



## 2° La ANMAT y la Bioequivalencia

PARTE

La ANMAT realiza estudios de Bioequivalencia en productos similares de acuerdo a su riesgo sanitario y principios activos. También se establece qué formas farmacéuticas y cuáles principios activos no requerirían estudios de Bioequivalencia.

### FORMAS FARMACÉUTICAS QUE NO REQUIEREN ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

A partir de la Disposición N° 2814/02, sancionada el 18/06/02 sobre la base de normas internacionales, se mencionan las formas farmacéuticas de las especialidades medicinales que no requieren estudios de equivalencia. Éstas son las siguientes:

a) Especialidades medicinales que se administran por vía parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea o intratecal) como soluciones acuosas, que contengan idénticos principios activos, en las mismas concentraciones, y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones equivalentes. Se exceptúan los productos biológicos y/o biotecnológicos que, por sus especiales características, requieren un tratamiento particular.

b) Especialidades medicinales constituidas por soluciones para uso oral que contengan idénticos principios activos en la misma concentración.

c) Gases medicinales.

d) Especialidades medicinales constituidas por polvos o granulados para ser reconstituidos como solución, cuando la solución satisfaga los criterios a) y b).

e) Especialidades medicinales óticas u oftálmicas que contengan idénticos principios activos, en las mismas concentraciones, y esencialmente los mismos excipientes.

f) Especialidades medicinales de aplicación tópica, dérmica o mucosa sin efecto terapéutico sistémico, que contengan idénticos principios activos, en las mismas concentraciones, y esencialmente los mismos excipientes.

g) Especialidades medicinales inhalables o aerosoles nasales en soluciones acuosas, que contengan idénticos principios activos en las mismas concentraciones por unidad de dosis de administración.

h) Especialidades medicinales de administración oral, cuyos principios activos no necesiten ser absorbidos para ejercer su acción terapéutica.

El 8 de agosto de 2002, se dictó la Disposición ANMAT N° 3598/02, por la cual se estableció que los investigadores principales de los centros de biodisponibilidad/bioequivalencia deben presentar una declaración jurada. En dicho acto administrativo también constan los aspectos que deben contemplar dichos centros. El 16 de septiembre de 2002, en tanto, se sancionó la Disposición ANMAT N° 4290/02, por la cual se fijaron los productos de referencia para los principios activos fenitoína, warfarina, etosuximida, quinidina, levodopa-carbidopa y levodopa-benserazida.

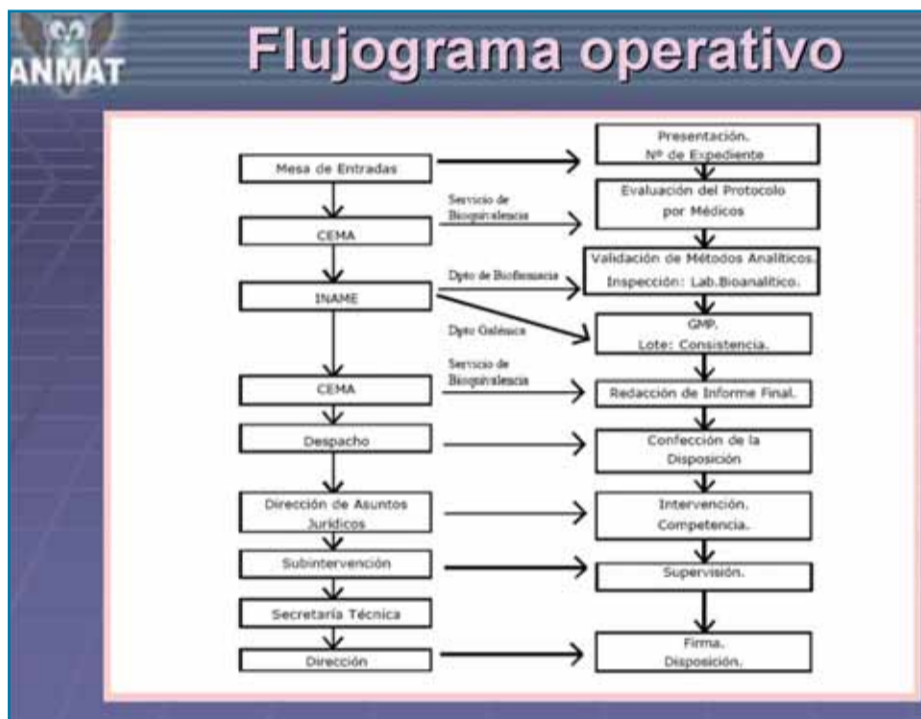
Posteriormente, la Disposición ANMAT 5318/02, del 7 de noviembre de 2002 estableció el producto de referencia para el principio activo fenitoína, en su forma de liberación simple.

Más adelante, el 13 de diciembre de 2002, la Disposición ANMAT N° 7062/02 estableció los productos de referencia para el principio activo teofilina.

En tanto, el día 7 de febrero de 2003 se derogó, por Resolución Ministerial N° 60/03, la Resolución Ministerial N° 189/00.

Por último, con fecha 14 de marzo de

Año	Evento	Disposición / Resolución
2002	Formas farmacéuticas exceptuadas	Disposición N° 2814
2002	Requisitos de Centros (DJ)	Disposición N° 3594
2002	Selección de productos comparadores	Disposición N° 4290
2002	Prod de ref para Fenitoína de liberac simple	Disposición N° 5318
2002	Productos de referencia para Teofilina	Disposición N° 5318
2003	Derogación de Res Minist N° 189/00	Res Minist N° 60
2003	Suspensión de la Res Minist N° 40/01	Res Minist N° 19



2003, la Resolución Secretarial N° 19/03 suspendió la vigencia de la Resolución Secretarial 40/01. Ver Cuadro 1.

### ¿TODOS LOS MEDICAMENTOS DEBEN SER SOMETIDOS A ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA?

La respuesta es, decididamente, NO. Internacionalmente se acepta que existen formas farmacéuticas que, por sus características, no requieren estudios de equivalencia.

Asimismo, en agosto de 2000, el Centro para la Evaluación de Medicamentos e Investigación (CDER), de la FDA, publicó el documento "Dispensa de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata", aplicable en general para modificaciones de productos ya registrados. Estas dispensas o excepciones se basan en la "Clasificación Biofarmacéutica", que estratifica a los principios activos en las siguientes cuatro categorías, de acuerdo a su solubilidad y permeabilidad (absorción):

Clase 1: alta solubilidad y alta permeabilidad.  
Clase 2: baja solubilidad y alta permeabilidad.  
Clase 3: alta solubilidad y baja permeabilidad.  
Clase 4: baja solubilidad y baja permeabilidad.

La demostración de bioequivalencia puede no ser necesaria para medicamentos que contienen principios activos comprendi-

dos en la Clase 1.

La implementación de un programa de biodisponibilidad/-bioequivalencia es un proceso gradual y progresivo, de acuerdo a las características de cada país.

La ANMAT ha comenzado a implementar el Programa de Bioequivalencia, de acuerdo a la realidad observada y a las recomendaciones internacionales.

Asimismo, es importante aclarar que la intención de estimular el desarrollo de estudios de bioequivalencia surgió como una forma de poder medir y, de ese modo, obtener datos concretos de las especialidades medicinales que se consideran similares o equivalentes farmacéuticas, en comparación con el producto innovador o referente. Aunque es cierto que el reemplazo o sustitución de unas por otras, podría suponerse a partir de su amplio uso clínico, sin embargo la medicina basada en evidencias requiere, como mínimo, mediciones de las distintas situaciones en estudio. Teniendo en cuenta que NO puede NI debe hacerse un ensayo clínico-terapéutico para comparar el innovador con cada nuevo producto a aprobar que contenga el mismo principio activo, se solicita para estos últimos la realización de estudios de bioequivalencia. De ello puede inferirse que, si la concentración plasmática alcanzada es la misma, los efectos terapéuticos también lo serán.

En países como la Argentina, con una gran cantidad de productos similares, deben realizarse gradualmente estos estudios en base a su riesgo sanitario. Pero debe quedar claro que esto no tiene nada que ver con una política de medicamentos genéricos: para ello, primero correspondería aprobar una ley que los contemple, ya que actualmente no están definidos en nuestra ley de medicamentos.

Con respecto a esta cuestión, la implementación de una política de medicamentos genéricos supone incorporar al registro un nuevo tipo de medicamentos que, según definiciones internacionales (OMS, FDA), sería aquel que, antes de ser aprobado requiera demostración de bioequivalencia.

### AUTORIZACIÓN DE UN ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA

Requisitos para solicitar un estudio de bioequivalencia:

1) Cumplimentación del formulario 1.01. (ECLIN) de la Disposición ANMAT N° 5330/97, o la que en su caso la reemplace o complemente.

2) Presentación del protocolo de investigación en sus aspectos generales (éticos y científicos), de acuerdo al Punto 3 del Capítulo VIII de la Disposición ANMAT N° 5330/97, o la que en su caso la reemplace o complemente. Éstos son:

a) Curriculum vitae del investigador principal y de los subinvestigadores.

b) Carta compromiso de los investigadores a participar en el estudio.

c) Aprobación del comité de ética independiente o institucional.

d) Aprobación del comité de docencia e investigación de la institución donde se realizará el estudio.

e) Declaración de Helsinki, última versión.

3) El Protocolo de investigación, en sus aspectos específicos de Biodisponibilidad / Bioequivalencia, deberá responder a lo establecido en el punto IV de la Disposición ANMAT N° 3185/99, o la que en su caso la reemplace o complemente, considerando:

- Generalidades.
- Información sobre los productos utilizados en el estudio, incluyendo datos biofarmacéuticos.
- Sujetos.
- Productos de referencia y en estudio (Fórmulas cuali-cuantitativas, N° de lote y Fecha de vencimiento).
- Métodos analíticos.
- Diseño experimental.
- Variables farmacocinéticas.
- Análisis estadístico.
- Criterios de equivalencia.
- Consistencia de lotes.

4) Presentación del certificado del producto a ser estudiado y n° de certificado del producto de referencia (si lo hubiere).

5) Presentación del prospecto (si lo hubiere) del producto test y del producto de referencia.

6) Presentación de la declaración jurada del investigador principal, de acuerdo a lo establecido en la Disposición ANMAT N° 3598/02, o la que en su caso la reemplace o complemente.