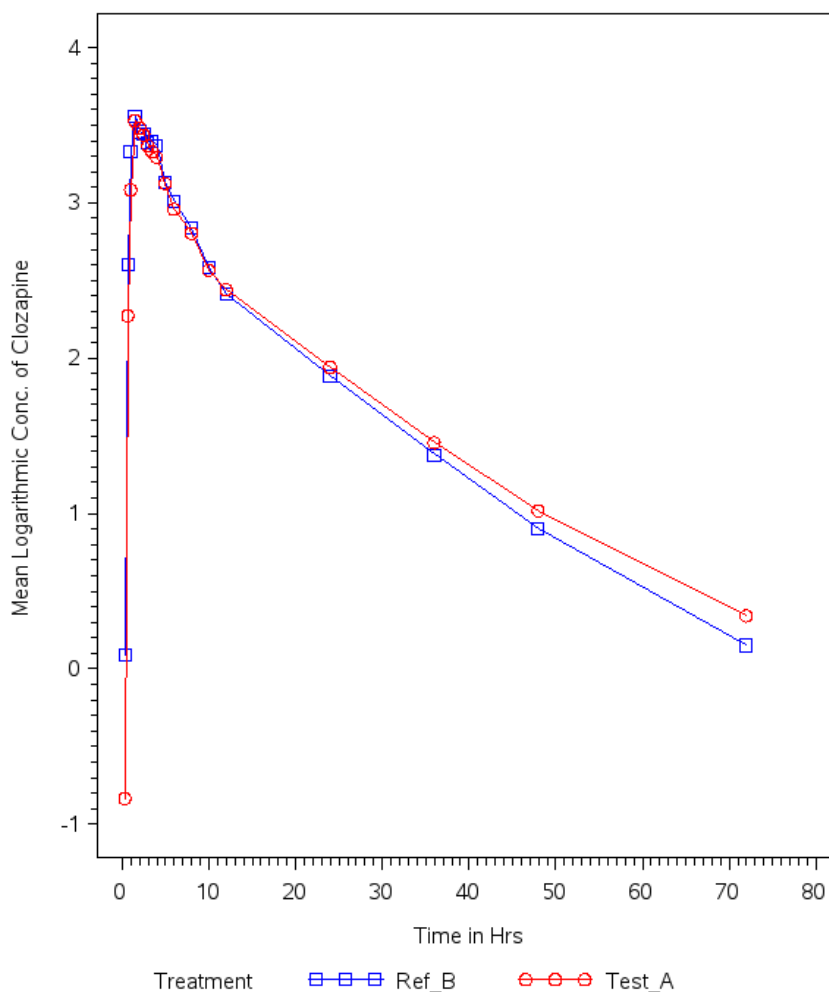
Use only)

Clozapine Mean Concentration Time Profile

-Ln-transformed:

The SAS System, Version: 9.2
Accutest Research Laboratories (I) Pvt. Ltd.
Study code: ARL/13/405'

Mean Logarithmic Concentration of Clozapine Vs Time in Hrs





**BIOEQUIVALENCE STUDY REPORT OF CLOZAPINE 25 MG TABLETS
FOLLOWING ADMINISTRATION OF A 12.5 MG DOSE (ONE HALF TABLET)
UNDER FASTING CONDITIONS**

Final Report

Version No. 00
Date: 14 March 14

Study Code: ARL/13/405
Synthon Study Code:
CT.CPN.12x5.13.001

Sponsor: Synthon BV,
The Netherlands

Page 8 of 65

Name of the Sponsor:

Synthon BV, The Netherlands

Individual Study Table

Referring to part of the

(For National Authority

Use only)

Name of the Finished Product:

Clozapine 25 mg Immediate release
Tablets

Dossier

Volume:

Name of Active Ingredient:

Clozapine

Page:

SAFETY RESULTS:

A total of twenty one (21) adverse events were reported during the clinical phase of the study of which thirteen (13) adverse events were expected and probably related to the study drug, seven (07) adverse events were unexpected and probably related to the study drug and one (01) adverse event was expected and unrelated to study drug. All adverse events were mild in severity and all were resolved. No serious adverse events were observed during the study periods.

CONCLUSION:

Bioequivalence between Test Product (A): Clozapine 25 mg Immediate release tablets manufactured by Synthon Hispania S.L., Spain with the Reference Product (B): LEPONEX[®] 25 mg Immediate release tablets distributed by Novartis Chile S.A., Rosario Norte 615, Piso 9 Las Condes, Santiago, Chile was demonstrated in this study.

Date of the report: 14 March 14