



NACIONAL



**DISPOSICIÓN 5068/2019**

**ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y  
TECNOLOGÍA MÉDICA (A.N.M.A.T.)**

Guía para la Solicitud de Bioexención de ingredientes farmacéuticos activos (IFA) con requerimiento de demostración de bioequivalencia.

Del: 21/06/2019; Boletín Oficial 25/06/2019.

VISTO la Ley N° [16.463](#), los Decretos Nros. [9763](#) del 21 de diciembre de 1964, [150](#) del 20 de enero de 1992 (t.o. 1993), los Decretos Nros. [434](#) del 1 de marzo de 2016, [1063](#) del 4 de octubre de 2016 y [891](#) del 1 de noviembre de 2017, la Resolución 90-E del 19 de septiembre de 2017 del ex MINISTERIO DE MODERNIZACIÓN DE LA NACIÓN, las Disposiciones ANMAT Nros. [3185](#) del 25 de junio de 1999, [5040](#) del 6 de septiembre de 2006, [556](#) del 5 de febrero de 2009, [758](#) del 23 de febrero de 2009, [1263](#) del 1 de marzo de 2012, [4132](#) del 18 de julio de 2012, [4326](#) del 26 de julio de 2012, [1918](#) del 11 de abril de 2013, [2434](#) del 24 de abril de 2013, [6766](#) del 29 de junio de 2016, [9222](#) del 3 de agosto de 2017, [8398](#) del 17 de agosto de 2018, [271](#) del 10 de enero de 2019, [3602](#) del 13 de abril de 2018 y su rectificatoria [3827](#) del 19 de abril de 2018, el Informe Técnico de la Organización Mundial de la Salud (OMS) N° 937/2006 -Anexo 8- y el Expediente EX-2019-56447016-APN-ANMAT#MSYDS 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 las recomendaciones técnicas para la realización de estudios de equivalencia contenidas en el documento denominado: “Cronograma para exigencia de estudios de equivalencia entre medicamentos de riesgo sanitario significativo”, y mediante disposiciones posteriores, esta Administración Nacional ha ido incorporando ingredientes farmacéuticos activos a la obligatoriedad de demostración de bioequivalencia.

Que la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su Serie de Informes Técnicos N° 937/2006 -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 ingrediente farmacéutico activo; cuando estas dos propiedades se combinan con la disolución del medicamento se obtienen los tres factores que determinan la velocidad y la cantidad de ingrediente farmacéutico activo absorbido desde una forma farmacéutica oral de liberación inmediata, permitiendo establecer la inferencia de la Bioequivalencia.

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

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, FDA) y de la Comunidad Económica Europea (European Medicines Agency, EMA) 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 antes mencionado considera exceptuables de la demostración de equivalencia in vivo 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), criterio también adoptado por la EMA.

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 es de interés nacional promover la adopción de lineamientos técnicos para mantener el nivel de fiscalización dentro de los parámetros internacionales.

Que en la Disposición ANMAT N° [758/09](#) se establecieron los requisitos necesarios para reemplazar los estudios de bioequivalencia in vivo por estudios de disolución basados en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico del IFA.

Que en ese contexto por Disposición ANMAT N° [6766/16](#) fue necesario establecer requisitos para la solicitud de Bioexención, en los casos de: solicitudes de exención de los estudios de biodisponibilidad (BD) y/o bioequivalencia (BE) in vivo para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata (FFSO-LI) en base al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB); para formulaciones sólidas orales proporcionalmente similares a otro producto cuya equivalencia haya sido demostrada mediante un estudio in vivo o in vitro; y para cambios posteriores en formulaciones que hayan demostrado BE.

Que asimismo a tales fines se adoptó, por la referida Disposición ANMAT N° [6766/16](#), una Guía con recomendaciones para su implementación.

Que por la Disposición ANMAT N° [271/19](#) se creó en el ámbito de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL el “Programa Integral de Biodisponibilidad, Bioequivalencia e Intercambiabilidad de Medicamentos” con el objetivo de supervisar las acciones desarrolladas por los Servicios dedicados a los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia y de Equivalencia in-vitro y Bioexenciones y establecer los lineamientos para el análisis de la correlación in vivo - in vitro.

Que por otra parte, el Decreto N° [434/16](#) aprobó el Plan de Modernización del Estado como el instrumento mediante el cual se definen los ejes centrales, las prioridades y los fundamentos para promover las acciones necesarias orientadas a convertir al Estado en el principal garante de la transparencia y del bien común.

Que en consecuencia, en ese marco se planteó la necesidad de iniciar un proceso de modificación y simplificación de normas aplicables a fin de brindar una respuesta rápida y transparente a los requerimientos del ciudadano.

Que a esos fines se dictó el Decreto N° [891/17](#) por el que se aprobaron las BUENAS PRÁCTICAS EN MATERIA DE SIMPLIFICACIÓN aplicables para el funcionamiento del Sector Público Nacional y el dictado de la normativa y sus regulaciones.

Que el artículo 3° del citado decreto estableció que el Sector Público Nacional debe velar por el dictado de normas simples, claras, precisas y de fácil comprensión, siendo necesario confeccionar textos actualizados de las normas regulatorias y de las Guías de los trámites a su cargo.

Que en ese marco resulta necesario actualizar la Guía aprobada por la Disposición ANMAT N° [6766/16](#) y el procedimiento allí establecido para tramitar una bioexención.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección General de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° [1490](#) del 20 de agosto

de 1992 y sus modificatorios.

Por ello,

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

Artículo 1°.- La solicitud de Bioexención de ingredientes farmacéuticos activos (IFA) con requerimiento de demostración de bioequivalencia (en adelante, solicitud de bioexención), según los criterios establecidos en la Disposición ANMAT N° [758/09](#), y la presentación de los resultados para obtener la declaración de bioequivalencia se regirán por el procedimiento aprobado en la presente disposición.

Art. 2°.- El procedimiento establecido en la presente disposición será de aplicación obligatoria para todas las solicitudes de bioexención para los IFA con requerimiento de demostración de bioequivalencia, previsto en la normativa dictada por esta Administración Nacional.

Asimismo, este procedimiento será de aplicación para todos aquellos IFA para los que no se exija expresamente la demostración de bioequivalencia en la normativa de esta Administración Nacional, a requerimiento del interesado.

Art. 3°.- La solicitud de Bioexención deberá efectuarse teniendo en cuenta los lineamientos establecidos en la “GUÍA PARA LA SOLICITUD DE BIOEXENCIONES DE IFA CON REQUERIMIENTO DE BIOEQUIVALENCIA” que como ANEXO I (IF-2019-56479681-APN-ANMAT#MSYDS) forma parte integrante de la presente disposición.

Art. 4°.- La solicitud de Bioexención y la documentación obligatoria establecida en los Anexos II (IF-2019-56480783-APN-ANMAT#MSYDS) o III (IF-2019-56481597-APN-ANMAT#MSYDS) de la presente, según corresponda, deberán presentarse ante el “Programa Integral de Biodisponibilidad, Bioequivalencia e Intercambiabilidad de Medicamentos” (en adelante EL PROGRAMA), creado por Disposición ANMAT N° [271/19](#), a través de los medios escritos disponibles de conformidad con lo dispuesto en el artículo 20 de la presente disposición.

Art. 5°.- Una vez presentada la totalidad de la documentación establecida en el Anexo II (IF-2019-56480783-APN-ANMAT#MSYDS) o III (IF-2019-56481597-APN-ANMAT#MSYDS), EL PROGRAMA deberá, en un plazo máximo de 20 (VEINTE) días hábiles administrativos, convocar al interesado y realizar una reunión presencial, en la que se analizará el protocolo y temas relacionados con los estudios presentados. Se labrará acta de la reunión dejando constancia de los temas discutidos en relación con lo solicitado.

Art. 6°.- Previo a la convocatoria de la reunión EL PROGRAMA podrá solicitar, por única vez, al interesado que acompañe información adicional. En este caso, se suspenderá el plazo establecido en el artículo anterior.

El interesado deberá acompañar la documentación solicitada en un plazo máximo de 10 (DIEZ) días hábiles administrativos.

Art. 7°.- Si el interesado no acompañara la solicitud con la totalidad de la documentación requerida según el Anexo II (IF-2019-56480783-APN-ANMAT#MSYDS) o III (IF-2019-56481597-APN-ANMAT#MSYDS) de la presente disposición, según corresponda, o no acompañara la documentación adicional que se le hubiera solicitado o no concurriera a la reunión se rechazará la solicitud para la realización del estudio de equivalencia in vitro mediante el dictado del acto administrativo pertinente.

Art. 8°.- EL PROGRAMA contará con un plazo máximo de 5 (CINCO) días hábiles administrativos posteriores a la referida reunión para realizar el informe técnico y comunicar la aceptación de la Solicitud de Bioexención por medio del sistema TAD o a través de los medios disponibles de conformidad con lo dispuesto en el artículo 20.

En caso de corresponder el rechazo de lo solicitado se procederá al dictado del acto administrativo denegatorio pertinente.

Art. 9°.- Si transcurrido el plazo máximo de 20 (VEINTE) días hábiles administrativos establecido en el artículo 5° de la presente disposición no se hubiera convocado y realizado la reunión referida, el interesado podrá dar inicio al estudio de equivalencia in vitro cuya

aprobación solicitara, debiendo con carácter previo requerir a la ANMAT, por medio escrito fehaciente, que en el término de 10 (DIEZ) días hábiles administrativos se emita el informe técnico correspondiente, y en caso de ser favorable, se apruebe la realización del estudio de equivalencia in vitro.

Art. 10.- El interesado deberá notificar a la ANMAT el comienzo del estudio con una antelación de 30 (TREINTA) días hábiles administrativos, por medio del sistema TAD o a través de los medios disponibles de conformidad con lo dispuesto en el artículo 20.

Art. 11.- El interesado contará con un plazo máximo de 120 (CIENTO VEINTE) días corridos para la realización del estudio de equivalencia in vitro desde la notificación de la autorización.

Dicho plazo podrá ser prorrogado por única vez, mediante fundamentos que acrediten la demora, hasta 60 (SESENTA) días corridos, siempre y cuando el interesado la solicite por medio escrito fehaciente con una antelación de 15 (QUINCE) días corridos anteriores al vencimiento del plazo previsto en el párrafo anterior. El PROGRAMA deberá comunicar si otorga la prórroga solicitada en un plazo máximo de 5 (CINCO) días hábiles administrativos.

Transcurrido el plazo máximo de 5 (CINCO) días hábiles administrativos sin que la Administración Nacional se pronuncie, el interesado podrá contar con los 60 (SESENTA) días adicionales solicitados, debiendo con carácter previo requerir a EL PROGRAMA, por medio escrito fehaciente, que en el término de 10 (DIEZ) días hábiles administrativos comunique su decisión favorable.

Art. 12.- Una vez finalizado el estudio de equivalencia in vitro, el interesado deberá presentar los resultados para su evaluación de acuerdo a lo establecido en los Anexos IV (IF-2019-56482515-APN-ANMAT#MSYDS) y VI (IF-2019-56484724-APN-ANMAT#MSYDS) ó V (IF-2019-56483461-APN-ANMAT#MSYDS) y VI (IF-2019-56484724-APN-ANMAT#MSYDS) según corresponda, que forman parte integrante de la presente disposición.

Art. 13.- Realizada la presentación de los resultados, EL PROGRAMA dispondrá de un plazo de 90 (NOVENTA) días hábiles administrativos para emitir el informe técnico de aprobación o rechazo de los resultados del estudio.

Art. 14.- En caso de estimarlo necesario EL PROGRAMA podrá solicitar, por única vez, información adicional a los fines de evaluar los resultados presentados. En este supuesto, se suspenderá el plazo establecido en el artículo anterior.

El solicitante dispondrá de un plazo de 15 (QUINCE) días hábiles administrativos para dar respuesta a lo requerido.

Si el interesado adjuntara documentación y/o información insuficiente o no diera respuesta a lo solicitado, se procederá al dictado del acto denegatorio pertinente.

Art. 15.- Vencido el plazo establecido en el artículo 11, si el interesado no presentara los resultados del estudio se procederá al dictado del acto denegatorio pertinente.

Art. 16.- Una vez aprobados los resultados por EL PROGRAMA, dentro de los 20 (VEINTE) días hábiles administrativos posteriores, la ANMAT deberá dictar el acto administrativo correspondiente.

Art. 17.- Cuando la solicitud de inscripción en el REGISTRO DE ESPECIALIDAD MEDICINAL (REM) se encuentre aún en proceso de evaluación y no haya sido evaluado por todas las áreas técnicas del INAME con informe técnico favorable, no podrá emitirse la autorización para la realización del estudio.

Art. 18.- Aquellos productos para los cuales se haya denegado la Solicitud de Bioexención y/o la presentación de sus resultados, no podrán ser comercializados hasta tanto den cumplimiento a lo dispuesto en la presente.

No obstante ello, esta Administración Nacional podrá disponer su excepción en caso de impacto sanitario significativo.

Art. 19.- Los productos de referencia para la realización de estudios de bioequivalencia o equivalencia in vitro serán los establecidos por esta Administración Nacional de acuerdo a la normativa vigente.

Art. 20.- Tanto la solicitud de Bioexención como la presentación de los resultados se

realizarán mediante la PLATAFORMA DE TRÁMITES A DISTANCIA (TAD) aprobada por el Decreto N° 1063/16 y reglamentada por la Resolución 90-E/17 del ex MINISTERIO DE MODERNIZACIÓN DE LA NACIÓN y las normas que en el futuro las modifiquen, complementen o sustituyan.

Hasta que dicha plataforma se encuentre operativa, los trámites se realizarán en forma presencial ante la mesa de entrada de este organismo, mediante PEN-DRIVE o cualquier otro medio que la Administración Nacional permita.

Art. 21.- El procedimiento establecido en la presente disposición se aplicará a los trámites iniciados a partir de su entrada en vigencia.

Art. 22.- Las solicitudes de Bioexención y la presentación de resultados que se encuentren en trámite a la entrada en vigencia de la presente disposición continuarán según el procedimiento vigente al momento de su inicio y según lo establecido en los artículos 23, 24, 25, 26 y 27 de la presente disposición.

Asimismo, resultarán aplicables en tales casos las disposiciones de los artículos 10, 11, 17, 18 y 19 de la presente.

Art. 23.- Esta Administración Nacional deberá expedirse en un plazo de 60 (SESENTA) días hábiles administrativos respecto de las solicitudes de Bioexención que se encuentren en evaluación al momento de la entrada en vigencia de la presente disposición.

Si transcurrido el plazo establecido en el párrafo anterior no mediara informe alguno, el interesado podrá requerir a la ANMAT por medio escrito fehaciente, que en el término de 10 (DIEZ) días hábiles administrativos se emita el informe técnico correspondiente, y en caso de ser favorable, se emita el acto administrativo autorizando la realización del estudio.

Art. 24.- En el caso de los trámites de solicitud de Bioexención que a la entrada en vigencia de la presente disposición se encuentren en la instancia de respuesta de observaciones efectuadas por esta Administración Nacional, el interesado deberá dar cumplimiento a lo requerido en un plazo no mayor de 30 (TREINTA) días hábiles administrativos. En caso contrario, se procederá al dictado del acto administrativo denegatorio pertinente.

Art. 25.- Esta Administración Nacional deberá expedirse en un plazo de 60 (SESENTA) días hábiles administrativos respecto de los resultados de estudios de equivalencia in vitro que se encuentren en evaluación al momento de la entrada en vigencia de la presente disposición.

Art. 26.- En el caso de los trámites de presentación de resultados de estudios de bioequivalencia que a la entrada en vigencia de la presente disposición se encuentren en la instancia de respuesta de observaciones efectuadas por esta Administración Nacional, el interesado deberá dar cumplimiento a lo requerido en un plazo de 30 (TREINTA) días hábiles administrativos. En caso contrario, se dictará el acto administrativo denegatorio pertinente.

Art. 27.- Para los estudios de equivalencia in vitro que a la entrada en vigencia de la presente disposición cuenten con la autorización de esta Administración Nacional, si cumplidos 180 (CIENTO OCHENTA) días corridos contados a partir de la entrada en vigencia de la presente disposición, el interesado no hubiera presentado los resultados correspondientes para su evaluación se dictará el acto administrativo denegatorio pertinente.

Art. 28.- Derógase la Disposición ANMAT N° [6766/16](#).

Art. 29.- La presente disposición entrará en vigencia a los 60 (SESENTA) días hábiles administrativos contados a partir de su publicación en el Boletín Oficial.

Art. 30.- Regístrese. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Dése a la Coordinación de Gestión Administrativa, a la Dirección de Gestión de Información Técnica, al Instituto Nacional de Medicamentos y a la Dirección de Relaciones Institucionales y Regulación Publicitaria. Comuníquese a las Cámaras de la industria farmacéutica CILFA, CAEME, COOPERALA, CAPGEN, CAPEMVEL y SAFyBI. Cumplido archívese.

Carlos Alberto Chiale.

Enlace al texto completo de su respectivo anexo desde aquí: [Anexo 1](#), [Anexo 2](#), [Anexo 3](#),

[Anexo 4](#), [Anexo 5](#) y [Anexo 6](#).



Copyright © [BIREME](#)

 [Contáctenos](#)