



NACIONAL



DISPOSICION 758/2009

**ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y
TECNOLOGIA MEDICA (ANMAT)**

Criterios de Bioexención de Estudios de Bioequivalencia para medicamentos sólidos orales de liberación inmediata.

Del 23/02/2009; Boletín Oficial 13/03/2009.

VISTO la [Disposición \(ANMAT\) N° 3185/99](#), el Informe de OMS 937/2006 (Anexo 8), y el Expediente N° 1-47-1110-749-08-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica, y;

CONSIDERANDO:

Que los estudios de bioequivalencia en humanos han sido aceptados en los últimos 25 años como un requisito sobre el cual se basan las agencias regulatorias de medicamentos para establecer la equivalencia terapéutica de los productos farmacéuticos multifuentes con respecto a un producto de referencia.

Que por [Disposición \(ANMAT\) N° 3185/99](#) se aprobaron recomendaciones para la realización de estudios de bioequivalencia entre medicamentos con riesgo sanitario significativo, y se estableció un cronograma de implementación gradual en consideración a los antecedentes internacionales en la materia, y los requerimientos in vivo e in vitro requeridos para los productos allí clasificados.

Que la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su Serie de Informes Técnicos N° 937 -Anexo 8- ha considerado al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), como una herramienta válida de clasificación de aquellos principios activos que solo requieren demostraciones de equivalencia in vitro exceptuándolos de estudios in vivo.

Que el SCB se basa en la solubilidad acuosa y la permeabilidad intestinal del principio activo y cuando estas dos propiedades, se combinan con la disolución del medicamento se obtienen los tres factores que determinan la velocidad y la cantidad de principio activo absorbido desde una forma farmacéutica oral de liberación inmediata, permitiendo establecer la inferencia de la Bioequivalencia.

Que dicha inferencia entre dos productos medicinales de acuerdo al SCB se basa en que: Si dos productos tienen el mismo perfil de disolución in vivo a lo largo del tránsito intestinal tendrán el mismo perfil de concentración / tiempo en la superficie de la membrana intestinal lo que implica que ambos productos tendrán una similar velocidad de absorción del principio activo y por lo tanto similar biodisponibilidad.

Que de acuerdo a los principios del SCB surgen dos conceptos aplicables a los productos farmacéuticos multifuentes: el de estudios de bioequivalencia in vitro y el de bioexenciones.

Que los estudios de bioequivalencia in vitro se refieren a aquellas pruebas de disolución in vitro que determinan la similaridad de los perfiles de disolución entre el producto multifuente y el producto comparador, mientras que el término bioexención se aplica en la práctica regulatoria cuando un producto farmacéutico se aprueba en base a evidencias de equivalencia que no involucran pruebas de bioequivalencia in vivo.

Que la introducción del SCB ha provocado un gran impacto en la práctica regulatoria al establecer las pautas para la demostración de la bioequivalencia entre medicamentos mediante ensayos de disolución in-vitro para las formas farmacéuticas sólidas orales de

liberación inmediata, limitando así los requerimientos de estudios in vivo.

Que las agencias de medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration) y de la Comunidad Económica Europea (European Medicines Agency) han adoptado los criterios del SCB y ambas coinciden en que la bioexención es justificada cuando las drogas tienen alta solubilidad y alta permeabilidad (Clase I), son de amplio margen terapéutico y el producto cumple con determinados criterios de disolución.

Que la OMS en el documento antedicho considera bioexceptuables a las drogas de Clase I y también extiende la bioexención a los productos medicinales que contengan drogas de Clase III (baja permeabilidad / alta solubilidad).

Que en nuestro país ya existen antecedentes de la aplicación de los criterios del SCB, así la [Disposición \(ANMAT\) N° 3311/01](#), considera bioexceptuables los productos medicinales conteniendo ciertas drogas antirretrovirales.

Que la demostración de la bioequivalencia mediante ensayos de disolución, permite reducir en forma considerable los tiempos y costos de la realización de estudios in vivo, reemplazar en algunos casos los estudios en humanos y agilizar la ejecución de las políticas sanitarias vigentes con la finalidad de poner al alcance de la población un número cada vez mayor de productos medicinales con equivalencia establecida.

Que la [Disposición \(ANMAT\) N° 3185/99](#) refiere a las recomendaciones técnicas para la realización de los estudios de bioequivalencia e incluye un cronograma de exigencias de estudios in vivo para drogas de estrecho margen terapéutico e incorpora además un listado de drogas confeccionado de acuerdo a la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS los cuales fueron caracterizados de acuerdo a su riesgo sanitario en alto, intermedio y bajo.

Que las drogas incluidas dentro de la categoría de riesgo intermedio y bajo poseen amplio rango terapéutico y un número importante de ellas pertenece a las Clases I y III por lo que los productos medicinales correspondientes pueden ser considerados bioexceptuables de acuerdo a lo recomendado en los documentos de la OMS.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha evaluado los principios activos denominados de Riesgo Intermedio y Bajo según la [Disposición N° 3185/99](#) sobre la base de los criterios del SCB, y ha efectuado la propuesta de los que deberían incluirse en la presente Normativa de Bioexención.

Que la Comisión Asesora Ad Honórem de la ANMAT en Temas de Bioequivalencia y Biodisponibilidad y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el [Decreto N° 1490/92](#) y [Decreto N° 253/08](#).

Por ello,

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica dispone

Artículo 1°.- Adóptanse los Criterios de Bioexención de Estudios de Bioequivalencia, basados en la Clasificación Biofarmacéutica para las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata, con alcance para algunos de los principios activos establecidos en la [Disposición \(ANMAT\) N° 3185/99](#) como de riesgo intermedio y los que en un futuro se vayan incorporando, así como las exigencias que se deberán cumplir para demostración de la Bioexención, los cuales figuran como Anexo I de la presente Disposición.

Art. 2°.- Establécese que los criterios adoptados en el artículo 1° serán de aplicación para todos los laboratorios poseedores de certificados de medicamentos conteniendo los principios activos de riesgo intermedio alcanzados por la presente normativa.

Art. 3°.- Será requisito previo para la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales de aquellos productos que contengan alguno de los principios activos a los que se hace referencia en el art. 1° de la presente (artículos 3°, 4° y 5° del [Decreto 150/92](#)), la realización de los estudios que sustenten la bioexención según los criterios y condiciones establecidos en la presente norma.

Art. 4°.- No se autorizará la comercialización, bajo cualquier modalidad, de aquellas

especialidades medicinales que contengan alguno de los principios activos a los que hace referencia el art. 1° de la presente Disposición y que a la fecha no se encuentren comercializadas, hasta tanto cumplan con la realización de los estudios de equivalencia, de conformidad con lo establecido con la presente Disposición.

Art. 5°.- La falta de demostración satisfactoria de los criterios de bioexención enunciados en el ANEXO I de la presente Disposición producirá la denegatoria del pedido de bioexención, para la formulación presentada.

Art. 6°.- Esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, dentro del plazo de ciento ochenta (180) días corridos, contados a partir del día siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial, dictará las normas complementarias mediante las cuales establecerá los lineamientos operativos para la aplicación efectiva de la presente Disposición.

Art. 7°.- La presente Disposición entrará en vigencia a partir del día siguiente del término del plazo establecido en el artículo anterior.

Art. 8°.- Regístrese. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Notifíquese a las Cámaras de Especialidades Medicinales (CILFA, CAEME, COOPERALA, CAPGEN, CAPEMVeL, SAFYBI), Confederación Médica de la República Argentina (COMBA) y la Confederación Farmacéutica Argentina (COFA) Cumplido, archívese PERMANENTE.

Ricardo Martínez.

ANEXO I

CRITERIOS DE BIOEXENCION DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA PARA MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES DE LIBERACION INMEDIATA.

I) BIOEXENCION BASADA EN LA CLASIFICACION BIOFARMACEUTICA.

En el marco de la Clasificación Biofarmacéutica de los principios activos y tomando como base las propiedades de disolución de la forma farmacéutica, las especialidades medicinales formuladas con drogas de Riesgo intermedio, podrán ser exceptuadas de la obligatoriedad de realizar estudios de bioequivalencia.

Para ser exceptuado de un estudio de bioequivalencia in vivo, un medicamento oral sólido de liberación inmediata deberá demostrar características de disolución muy rápida o rápida, dependiendo de las propiedades del principio activo en términos de la Clasificación Biofarmacéutica.

Los resultados de perfiles de Disolución deberán asimismo demostrar similaridad con los correspondientes al Producto Comparador de Referencia.

Los excipientes incluidos en la composición de la forma farmacéutica, deberán ser considerados conforme a lo indicado a continuación:

SISTEMA DE CLASIFICACION BIOFARMACEUTICA

Es un marco científico para clasificar principios activos sobre la base de su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. Cuando se combinan con la disolución del medicamento, el SCB toma en cuenta estos tres factores: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal que gobiernan la velocidad y la cantidad de absorción (exposición) de principio activo liberado desde una forma farmacéutica sólida oral de liberación inmediata

Clasificación de las drogas:

Clase I: Alta Solubilidad - Alta permeabilidad

Clase II: Baja Solubilidad - Alta permeabilidad.

Clase III: Alta Solubilidad - Baja permeabilidad

Clase IV: Baja Solubilidad - Baja permeabilidad

Definiciones:

Alta Solubilidad: La dosis más alta es soluble en un volumen ≤ 250 ml en el rango de pH 1.2-6.8 a 37° C.

Alta Permeabilidad: Más del 85% de la dosis oral administrada se absorbe en el intestino delgado.

Disolución Muy Rápida: Más del 85% de la cantidad declarada se disuelve dentro de los 15 min. en medio estándar a pH 1.2, 4.5 y 6.8 usando el aparato II a 75 rpm o alternativamente el aparato I a 100 rpm.

Disolución Rápida: Más del 85% de la cantidad declarada se disuelve dentro de los 30 min. en medio estándar a pH 1.2, 4.5 y 6.8 usando el aparato II a 75 rpm o alternativamente el aparato I a 100 rpm.

II) BIOEXENCION BASADA EN FORMULACIONES PROPORCIONALMENTE SIMILARES.

Cuando la dosis más alta de un producto multifuente hubiere demostrado equivalencia in vivo o in vitro con el producto comparador de referencia según se estableció en las normativas de Bioequivalencia precedentes, o en la presente Normativa, los productos de menor dosis no requerirán estudios comparativos con el producto comparador de referencia, si cumplen con las siguientes condiciones:

- 1) La composición de las distintas dosis es proporcionalmente similar al producto originalmente bioexceptuado.
- 2) Los perfiles de disolución demuestren ser similares entre las distintas dosis. Dos formulaciones se consideran proporcionalmente similares si:
 - a) Todos los ingredientes activos e inactivos de dos dosis distintas, están en la misma proporción.
 - b) Todos los ingredientes inactivos de dos dosis distintas son los mismos y se encuentran en la misma cantidad y el peso de la forma farmacéutica total es casi el mismo.

III) DROGAS DE RIESGO INTERMEDIO.

Propranolol Salbutamol

Tamozifeno Amitriptilina

Diazepan Atenolol

Etambutol

Hidralazina Flucitosina

Metildopa Clormiprámina

Biperideno Quinina bisulfato

IV) SELECCION DE LOS PRODUCTOS COMPARADORES DE REFERENCIA:

La Autoridad Sanitaria tomará como base para la selección del Producto de Referencia alguno de los siguientes criterios:

Producto Innovador (definido en la Disposición ANMAT N° 3185/99) comercializado en el país de origen (país perteneciente al Anexo I del Decreto 150/92) y que se comercialice localmente.

Producto Comparador para estudios de equivalencia incluido en el listado técnico de la WHO, N° 902, año 2002 y posteriores y que se comercialice en el país.

En caso de no contarse con productos que cumplimenten alguno de los puntos mencionados la autoridad sanitaria determinará en cada caso.

V) EXCIPIENTES:

Se deberá establecer la adecuabilidad de los excipientes aportando documentación correspondiente a cualquiera de las siguientes alternativas:

- 1- El/los excipiente/s están presentes en cantidades similares en el Producto Comparador de Referencia.
- 2- El /los excipientes están presentes en cantidades similares en productos que contiene el mismo principio activo y poseen autorización de comercialización en países miembros de ICH.
- 3 - El /los excipientes están presentes en el producto en cantidades normalmente empleadas para esa forma farmacéutica, para documentar lo cual puede consultarse los "sites":

www.fda.gov/cder/iig/iigfaqWEB.htm

www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm

VI) EXIGENCIAS DE COMPORTAMIENTO DE DISOLUCION PARA LA BIOEXENCION DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS.

Drogas de Clase I

a) Presentan rápida disolución (85% de la cantidad declarada de droga se disuelve en 30 min. o menos) y el perfil de disolución del producto multifuente es similar al Producto Comparador de Referencia ($f_2 > 50$) en los tres medios: pH: 1.2, 4.5 y 6.8 utilizando Aparato I a 100 rpm o Aparato II a 75 rpm.

b) Tanto el producto multifuente como el Producto Comparador de Referencia presentan muy rápida disolución (85% de la cantidad de declarada de droga se disuelve en 15 min. o menos) en los tres medios antes mencionados. En este caso, no es necesaria la determinación de los perfiles de disolución.

Drogas de Clase III

a) Tanto el Producto Comparador de Referencia como el producto multifuente presentan muy rápida disolución (85% o más de la cantidad declarada de droga se disuelve en 15 min. o menos) a pH 1.2, 4.5 y 6.8 utilizando Aparato I a 100 rpm o Aparato II a 75 rpm.

3) Condiciones operativas para la obtención de Perfiles de Disolución comparativos.

Las pruebas de disolución se realizarán en Aparato I a 100 rpm o Aparato II a 75 rpm (Farmacopea Argentina, 7° Ed. Vol.1) usando 900 ml o menos de los siguientes medios de disolución: solución HCl pH 1.2, buffer acetato pH 4.5 y buffer fosfato pH 6.8 o fluido intestinal simulado sin enzimas, a 37° C.

El Aparato I (canastilla) se prefiere en general para cápsulas y productos que floten, y el Aparato II (paletas) se prefiere en general para comprimidos.

Para cápsulas de gelatina puede ser usado fluido gástrico simulado con enzimas. Deberá ser evaluado un mínimo de 12 unidades del producto.

Los intervalos de toma de muestra deberán ser suficientes como para poder caracterizar completamente el perfil de disolución, por ej.: 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos). La comparación de los perfiles de disolución entre productos se determina mediante el Factor de similitud (f_2). Un valor f_2 de 50 o mayor (50-100) asegura similitud o equivalencia entre las dos curvas.

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [R(t) - T(t)]^2}{n}}} \right]$$

Donde R y T corresponden al porcentaje acumulado de droga disuelta del Producto Comparador de Referencia (R) y del producto en estudio (T) respectivamente a cada intervalo de tiempo n: Número de tomas de muestra durante el ensayo de disolución. Para su cálculo deben cumplirse las siguientes condiciones: Se dispone como mínimo de tres tiempos de muestreo, el coeficiente de variación debe ser inferior al 20% en los primeros tiempos e inferior al 10% en los últimos tiempos, los tiempos de toma de muestra deben ser los mismos para ambas formulaciones. Un solo tiempo de muestreo es suficiente luego de que el producto comparador alcanzó el 85% de disolución. Cuando el 85% de la concentración declarada del producto se disuelve en 15 min. usando los tres medios recomendados, no es necesario realizar la comparación f_2 .