



UNIVERSIDAD DE BELGRANO

Las tesinas de Belgrano

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Carrera Farmacia

Medicamentos genéricos: situación de la
carbamazepina en la Argentina

N° 640

Sofía Zappacosta

Tutora: Dra. María Sylvia Viola

Departamento de Investigaciones
Fecha defensa de tesina 15 de agosto de 2014

Universidad de Belgrano
Zabala 1837 (C1426DQ6)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
Tel.: 011-4788-5400 int. 2533
e-mail: invest@ub.edu.ar
url: <http://www.ub.edu.ar/investigaciones>

*A los que buscan
aunque no encuentren.*

*A los que avanzan
aunque se pierdan.*

*A los que viven
aunque se mueran.*

Mario Benedetti
(1920 – 2009)

Todo es imposible hasta que se hace.

Nelson Mandela
(1918 – 2013)

1. Agradecimientos

A mi padre, por brindarme la posibilidad de acceder a una carrera universitaria y depositar su confianza en mí para concluirla.

A mi madre, por su apoyo incondicional en la tarea de adelantar un paso cada día y hacer de mis logros, sus logros.

A la Dra. María Sylvia Viola, por su esfuerzo y dedicación a lo largo de este trabajo, en calidad de colega entusiasta y, principalmente, como persona amable y sinceramente comprometida.

A la Dra. Silvia Debenedetti, por sus aportes y colaboración prestada.

A mi abuela Adalghisa, por tener la humildad suficiente para entender el significado de completar una carrera de grado.

A mis tíos Patricia y Luis, por acompañarme en tiempos difíciles.

A mi colega Luisa Brambilla, por ser mi compañera durante las exigencias académicas y mi gran amiga en los pequeños y grandes desafíos de la vida.

A todos los que estuvieron ayer y los que hoy están a mi lado.

2. Índice

1.	Agradecimientos.....	7
2.	Índice	8
3.	Abreviaciones	10
4.	Introducción.....	11
5.	Hipótesis.....	11
6.	Objetivos	12
7.	Marco teórico.....	12
7.1	Medicamentos genéricos o multifuente	12
7.1.1	Definición tradicional	12
7.1.2	Producto de fuentes múltiples	12
7.1.3	Equivalencia farmacéutica	13
7.1.4	Intercambiabilidad según OMS	13
7.1.5	Situación de los medicamentos genéricos o multifuente en la Argentina	14
7.1.6	Exigencia y promoción de la utilización de la DCI.....	14
7.1.7	Sustitución e intercambiabilidad en la Argentina	14
7.1.8	Importancia del uso de medicamentos genéricos o multifuente	15
7.2	Biodisponibilidad y estudios de bioequivalencia.....	15
7.2.1	Biodisponibilidad	15
7.2.2	Biodisponibilidad relativa.....	16
7.2.3	Bioequivalencia	16
7.2.4	Estudios de Bioequivalencia	17
7.2.4.1	Estudios in vivo.....	17
7.2.4.2	Estudios in vitro	18
7.2.5	Marco regulatorio de los criterios de bioequivalencia en la Argentina	18
7.3	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.....	20
7.3.1	Definición.....	20
7.3.2	Correlación in vivo – in vitro	21
7.4	Carbamazepina	22
7.4.1	Química y formas farmacéuticas.....	22
7.4.2	Aplicación terapéutica: Enfermedad epiléptica	22
7.4.3	Dosificación	23
7.4.4	Farmacocinética	23
7.4.5	Reacciones adversas	24
7.4.6	Pérdida del control de las convulsiones	24
7.4.7	Clasificación de acuerdo a su riesgo sanitario	25
7.4.8	Clasificación Biofarmacéutica	25
8.	Metodología	25
8.1	Búsquedas bibliográficas.....	25
8.2	Planes de estudio de la carrera de Farmacia.....	25
8.3	Precio de venta y consumo de los medicamentos	25
8.4	Encuesta	26
8.4.1	Definición del fenómeno a estudiar	26
8.4.2	Definición de las variables del fenómeno a estudiar	26
8.4.3	Definición de la población	26
8.4.4	Definición de la muestra y validación	26
8.4.5	Diseño de la encuesta piloto	27
8.4.6	Análisis de la encuesta piloto	27

9. Resultados	27
9.1 Carbamazepina en el mercado Argentino	28
9.1.1 Especialidades medicinales comercializadas	28
9.1.2 Especialidades medicinales de carbamazepina con estudios de bioequivalencia	29
9.1.3 Alternativas comerciales de carbamazepina y sus precios	30
9.1.4 Consumo de carbamazepina en los últimos años	33
9.2 Encuesta piloto	34
9.2.1 Resultados de la encuesta piloto	34
9.3 Planes de estudio de farmacia	39
9.3.1 Carrera de Farmacia a nivel nacional	39
9.3.2 Medicamentos genéricos en planes de estudio	40
9.3.3 Análisis de los Planes de estudio de cuatro Universidades	41
9.3.3.1 Universidad Nacional de La Plata	41
9.3.3.2 Universidad de Belgrano	41
9.3.3.3 Universidad de Buenos Aires	42
9.3.3.4 Universidad Nacional de Rosario	42
9.3.4 Comparación de acuerdo a contenidos requeridos por la CONEAU	42
10. Discusión	44
11. Conclusión	47
Anexo I Encuesta piloto	48
Anexo II Encuesta corregida de acuerdo al piloto	50
12. Bibliografía	52

3. Abreviaciones

En el trabajo será común el uso de las siguientes abreviaciones:

ABC	Área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo.
ADPIC	Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio.
ANDA	Aplicación Abreviada de Nueva Droga, traducción del inglés <i>Abbreviated New Drug Application</i> .
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Argentina.
ATC	Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química, traducción del inglés <i>Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System</i> .
BD	Biodisponibilidad
BE	Bioequivalencia
C_{max}	Concentración plasmática máxima
CONEAU	Comisión Nacional de Evaluación y Acreditación Universitaria, Argentina.
DCI	Denominación común internacional, traducción del inglés <i>International Nonproprietary Name</i> .
FDA	Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, traducción del inglés <i>Food and Drug Administration</i> .
INAME	Instituto Nacional de Medicamentos, Argentina.
LOMAC	Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados, Argentina.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
SCB	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, traducción del inglés <i>Biopharmaceutical Classification System</i> .
USP	Farmacopea de los Estados Unidos, traducción del inglés <i>United States Pharmacopeia</i> .

4. Introducción

El medicamento como bien de salud constituye el recurso médico y terapéutico más frecuentemente utilizado para la prevención, el diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico¹. Como bien de consumo, posee un perfil económico insoslayable que lo introduce en el mundo de la oferta y la demanda². Las limitaciones en la producción y acceso a los medicamentos pueden tener un importante impacto negativo en la salud de la población y en la distribución de sus reservas dentro de la sociedad. Una forma de facilitar el acceso a los medicamentos ha sido la aparición del mercado de genéricos, es decir, medicamentos que se comercializan cuando termina el periodo de patente de la marca original¹.

En países como Estados Unidos, se estima que la mitad de las prescripciones de medicamentos corresponden a los medicamentos conocidos como genéricos, los cuales poseerían los mismos efectos terapéuticos que los medicamentos originales, pero llevan el beneficio adicional de tener un bajo costo³. Por este motivo, el consumo de medicamentos genéricos es muy importante para mantener el equilibrio financiero de los servicios de salud y para reducir el gasto directo de los ciudadanos⁴. La sustitución por medicamentos genéricos se convierte entonces en una práctica común y de importancia global para los profesionales de la salud⁵.

La industria de los medicamentos genéricos responde internacionalmente a normas y estándares de calidad definidos, para garantizar seguridad y eficacia terapéutica cuando se requiere la sustitución. La Argentina posee un marco de ambigüedad en torno a la definición de medicamento genérico y en cuanto a los requisitos necesarios para la aprobación de una droga denominada como tal.

Los medicamentos anticonvulsivantes son considerados de alto riesgo sanitario⁶ porque poseen una alta probabilidad de aparición de complicaciones asociadas a la enfermedad, que resultarían amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves. La sustitución no controlada entre distintas marcas puede significar pérdida del control de las convulsiones del paciente como resultado de una variación en la concentración plasmática del fármaco, con alto impacto en la salud y su calidad de vida⁷.

Los profesionales farmacéuticos son los intermediarios entre el paciente y la cadena de distribución de medicamentos desde el advenimiento de la Ley N° 25649, ya que son los únicos responsables y capacitados para la debida dispensa de especialidades farmacéuticas, como así también para su sustitución⁸. En este contexto, los farmacéuticos deben contar con las herramientas e información para ser capaces de asesorar a los pacientes ante la frecuente necesidad de sustituir una marca por otra.

La intervención del profesional farmacéutico se convierte en un elemento clave para asegurar el correcto uso de los medicamentos atendiendo a las demandas en cuanto a su perfil económico, y más importante aún, asegurando sus resultados como bien de salud, sobre todo cuando la práctica de sustitución e intercambiabilidad no siempre significa iguales resultados terapéuticos.

5. Hipótesis

Los profesionales farmacéuticos aceptan y promueven la sustitución e intercambiabilidad entre medicamentos genéricos y originales.

La información disponible en cuanto a sustitución e intercambiabilidad de medicamentos genéricos de alto riesgo sanitario es de escasa divulgación y conocimiento entre los farmacéuticos oficinales, lo que lleva al desconocimiento de una correcta tarea de sustitución racional.

6. Objetivos

- Analizar la carbamazepina como ejemplo de anticonvulsivante genérico aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en cuanto a su precio y disponibilidad en el mercado.
- Evaluar la percepción de los farmacéuticos oficinales sobre los medicamentos genéricos, a través de una encuesta piloto distribuida dentro de la provincia de Buenos Aires y Ciudad de Buenos Aires. En este trabajo se diseña y valida la encuesta para ser aplicada posteriormente en una población mayor.
- Comparar los planes de estudio académicos de cuatro Universidades de la Argentina en materia de medicamentos genéricos.

7. Marco teórico

7.1 Medicamentos genéricos o multifuente

Los términos medicamento genérico, multifuente, equivalente farmacéutico, alternativa farmacéutica y equivalente terapéutico son frecuentemente utilizados por los profesionales de la salud en forma indistinta. Lejos de poseer el mismo significado, estos conceptos hacen referencia a definiciones precisas y diferentes entre sí, los cuales son regulados por las instituciones competentes de cada país.

En este trabajo será común el uso del término **medicamento genérico** como sinónimo de medicamento **multifuente o fuentes múltiples**, ya que identifican un mismo concepto que ha ido evolucionando paulatinamente de acuerdo a las políticas que lo regulan y los nuevos estándares internacionales implicados en su control.

7.1.1 Definición tradicional

Originalmente, el término de **medicamento genérico** se utilizó para definir a aquel producto farmacéutico que es producido por distintos laboratorios sin una licencia de la compañía innovadora luego de la expiración de la patente u otros derechos de exclusividad de la misma .

Se entiende por compañía innovadora aquella que produce un **medicamento innovador u original**, es decir, aquel producto que sirve para una nueva aplicación terapéutica y ha sido autorizado para su comercialización en base a su seguridad, calidad y eficacia probada con ensayos clínicos adecuados. Este tipo de medicamentos posee un nombre de marca registrado que tiene un período determinado de exclusividad de acuerdo a los derechos de propiedad intelectual¹⁰.

En este sentido, una vez expirados los derechos de exclusividad, surgen medicamentos que poseen el mismo o los mismos principios activos que el medicamento innovador pero que poseen un costo significativamente menor. La forma de denominarlos es a través de la Denominación Común Internacional o DCI, el cual es un nombre internacionalmente reconocido de dominio público e identifica las sustancias farmacéuticas que posee el medicamento y/o sus ingredientes activos. Por ejemplo, la DCI para el *ácido 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoico* es ibuprofeno, el cual es comercializado actualmente por distintos laboratorios con diferentes nombres comerciales según la compañía que lo produce¹¹.

7.1.2 Producto de fuentes múltiples

La Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1999, alienta a reemplazar el uso del término de medicamento genérico por el de **producto de fuentes múltiples**. Esta definición tiene en cuenta la equivalencia terapéutica del producto farmacéutico y hace hincapié en su intercambialidad con el producto de referencia¹².

El producto de fuentes múltiples debe ser idéntico al producto innovador, no sólo en cuanto a su composición y características (incluido la estabilidad) sino también en cuanto a los métodos de manufactura (incluido el equipamiento y los procedimientos) que serán usados en las posteriores producciones del medicamento¹⁰.

7.1.3 Equivalencia farmacéutica

Dos especialidades medicinales son considerados **equivalentes farmacéuticos** si contienen la misma cantidad de principio activo, en la misma forma farmacéutica, están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables. Por ejemplo, existen en el mercado diferentes especialidades medicinales que contienen la droga enalapril como principio activo, entre ellas, las marcas comerciales Renitec (original o innovador) y Lotrial (un similar en la Argentina de Laboratorio Roemmers) de 10 mg son equivalentes farmacéuticos porque poseen la misma cantidad de principio activo en la misma forma farmacéutica de comprimidos de administración oral, siendo ambos autorizados por la ANMAT para su comercialización en la Argentina.

Las **alternativas farmacéuticas** son equivalentes farmacéuticos que presentan distintas formas farmacéuticas o concentraciones por unidad de administración, mientras mantienen la misma vía de administración, posología e indicación terapéutica. Un ejemplo son las especialidades farmacéuticas que contienen dipirone como principio activo, utilizada como analgésico y antifebril tanto en la forma farmacéutica de comprimidos de administración oral como en forma jarabe con idéntica indicación terapéutica.

Los productos de fuentes múltiples son alternativas farmacéuticas que pueden ser o no equivalentes terapéuticos⁶.

Para que exista **equivalencia terapéutica** luego de la administración de dos fármacos a la misma dosis molar los efectos en cuanto a la eficacia y la seguridad deben ser esencialmente los mismos. Los estudios necesarios para demostrar la equivalencia terapéutica corresponderán a estudios de bioequivalencia in vivo o in vitro, de farmacodinamia o clínicos¹⁰.

Es importante destacar que sólo los productos farmacéuticos de fuentes múltiples o los genéricos que han demostrado ser equivalentes terapéuticos son **intercambiables** entre sí. Por ejemplo, existen más de diez especialidades medicinales con la monodroga ibuprofeno aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) como medicamento genérico. Cada una de las especialidades medicinales aprobadas ha presentado su aplicación correspondiente llamada ANDA (*Abbreviated New Drug Application*)¹³. Las aplicaciones aprobadas autorizan a un determinado laboratorio para elaborar y comercializar el medicamento genérico con la finalidad de proveer una alternativa segura, efectiva y a bajo costo frente al producto innovador¹⁴. La FDA lleva un registro de las especialidades medicinales con equivalencia terapéutica dentro del grupo de una misma droga. Para el caso del ibuprofeno en monodosis de 400 mg existen doce alternativas farmacéuticas. Por lo tanto, estos productos farmacéuticos con la misma droga, igual forma farmacéutica, vía de administración y dosis pueden ser considerados productos de fuentes múltiples de acuerdo al criterio de la OMS.

7.1.4 Intercambiabilidad según OMS

Los productos de fuentes múltiples deben tener la misma eficacia y seguridad que los productos innovadores. La importancia de esto radica en su intercambiabilidad entre los medicamentos en las siguientes circunstancias¹² :

- Prescripción de los médicos por nombre genérico.
- Sustitución entre medicamentos permitida por la ley nacional.
- La marca de referencia no está disponible en determinados países.
- Los pacientes en los hospitales reciben medicación de distintas marcas de acuerdo a las presentaciones hospitalarias que tengan en stock.
- Los pacientes reciben una nueva marca luego de haber sido dado de alta de un hospital.

7.1.5 Situación de los medicamentos genéricos o multifuente en la Argentina

Las patentes han tenido siempre una importancia especial para el sector farmacéutico en los países industrializados¹⁵. La consolidación de la competencia en el mercado farmacéutico se hace posible al caducar los derechos exclusivos asociados con los mecanismos del sistema de propiedad intelectual. Sin embargo, en América Latina, el mercado de medicamentos competidores se introdujo antes de la adopción de los acuerdos y normas de propiedad intelectual vigentes¹⁶.

La aplicación de las normas de propiedad intelectual en el campo farmacéutico en la Argentina comenzó recién luego de la creación de la Organización Mundial del Comercio (OMC), el 1° de enero de 1995¹⁷ y con la posterior adopción del Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC)¹⁸.

Por lo tanto, resulta difícil para nuestro país adoptar la definición clásica la cual denomina al medicamento genérico como aquel producto farmacéutico que es producido por laboratorios luego de la expiración de la patente o derechos de exclusividad de la compañía innovadora que lo lanzó al mercado por primera vez⁹. En la actualidad, la Argentina no cuenta con una definición propiamente dicha de medicamento genérico. Esto se debe a que no se han definido aún las normas técnicas necesarias para su reconocimiento para todas las drogas, por parte de la Autoridad Sanitaria Nacional .

La disposición 3185/99 de la ANMAT define como **medicamento similar** a aquel que contiene la(s) misma(s) sustancia(s) terapéuticamente activas como base de su formulación, así como formas farmacéuticas, vías de administración, posología, indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas, pruebas de disolución y otros datos correlativos semejantes al producto de referencia registrado en el país o países de los anexos de dicha disposición⁶.

Esta definición se aproxima al concepto de medicamento genérico o multifuente de la OMS, pero no hace referencia alguna al concepto de equivalencia terapéutica, característica fundamental que debe poseer un medicamento para ser considerado genérico y por lo tanto, intercambiable con el producto de referencia. Sin embargo, a partir del 1999, la disposición 3185 de la ANMAT, exige para drogas específicas consideradas de alto riesgo sanitario tales como la carbamazepina ensayos de bioequivalencia. En forma posterior, la ANMAT amplía la exigencia de los estudios de bioequivalencia a otros fármacos⁷.

7.1.6 Exigencia y promoción de la utilización de la DCI

La Denominación Común Internacional (DCI) es un sistema iniciado originalmente en 1950 por la Asamblea Mundial de la Salud, implementado en el año 1953. Este sistema identifica a las sustancias farmacéuticas o ingredientes activos farmacéuticos a través de un nombre que es aceptado globalmente y de propiedad pública²⁰. La DCI es también conocida como nombre genérico de los principios activos²¹.

En la Argentina se sanciona la Ley N° 25649 en agosto de 2002, que establece que toda receta o prescripción médica deberá efectuarse en forma obligatoria expresando el nombre genérico del medicamento. La libertad de prescripción y de dispensa estaría garantizada entonces por la elección del principio activo y no sobre las especialidades de referencia o de marca⁶.

7.1.7 Sustitución e intercambiabilidad en la Argentina

La Ley N° 25649 establece que el profesional farmacéutico tiene la obligación, **a pedido del consumidor o paciente**, de sustituir una especialidad medicinal prescrita por nombre genérico por otra de **menor precio** que contenga los mismos principios activos, concentración, forma farmacéutica y similar cantidad de unidades. La sustitución entre un medicamento original y otra alternativa farmacéutica no implica la intercambiabilidad de los mismos, situación que no estaría contemplada por esta Ley. En otras palabras, es el paciente quien en última instancia puede exigir la sustitución de un medicamento por otro, ignorando la premisa de la OMS que define un producto farmacéutico sólo es intercambiable cuando posee igual eficacia terapéutica en la práctica clínica¹⁰.

Las normas de atención de las obras sociales de mayor distribución en el país no poseen criterios de exclusión para la sustitución y/o intercambiabilidad de medicamentos, sólo limitan la dispensación de medicamentos a aquellos que se encuentran dentro de sus vademecum sin discriminar entre medicamentos innovadores o copias²².

Asimismo, es importante destacar que la intercambiabilidad de un medicamento se aplica a la sustitución entre un producto innovador y un genérico o copia, y no entre distintos productos genéricos, debido a que los estudios de biodisponibilidad y equivalencia correspondientes para su aprobación se realizan tomando al producto original como referencia²³.

7.1.8 Importancia del uso de medicamentos genéricos o multifuente

La OMS estima que un tercio de la población en países de desarrollo es incapaz de acceder a los medicamentos que necesita debido a su costo. Esto significa que el acceso a un tratamiento terapéutico está limitado en última instancia al precio del medicamento. Siendo una de las principales características de los medicamentos genéricos su bajo costo, se ubican como los medicamentos de mayor accesibilidad para los sectores más carenciados de la sociedad.

En este sentido, existen políticas de protección de los derechos intelectuales de las compañías innovadoras, para tratar de generar un balance entre la provisión de iniciativas para la investigación y el desarrollo de nuevos productos, y la posibilidad de acceder a ellos en beneficio de su salud de la población²⁴. Sin embargo, esto pareciera no suceder en nuestro país de acuerdo al marco de ambigüedad que existe para con los medicamentos genéricos y la lentitud con la que se definen las políticas y las leyes apropiadas para regular los estudios farmacéuticos que deben cumplir para asegurar su eficacia y seguridad. La existencia de distintas compañías que manufacturen un mismo medicamento genérico, permite aumentar la competencia y resulta en la reducción de los precios de los medicamentos en general.

7.2 Biodisponibilidad y estudios de bioequivalencia

7.2.1 Biodisponibilidad

La biodisponibilidad de un fármaco es definida tradicionalmente como el porcentaje de ingrediente activo que es absorbido del medicamento y tiene efecto en el sitio de acción. Esta definición hace hincapié en el proceso a través del cual los ingredientes activos son liberados a partir de una formulación de administración oral²⁵.

Es importante destacar que mientras la absorción se produce como resultado del movimiento del medicamento a través de las mucosas del tracto intestinal, la biodisponibilidad es la cantidad de fármaco disponible en la circulación general, dado que normalmente no es posible determinar la concentración del fármaco en el lugar de acción, la biodisponibilidad se calcula midiendo las concentraciones del fármaco en sangre que sería la disponible en el sitio particular de acción. Esta depende de la vía de administración y la forma farmacéutica del medicamento, pero puede variar de unos individuos a otros de acuerdo al metabolismo y factores específicos que alteran la absorción²⁶.

La vía intravenosa tiene biodisponibilidad total (100%), ya que no sufre el proceso de absorción ni de primer paso hepático, todo el fármaco está disponible en el torrente circulatorio luego de su administración. Por lo tanto, la biodisponibilidad absoluta se define entre la cantidad de fármaco disponible entre la vía intravenosa (de disponibilidad máxima) y cualquier vía extravascular (se evalúa el proceso de absorción y primer paso hepático). La biodisponibilidad total se determina por comparación de las curvas de concentración plasmática en función del tiempo luego de la administración del fármaco a individuos, es un resultado experimental. Para su cálculo se utiliza el área bajo la curva (ABC) de cada vía.

7.2.2 Biodisponibilidad relativa

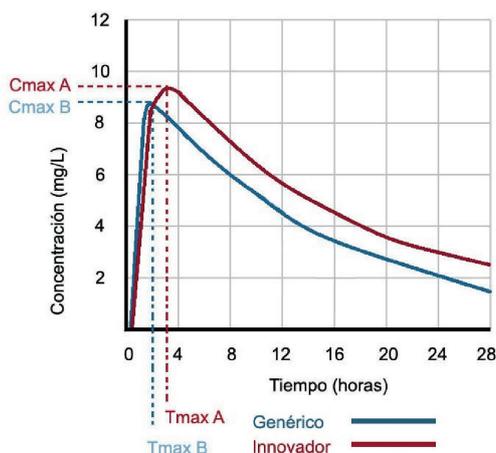
Se habla de biodisponibilidad *relativa* cuando se compara el ABC de una formulación extravascular contra la formulación de referencia. Este tipo de biodisponibilidad se aplica a una preparación farmacéutica genérica o producto de fuentes múltiples con otra de referencia o el innovador original²³.

Los parámetros utilizados para la biodisponibilidad relativa son el ABC que es la cantidad total del fármaco absorbido y la concentración máxima (C_{max}) alcanzada luego de la administración del fármaco.

La biodisponibilidad relativa viene entonces dada por la siguiente relación:

$$\text{Biodisponibilidad relativa} = \frac{\text{ABC problema}}{\text{ABC referencia}}$$

Figura 1. Simulación de la concentración plasmática versus tiempo para dos medicamentos con la misma droga v distinta ABC.



7.2.3 Bioequivalencia

La bioequivalencia se define como la equivalencia farmacocinética entre dos preparados farmacéuticos, es decir, que tengan una velocidad de absorción y una fracción de absorción lo suficientemente similares como para que pueda asumirse que tendrán la misma eficacia y seguridad al ser administrados por la misma vía de administración²³.

Esto significa que dos especialidades medicinales siendo equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas entre sí, son terapéuticamente equivalentes al demostrar la bioequivalencia y por lo tanto, pueden intercambiarse uno con otro²⁷. Esto se cumple entre los medicamentos genéricos e innovadores (originales) y no con los genéricos entre sí.

Se considera que dos formulaciones son bioequivalentes cuando la diferencia entre la velocidad y la magnitud de absorción, representada por el ABC y la C_{max}, entre ellas es inferior al 20%. Este valor se decide a partir de una encuesta que se realizó a los médicos en los años 70, en la que se les preguntaba

qué diferencia podían tolerar entre formulaciones, a la cual contestaron que una diferencia del 20% en las concentraciones del fármaco en sangre no tendría relevancia clínica²⁸.

Sin embargo, los límites regulatorios que implican este porcentaje, podrían ser muy grandes para productos farmacéuticos de estrecha ventana terapéutica con amplias variaciones en las concentraciones plasmáticas en sangre²⁹. La FDA abrió una discusión en este asunto en 1997 que culminó en 2003 con la publicación de una Guía de Bioequivalencia y Biodisponibilidad, donde se estima la bioequivalencia promedio para evaluar los resultados y armonizar de esta forma los criterios utilizados en los estudios necesarios.³⁰ Esto aún continúa siendo materia de discusión en la actualidad.

7.2.4 Estudios de Bioequivalencia

Los estudios de bioequivalencia son llevados a cabo para demostrar la equivalencia terapéutica entre dos especialidades medicinales. En algunos casos, es suficiente para determinar la equivalencia terapéutica el uso de estudios de bioequivalencia de tipo *in vitro*, aunque en otras situaciones es necesario el desarrollo de ensayos clínicos comparativos en humanos o *in vivo*.

La FDA ha categorizado varias aproximaciones de tipo *in vivo* e *in vitro* que pueden ser utilizadas para establecer bioequivalencia. La selección del tipo de estudio utilizado depende del propósito del estudio, los métodos analíticos disponibles, y la naturaleza del producto farmacéutico. A continuación se muestra un breve resumen de los tipos de estudios que se pueden realizar de acuerdo a los procedimientos para establecer biodisponibilidad y bioequivalencia de la FDA, en orden descendiente de precisión, sensibilidad y reproducibilidad³¹.

1. Estudios *in vivo* en humanos en los cuales la concentración del ingrediente activo y sus correspondientes metabolitos puede ser determinada en sangre como una función del tiempo.
2. Estudios *in vivo* en humanos en donde la excreción urinaria de los metabolitos es determinada como una función del tiempo. El método no es apropiado cuando la excreción urinaria no es un mecanismo importante de eliminación del fármaco.
3. Estudios *in vivo* en humanos para sustancias cuya distribución en el organismo no se produce a través de la circulación sistémica.
4. Estudios clínicos controlados para establecer la efectividad y seguridad del producto farmacéutico para aquellos que se distribuyen a través de la circulación sistémica.
5. Estudios de tipo *in vitro* tales como ensayos de disolución que se correlacionen con biodisponibilidad humana *in vivo*.

7.2.4.1 Estudios *in vivo*

El diseño de un estudio estándar de bioequivalencia *in vivo* está basado en la administración de un producto de referencia (el innovador o líder del mercado) y otro similar, en diferentes ocasiones a individuos sanos en dosis únicas o múltiples, con una secuencia de administración aleatoria. Luego se toman muestras sanguíneas para analizar las concentraciones plasmáticas del fármaco y obtener así los distintos parámetros farmacocinéticos como resultado de la curva concentración plasmática-tiempo: área bajo la curva, concentración al tiempo máximo y tiempo en el que se alcanza C_{max} como vimos en 7.2.2.

Los parámetros obtenidos son analizados a través de distintas herramientas estadísticas para determinar si el producto de referencia y otro poseen valores comparables o por lo menos que no difieran en un 20%, debido a que la norma de bioequivalencia para un medicamento exige que los parámetros farmacocinéticos de biodisponibilidad (ABC y C_{max}) no difieran en un porcentaje mayor a este. Es decir, se calcula el cociente entre las medias transformadas logarítmicamente de ABC y C_{max} entre el genérico y la referencia, el resultado se presenta como el intervalo de confianza del 90% (IC 90%), con un error alfa de 0.05. Se considera bioequivalentes a aquellos medicamentos donde el cociente de las medias es cercano a 1 con un IC 90% entre 0.8 y 1.2³².

7.2.4.2 Estudios *in vitro*

Los estudios de bioequivalencia de tipo *in vitro* son más fáciles de controlar, menos variables y más precisos para detectar posibles diferencias entre dos productos, además de ser más económicos. Sin embargo estos estudios no siempre son los indicados para determinar la BE.

Este tipo de estudios es utilizado en aquellas sustancias de aplicación local que no son absorbidas a través de la circulación sanguínea. También son frecuentemente utilizados para determinar la biodisponibilidad de dos especialidades medicinales de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica o SCB, por pertenecer a la Clase I. En el inciso 7.3 se amplía esta definición³³.

7.2.5 Marco regulatorio de los criterios de bioequivalencia en la Argentina

Los requerimientos de estudios de bioequivalencia varían de acuerdo a la forma farmacéutica del medicamento, las propiedades intrínsecas de la sustancia y la ventana terapéutica que presenta al ser administradas a pacientes. La disposición 3185/99 presenta un primer listado de productos para los cuales los estudios de bioequivalencia son necesarios y obligatorios de acuerdo a criterios internacionales de la OMS y la FDA³³. Esta disposición introduce el concepto de medicamentos de alto riesgo sanitario, inicialmente propuesto por la OMS, en donde se clasifica a los medicamentos de acuerdo a su efecto terapéutico y su seguridad.

Los principios activos utilizados en desórdenes serios de salud ya sea porque ponen en peligro la vida del paciente o porque poseen graves complicaciones son considerados de alto riesgo terapéutico, y esto adquiere mayor relevancia cuando estas drogas poseen estrecha relación entre su concentración máxima efectiva no tóxica y su concentración mínima efectiva, es decir que en cuanto a su seguridad, poseen una estrecha ventana terapéutica.

De esta forma, las drogas se agrupan en tres categorías de acuerdo a su riesgo sanitario o la probabilidad de aparición de complicaciones asociados a la variación de la concentración plasmática del fármaco utilizado en la enfermedad tratada, pudiendo resultar en efectos graves, moderados o leves.

Tabla 1. Categorías de riesgo sanitario.

Riesgo Sanitario	Características
ALTO	Probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.
MEDIO	Probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad no amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas no necesariamente graves cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.
BAJO	Probabilidad de aparición de una complicación menor de la enfermedad y/o de reacciones adversas leves cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

La incorporación del concepto de medicamento de alto riesgo sanitario permitió incluir a los medicamentos anticonvulsivantes dentro del grupo de drogas potencialmente peligrosas para la salud del paciente,

debido a su estrecha ventana terapéutica, pequeñas variaciones en la concentración plasmática de estas drogas pueden derivar en importantes complicaciones y reacciones adversas no deseadas.

Los requerimientos de estudios de bioequivalencia se convierten en una práctica indispensable para evaluar las posibles variaciones en la concentración plasmática que diversos medicamentos multifuente o genéricos anticonvulsivantes puedan poseer, comprometiendo la salud y calidad de vida del paciente.

La carbamazepina, ácido valproico, fenitoína, entre otras, son ejemplos de las drogas anticonvulsivantes de alto riesgo sanitario introducidas por la disposición 3185/99 para la exigencia de estudios de bioequivalencia. Posteriormente, las disposiciones 3311/01, 2446/07, 3113/10 y 4788/12 amplían los requerimientos de bioequivalencia para antirretrovirales, inmunosupresores, otros anticonvulsivantes (lamotrigina y topiramato) y diversos antipsicóticos, respectivamente.

Este tipo de drogas requieren entonces estudios de bioequivalencia de tipo *in vivo* para ser comercializados de acuerdo al inciso 3 de la tabla presentada a continuación.

Tabla 2. Adaptado de la Disposición 3185/99. Cronograma para exigencias de estudios de equivalencia entre medicamentos de riesgo sanitario significativo. ANMAT. Buenos Aires, 25 de Junio de 1999.

1. No requieren estudios de bioequivalencia
<ul style="list-style-type: none"> • Productos destinados a ser administrados parenteralmente en soluciones acuosas. • Soluciones para utilización por vía oral que contengan principios activos en la misma concentración y no contengan un excipiente que se conozca o se sospeche que afecta el tránsito gastrointestinal o la absorción del principio activo. • Gases o vapores. • Polvos y/o granulados para reconstitución como solución. • Productos otológicos u oftalmológicos. • Productos para empleo tópico, líquidos. • Formas farmacéuticas de aplicación tópica, de uso externo, sólidas. • Productos destinados a ser utilizados por inhalación o aerosoles nasales, que sean preparados como soluciones acuosas. • Productos conteniendo principios activos de administración oral que no deban absorberse.
2. Requieren solamente estudios de bioequivalencia de tipo <i>in vitro</i> .
<ul style="list-style-type: none"> • Comprimido de liberación simple. • Cápsula de liberación simple. • Diferentes concentraciones de un producto cuando: (a) composición cualitativa de las diferentes concentraciones es esencialmente la misma; (b) la relación principio activo-excipiente, para las diferentes concentraciones es esencialmente la misma o para concentraciones bajas la relación entre los excipientes es la misma; (c) se ha realizado un estudio apropiado de equivalencia para al menos una de las concentraciones de la formulación.
3. Requieren estudios de bioequivalencia de tipo <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Formas farmacéuticas de liberación modificada controlada, sostenida, programada, etc. • Sistemas terapéuticos. • Formas farmacéuticas de liberación simple que contengan principios activos que reúnan una o más de las siguientes características: (a) Propiedades fisicoquímicas desfavorables; (b) Farmacocinética no lineal; (c) Escasa tasa de absorción; (c) Estrecha ventana terapéutica.

A partir de la implementación de este cronograma de estudios de bioequivalencia entre medicamentos de riesgo sanitario significativo, la ANMAT continúa con la incorporación de diversos criterios y requisitos relacionados con los estudios de bioequivalencia cuya cronología se detalla abajo:

2001 al 2012 – Incorporación de nuevos ingredientes farmacéuticos activos al Cronograma para la exigencia de estudios de equivalencia. Selección del Producto de referencia.

2005 – Normativa aplicable a la etapa analítica para la realización de Estudios de BD / BE.

2006 – Régimen de Buenas Prácticas para la Realización de Estudios de BD / BE.

2009 – Guía para aplicar en los cambios de escala y cambios posteriores al registro de medicamentos sujetos a demostración de BE. Normas SUPAC.

2009 – Criterios de bioexención de estudios de BE para medicamentos sólidos orales liberación inmediata.

2012 – Nuevos requisitos para la realización del estudio de BE o equivalencia *in vitro*.

2012 – Exigencia de demostración de BE, a todas las concentraciones comercializadas y/o a comercializarse de una especialidad medicinal, de forma farmacéutica sólida oral, que contenga alguno de los ingredientes farmacéuticos activos incluidos en la normativa nacional.

2012 – Ampliación de los criterios de riesgo sanitario

2012 – Presentación de resultados de estudios de BE que se hallen comprendidos dentro del intervalo de Confianza 90% de 0,80-1,25, tanto para Cmax como para ABC.

2012 – Incorporación de nuevos ingredientes farmacéuticos activos al Cronograma para la exigencia de estudios de equivalencia. Selección del Producto de referencia.

2013 – Criterios para la selección de una especialidad medicinal como producto de referencia para los estudios de BE y equivalencia *in vitro*.

2013 – Requisitos para la aprobación de resultados de estudios de BE realizados en el exterior.

2013 – Normativa de Buenas Prácticas de Laboratorio Aplicable a los Centros Bioanalíticos para Estudios de BD / BE.

7.3 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

7.3.1 Definición

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) fue propuesto en 1995 por Amidon y colaboradores como marco científico para clasificar las sustancias medicamentosas en base a su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal, debido a que éstas son las propiedades que determinan la absorción de los medicamentos por vía oral. De acuerdo al SCB los medicamentos se agrupan en cuatro categorías³⁴.

Tabla 3. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

Clase	Solubilidad	Permeabilidad
I	alta	alta
II	baja	alta
III	alta	baja
IV	baja	baja

La disponibilidad oral de un medicamento puede variar siendo altamente dependiente de la formulación y proceso de manufactura, y de las propiedades de solubilidad y permeabilidad de la droga³⁵. En sentido, el SCB es utilizado como una herramienta de desarrollo para justificar la realización de estudios de bioequivalencia de tipo *in vivo* o *in vitro* para la aprobación de un nuevo medicamento genérico o multifuente³⁰.

De acuerdo a esta clasificación, la biodisponibilidad y la bioequivalencia pueden ser documentadas utilizando estudios *in vitro*. En lugar de llevar a cabo estudios *in vivo* de alto costo que puedan demandar mucho tiempo, los estudios *in vitro*, en forma de test de disolución pueden ser adoptados para decidir si dos productos son bioequivalentes. Los estudios *in vitro* son apropiados sólo para medicamentos que

cumplen con determinados estándares de acuerdo al SCB: los productos destinados a ser administrados por vía oral, con alta solubilidad, alta permeabilidad y rápida disolución pertenecientes a la Clase I³⁷.

La Farmacopea de los Estados Unidos (USP) describe los parámetros bajo los cuales se deben realizar los ensayos de disolución para medicamentos de presentación oral. Por ejemplo, el test de disolución para comprimidos de ibuprofeno debe hacerse en un medio de pH 7,2 por un tiempo de 60 minutos en el aparato indicado (USP I o II) y se debe obtener un coeficiente matemático de cantidad Q no menor al 80% del contenido de ibuprofeno indicado en la especialidad medicinal, de manera que la calidad del medicamento sea aceptable³⁶.

Las características de las drogas clasificadas como Clase I de acuerdo al SCB, sugieren que éstas no tendrán problemas mayores en cuanto a la determinación de su bioequivalencia *in vitro*. Estos fármacos de alta solubilidad y permeabilidad presentan comportamientos similares ya sea en soluciones o en un medio como el que se encuentra estómago humano³².

7.3.2 Correlación *in vivo* – *in vitro*

La correlación de tipo *in vivo* – *in vitro* es la habilidad para predecir la biodisponibilidad esperada de un fármaco de administración oral a partir de las características de la prueba de disolución que muestre. Este es un proceso complejo el cual es único para cada fármaco de acuerdo a su composición en cuánto a principio activo y excipientes. Como lineamientos generales, la FDA propone las siguientes tres categorías para determinar la correlación *in vivo* – *in vitro* de acuerdo a tres niveles:

Tabla 4. Categorías de correlación de tipo *in vivo* - *in vitro*. Adaptado de "Guidance for Industry Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations"³⁷

Categoría	Características
Nivel A	En general se realiza una comparación entre el porcentaje de la droga absorbida y la droga disuelta en el test de disolución. Este tipo de correlación puede resultar de tipo lineal, donde la disolución <i>in vitro</i> y las curvas <i>in vivo</i> pueden ser superponibles directamente o utilizando un factor de escala.
Nivel B	Utilizado los principios del análisis estadístico de determinados parámetros tales como el tiempo de disolución. Este tipo de correlación no refleja necesariamente la curva plasmática ya que varias curvas <i>in vivo</i> producirán tiempos similares en los valores analizados.
Nivel C	Establece un solo punto de comparación entre los dos tipos de estudios y no refleja por completo la forma de la curva plasmática.
Nivel C Múltiple	Relaciona uno o varios parámetros farmacocinéticos de interés.

El estudio de las pruebas de disolución sirve como un indicador de cómo la formulación se comportará *in vivo*, además de ser un control de calidad frecuentemente utilizado para evaluar el proceso de manufactura. El principal objetivo de la correlación *in vivo* – *in vitro* es establecer el test de disolución como un sustituto para los estudios de bioequivalencia humanos, lo cual ayuda a reducir el número de

estudios de bioequivalencia llevados a cabo durante los procesos iniciales de aprobación de una droga innovadora o de un medicamento multifuente³⁷.

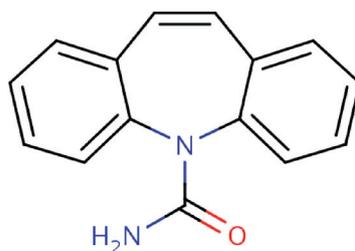
7.4 Carbamazepina

La carbamazepina fue descubierta por el químico Walter Schindler en el laboratorio J.R Geigy (ahora parte de Laboratorios Novartis) en Basilea, Suiza, en el año 1953. Posteriormente, Schindler sintetizó la droga en el año 1960 antes de que se conocieran sus propiedades antiepilépticas³⁸. En 1971, los doctores Takezaki y Hanaoka de Japón, descubrieron que la carbamazepina era efectiva en el tratamiento de episodios maníacos³⁹. Posteriormente, la FDA aprobó la carbamazepina en 1974 como antiepiléptico para el tratamiento de adultos, en 1978 como antiepiléptico para niños mayores de 6 años y en 1987 como antiepiléptico sin ninguna limitación de edad⁴⁰.

7.4.1 Química y formas farmacéuticas

La carbamazepina es un polvo blanco, prácticamente insoluble en agua y soluble en alcohol y en acetona. La estructura química del fármaco está relacionada con los iminoestilbenos.

Figura 2. Fórmula estructural⁴¹



Peso molecular: 236,27⁴²

Nombre químico: 5H-debenz-[b, f] azepina-5-carboxamida⁴³

Clasificación ATC: N03AF⁴⁴

La carbamazepina se comercializa sólo para uso oral. Sus formas farmacéuticas incluyen comprimidos, comprimidos de liberación controlada, chicles, suspensiones y jarabe. No existen preparaciones endovenosas debido a su baja solubilidad⁴³.

7.4.2 Aplicación terapéutica: Enfermedad epiléptica

La epilepsia es una enfermedad crónica que se caracteriza por la presencia de episodios críticos recurrentes conocidos como crisis epilépticas. Las crisis epilépticas son consecuencia de una descarga paroxística anormal de las neuronas cerebrales. La descarga se puede iniciar en un foco o grupo de neuronas lo que genera una epilepsia parcial o focal, y luego generalizarse para dar lugar a una crisis generalizada secundaria. En las crisis generalizadas primarias no es posible identificar un origen localizado de la descarga ya que están involucrados ambos hemisferios del cerebro e incluyen las crisis de ausencia y los ataques tónico-clónicos⁴⁵.

La etiología de la epilepsia es difícil de identificar, pero se considera que los factores genéricos cobran gran importancia en su desarrollo y manifestación. La enfermedad epiléptica puede ser el resultado de anomalías congénitas, enfermedades vasculares como el infarto cerebral, infecciones del cerebro, tumores, enfermedades degenerativas o lesiones. Cada tipo de crisis presenta distintas manifestaciones

clínicas sobre el estado de conciencia, la actividad motora o la actividad sensorial y está caracterizada por un patrón determinado de electroencefalograma⁴⁶.

El tratamiento de la epilepsia mediante el uso de drogas anticonvulsivantes no detiene el curso de la misma, debido a que sólo actúan sobre el foco de la enfermedad y son consideradas sintomáticas. El objetivo del uso de este tipo de medicamentos es mejorar la calidad de vida del paciente a través de una disminución de la frecuencia y/o intensidad de las crisis epilépticas⁴⁷.

Como antiepiléptico de segunda generación de amplio espectro, la carbamazepina es utilizada en las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y en las crisis parciales. También es efectivo en el tratamiento de los dolores neuropáticos y en la neuralgia del trigémino y en la enfermedad maniaco depresiva⁴⁵. Estas otras indicaciones de la carbamazepina le otorgan mayor uso y distribución en una población mayor de pacientes.

7.4.3 Dosificación

La dosis debe ser individualizada de acuerdo a la respuesta del paciente y los incrementos deben ser graduales, teniendo en cuenta el período de tiempo en el cual la carbamazepina genera inducción de su propio metabolismo. La dosis óptima para cada paciente es la que produce un adecuado control de las convulsiones⁴². En general, la dosis de mantenimiento en adultos es de 400 a 1200 mg/día para individuos de 70 kg, en intervalos de dos a cuatro veces por día de acuerdo a la tolerancia del paciente a los efectos adversos, pero hay algunos pacientes que pueden necesitar dosis mayores a 1600 mg/día. En los niños la dosis de mantenimiento recomendada es de 15-20 mg/kg, son dosis más altas que las de los adultos debido al mayor clearance y más rápida eliminación de la droga en los niños⁴⁹.

7.4.4 Farmacocinética

La absorción de la carbamazepina es lenta y extremadamente variable. Debido a la inexistencia de preparaciones endovenosas, la biodisponibilidad absoluta no se ha podido establecer. A partir de estudios con carbamazepina radiomarcada con ¹⁴C, se ha estimado que la biodisponibilidad es de un 85%, y que es similar para los comprimidos, soluciones o suspensiones⁴⁸.

Los estudios de dosis única dosis en voluntarios sanos muestran que la absorción gastrointestinal de las marcas comerciales de carbamazepina es lenta y errática⁴⁹. Luego de la administración oral de un comprimido, la concentración máxima de carbamazepina se alcanza a las 6 horas en promedio, con un rango de 2 a 24 horas. Después de alcanzar la concentración máxima, las concentraciones plasmáticas se mantienen en una meseta durante 10 a 30 horas. Este efecto de meseta se ha atribuido a la baja disolución en agua del comprimido, ya que no se observa luego de la administración de carbamazepina en una suspensión alcohólica o de propilenglicol⁵⁰.

En los pacientes tratados crónicamente, la concentración plasmática de carbamazepina se alcanza más rápidamente, en promedio 3 horas. Esto se puede explicar en parte por un aumento en el clearance de eliminación y a la menor vida media que tiene la carbamazepina en los pacientes que están en terapia crónica. El tiempo requerido para alcanzar el máximo en la concentración plasmática de una droga es función de la velocidad de absorción y de la velocidad de eliminación, de acuerdo con esto un aumento en la velocidad de eliminación va a disminuir el período de tiempo necesario para alcanzar una concentración máxima en plasma siempre que la velocidad de absorción permanezca constante⁵¹.

La carbamazepina es un compuesto neutro y altamente lipofílico. En humanos, la carbamazepina y su metabolito epóxido se han podido determinar en el tejido cerebral, en el fluido cerebroespinal, y en los tejidos fetales. Luego de la administración de una única dosis oral a voluntarios sanos y pacientes, la carbamazepina se distribuye en un volumen aparente que varía entre 0.79 y 1.9 l/kg del peso corporal. En pacientes epilépticos con terapia crónica, se informó un rango similar de volúmenes de distribución aparente (0.96 a 2 l/kg). Es necesario enfatizar que estos valores se calcularon asumiendo la biodisponibilidad completa de la carbamazepina, y por lo tanto los valores reales posiblemente son menores y

menos variables⁵⁴.

El grado de unión a proteínas plasmáticas (76%) es un importante determinante de la distribución de carbamazepina. El porcentaje de carbamazepina libre en plasma promedia un 25% en individuos sanos y en pacientes epilépticos varía entre 19 a 33%, siendo la relación de concentración entre plasma y líquido cefalorraquídeo 0.22, que representa a un 25 % de la droga en plasma⁵⁵.

La carbamazepina es metabolizada en hígado, primero oxidada a un epóxido en posición 10, 11 y luego al diol correspondiente. La isoforma CYP3A4 del citocromo P450 es la mayor responsable en su metabolización, y en menor medida por el citocromo CYP2C8. El diol y su conjugado se elimina por orina en un 35% de la dosis administrada, sólo un 1-2% de la carbamazepina se elimina sin metabolizar por orina. La carbamazepina induce su propio metabolismo, lo que le da características de cinética-tiempo dependiente y su semivida de eliminación es variable. En adultos, los valores de semivida de eliminación plasmática para la carbamazepina al comienzo de la terapia están en un rango de 25 a 65 horas, y con dosis repetidas disminuye a 12 a 17 horas; la autoinducción se completa luego de 3-5 semanas de régimen en dosis fijas. En niños la semivida de eliminación es menor que en los adultos. El metabolito 10,11 epóxido tiene una vida semivida de eliminación más corta que la de carbamazepina⁵⁴.

7.4.5 Reacciones adversas

Aproximadamente, un cuarto de los pacientes que reciben carbamazepina experimenta efectos adversos. Estos involucran desde los más comunes como toxicidad neurosensorial relacionados con la dosis a reacciones de idiosincrasia, más raras como toxicidad hepática y hematopoyética. Se ha informado pérdida de la estabilidad, vértigo y generalmente una pobre performance cognitiva. Las complicaciones gastrointestinales como náuseas y vómitos ocurren con menos frecuencia, pero también pueden estar relacionadas a la concentración de carbamazepina. Estos efectos ocurren transitoriamente durante la iniciación de la terapia, cuando las concentraciones plasmáticas en general son mayores⁵².

La reacción dermatológica más común con el tratamiento de carbamazepina es el rash urticario, que puede ocurrir hasta las seis semanas luego de iniciar el tratamiento. Las reacciones hematológicas ocurren en aproximadamente 1% de los pacientes que toman carbamazepina. El efecto más común es la leucopenia, que puede ocurrir entre tres semanas y tres meses luego del inicio de la terapia, este fenómeno es usualmente pasajero. Esta disminución a veces no revierte espontáneamente a normal durante la terapia, pero sí al discontinuar el tratamiento⁵⁵.

El uso de carbamazepina en forma crónica ha sido ligado con cambios en la conducción cardíaca e insuficiencia cardíaca. La carbamazepina puede alterar la regulación normal de la hormona antidiurética y se asocia a hiponatremia⁶².

7.4.6 Pérdida del control de las convulsiones

De acuerdo a un estudio realizado por Steinhoff y colaboradores⁷, el intercambio entre una especialidad medicinal de referencia por otra que posea carbamazepina como principio activo, puede resultar en una pérdida del control de las convulsiones del paciente como consecuencia de la variación de las concentraciones plasmáticas de la droga.

Las consecuencias de la aparición de una crisis epiléptica asilada incluyen un importante impacto en la seguridad del paciente, en las interacciones sociales y en el empleo, así como también un alto riesgo de muerte como resultado de una hospitalización de emergencia o algún tipo de accidente asociado al episodio epiléptico.

Por este motivo, es importante que ante la necesidad de sustitución de un medicamento por otro, tanto por un motivo clínico como económico, sea indispensable la consulta a un profesional de la salud para evaluar los posibles beneficios y/o efectos adversos como producto de esta práctica.

7.4.7 Clasificación de acuerdo a su riesgo sanitario

La carbamazepina es una droga que posee estrecha ventana terapéutica, es decir que el cociente entre la dosis letal media (DL50) y la dosis eficacia media (DE50) es menor de 2.

$$\frac{DL50}{DE50} < 2$$

Esto significa que cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentra dentro de la ventana terapéutica, la probabilidad de aparición de complicaciones relacionadas con la enfermedad epiléptica de características amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o reacciones adversas graves es alta.

Por este motivo, la carbamazepina ha sido clasificada como una droga de alto riesgo sanitario de acuerdo a la Disposición 3185/99 de la ANMAT como se mencionó anteriormente. Operativamente se le ha asignado un puntaje ponderado a esta clasificación igual a 3 puntos, que junto con una exigencia alta en cuanto a estudios de bioequivalencia y controles en distintos países, ubican a la carbamazepina como una de las drogas potencialmente más peligrosas utilizadas en terapéutica.

7.4.8 Clasificación Biofarmacéutica

La carbamazepina pertenece a la clase II del SCB, dado que se caracteriza por baja solubilidad acuosa y alta permeabilidad, donde biodisponibilidad de esta droga está limitada por la disolución. Debido a esto, la carbamazepina requiere estudios de bioequivalencia tanto *in vitro* como *in vivo* para demostrar su biodisponibilidad entre distintas alternativas farmacéuticas. Esto atiende a sus características de baja solubilidad y alto riesgo sanitario antes mencionado⁵².

8. Metodología

8.1 Búsquedas bibliográficas

Se recopiló información bibliográfica en formatos escritos y digitales en Oxford Journals, PubMed, Science Direct, Springerlink y Google Scholar. Además, se revisaron las páginas web de la OMS (<http://www.who.int>), la Administración Nacional de Medicamentos (<http://www.anmat.gov.ar>), FDA (<http://www.fda.gov>), Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires (<http://www.colfarma.org.ar>), y La Liga Argentina contra la Epilepsia (<http://www.lace.org.ar>), entre otras, para obtener información de las regulaciones vigentes sobre medicamentos genéricos y anticonvulsivantes.

8.2 Planes de estudio de la carrera de Farmacia

A través de la página web de la CONEAU (<http://www.coneau.gov.ar/CONEAU/>) se verificaron los planes de estudios vigentes para cada una de las universidades consultadas. Los planes de estudio académicos de cada materia por universidad se obtuvieron a través de las páginas web de cada una de las mismas.

8.3 Precio de venta y consumo de los medicamentos

La información sobre los precios de los medicamentos se obtuvo directamente a través del sistema *online* de la Asociación de Propietarios de Farmacias Cooperativa de Provisión Limitada (ASOPROFARMA) en marzo de 2014.

El dato de las unidades vendidas de carbamazepina se obtuvo gracias a la colaboración de un laboratorio farmacéutico que consultó dos bases de datos, IMS y Kairos, no disponibles al público.

8.4 Encuesta

Este estudio plantea una encuesta transversal para evaluar la percepción de los farmacéuticos oficiales sobre los medicamento genéricos. La herramienta a utilizar es un cuestionario anónimo, voluntario y de distribución electrónica. La ausencia de un entrevistador presencial permite no interferir con la interpretación de la información obtenida por parte del encuestado y evitar posibles distorsiones de las respuestas. La encuesta piloto se realizó entre los meses de octubre y diciembre de 2013 a través del sistema *online* www.e-encuesta.com. En el Anexo I se adjunta la encuesta piloto.

8.4.1 Definición del fenómeno a estudiar

En este trabajo se realiza una evaluación acerca del conocimiento y formación de los farmacéuticos oficiales sobre los medicamentos genéricos y su intercambilidad y/o sustitución, haciendo hincapié en un medicamento de alto riesgo sanitario como la carbamazepina.

8.4.2 Definición de las variables del fenómeno a estudiar

Para el diseño de la encuesta se tuvo en cuenta la definición teórica del fenómeno a estudiar y la selección de las variables de relevancia. Las variables independientes como sexo, edad, y experiencia laboral posibilita hacer un análisis demográfico de la población consultada. Las variables explicativas tuvieron como objetivo describir a esta misma población en cuanto a su opinión frente a distintas preguntas de interés. La introducción de variables controladas en forma de una escala de tipo Likert permite obtener respuestas precisas acerca de temas puntuales. Se evaluaron la disponibilidad de recursos financieros, humanos, electrónicos, tiempo, dando como resultado la elección del formato de encuesta online para llevar a cabo el estudio.

8.4.3 Definición de la población

La población de relevancia para este estudio fueron los profesionales farmacéuticos con experiencia en el ámbito de la farmacia oficial posterior al año 2000, la Ley de Promoción de la utilización de medicamentos por su nombre genérico se promulgó en el año 2002. Esta encuesta piloto está dirigida a farmacéuticos que están en contacto con las prescripciones de los médicos y son los últimos intermediarios en la cadena de dispensación del medicamento a los pacientes.

8.4.4 Definición de la muestra y validación

El tamaño de la muestra para un diseño de encuesta basado en una muestra aleatoria simple, puede calcularse mediante la siguiente fórmula:

$$n = \frac{(N \times z^2 \times p \times q)}{(i^2 \times (N - 1) + z^2 \times p \times q)}$$

Dónde,

n	tamaño de muestra
N	población
p	prevalencia/proporción esperada (p=5)
q	1 - p
z	1,96 (a=0,05) o 2,58 (a=0,01)
i	error que se estima cometer

Se estima que en la Argentina hay un total aproximado de 13.500 farmacias. La ciudad de Buenos Aires cuenta con 1350, que sumadas a las del Gran Buenos Aires superarían las 3000. Considerando que por lo menos hay un farmacéutico en cada una, el marco de la muestra sería una lista de por lo menos 3000 farmacéuticos⁵³. Considerando que un 50 % tiene una actitud positiva sobre los medicamentos genéricos y la sustitución, se calcula que el número de farmacéuticos que proveerían una muestra representativa serían 341 con un 5% de margen de error y 95% de nivel de confianza⁵⁴. El número de farmacéuticos será corroborado oportunamente con el Colegio de Farmacéuticos de CABA y de la provincia de Buenos Aires para el cálculo de número final.

El pre-test o prueba piloto de una encuesta es una actividad que forma parte del diseño de un cuestionario de investigación. Una vez que el instrumento ha sido consolidado, suele elegirse una pequeña muestra (que puede estar entre el 2 y el 10% de los casos, dependiendo del tipo de estudio y la dificultad del cuestionario o los perfiles de las personas a entrevistar) para probar su funcionamiento en el campo. En nuestro caso se envió la encuesta a aproximadamente 50 farmacéuticos para tener un número de encuestados que sea cercano al 10% de la muestra representativa, alrededor de 34 farmacéuticos.

La encuesta piloto sirve como prueba inicial para ajustar las preguntas y el formato de la encuesta para asegurar de la validez interna de la misma, a través de la eliminación de las variables perturbadoras, es decir, aquellas preguntas que mostraron resultados ambiguos y/o difíciles de analizar. En la prueba se puede establecer la correcta redacción de las preguntas para una buena comprensión de las mismas por parte de los entrevistados, y también es útil para detectar valores inesperados de las variables, flujos de presuntas erróneos, y considerar si la duración del cuestionario es la adecuada u otras dificultades que pueden presentarse en el proceso de comunicación.

8.4.5 Diseño de la encuesta piloto

Se redactó un cuestionario de 20 preguntas, considerando que el número de preguntas debía ser tal que permitiera contestar la encuesta piloto en un tiempo no mayor a 15 minutos sin excluir ninguna pregunta. El cuestionario consistió en dos secciones; la primera evaluó las características demográficas y de la práctica farmacéutica. En esta parte se eligieron preguntas cerradas o de respuesta múltiple para reducir el número de encuestados a la población de interés. Por ejemplo, una de las condiciones excluyentes para poder continuar con la encuesta hasta el final fue ser farmacéutico y tener experiencia en farmacias comunitarias luego del año 2000. Así, la interfaz del sistema online de encuestas no permitía continuar con la misma ante un determinado punto de inflexión en las respuestas. También se introdujo una pregunta abierta donde los encuestados tenían la libertad de escribir la ciudad en la que trabajaban.

La otra sección evaluó la percepción de los farmacéuticos oficinales sobre los medicamentos genéricos con preguntas sobre el tipo de prescripciones y sobre la sustitución de los medicamentos genéricos junto con los conocimientos de los farmacéuticos sobre los mismos. La utilización de preguntas parcialmente estructuradas con forma de una escala tipo Likert fueron las más adecuadas para obtener la información necesaria.

8.4.6 Análisis de la encuesta piloto

Las respuestas de cada pregunta fueron contabilizadas en una planilla de Excel. El análisis de datos se llevó a cabo usando frecuencia y proporciones para la descripción de los resultados. No se utilizaron herramientas estadísticas adicionales ya que se trató de un estudio piloto con un reducido número de muestras

9. Resultados

9.1 Carbamazepina en el mercado Argentino

9.1.1 Especialidades medicinales comercializadas

La especialidad medicinal que contiene carbamazepina considerada innovadora es la desarrollada por Laboratorios Novartis A.G. lleva el nombre comercial Tegretol®, fue aprobada por primera vez por la FDA en 1974. Las formulaciones de comprimidos recubiertos y liberación controlada son las consideradas como referencia para los estudios de bioequivalencia exigidos por la ANMAT cuando para las nuevas especialidades medicinales que contienen carbamazepina como principio activo ^{40,55}.

Desde la aparición de la normativa de bioequivalencia para la carbamazepina, se han discontinuado más de 15 especialidades medicinales por no cumplir con los criterios especificados por la ANMAT, entre ellas se encuentran 3 marcas (consultado en octubre de 2013) cuya comercialización está suspendida, supeditada a la realización de los estudios de bioequivalencia⁵⁶.

Hasta la fecha, enero de 2014 inclusive, se encuentran inscriptas en la ANMAT once especialidades medicinales aprobadas que contienen carbamazepina como principio activo. Entre estos productos, once poseen la forma farmacéutica de comprimidos en presentaciones de 30 y/o 60 unidades, incluyendo las especialidades medicinales de referencia.

Entre las presentaciones autorizadas para su comercialización, existen 4 marcas comerciales que se encuentran faltantes en el mercado de acuerdo a la fuente consultada de las cuales 2 poseen sus certificados fuera de vigencia, con posibilidad de futura reinscripción de los mismos. Estas son la carbamazepina Elebe en comprimidos de 200 mg presentados en 30 y 60 unidades y la carbamazepina Templane R en comprimidos de igual dosis presentados en 30 unidades. Esta información fue recuperada de la página web de la ANMAT antes de la creación del LOMAC.

En este sentido, es importante destacar que aquellas especialidades medicinales que no han sido reinscriptas en la ANMAT no se comercializan; a diferencia de lo que sucede en el caso de la carbamazepina Denver Farma cuya comercialización no está suspendida a pesar de no haber evidencia de reinscripción de su certificado que autoriza su comercialización hasta la fecha.

A continuación se muestra una tabla con la descripción de los productos comercializados, datos obtenidos del Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC)⁵⁷.

Tabla 5. Listado Oficial de Medicamentos actualmente comercializados hasta enero de 2014 inclusive, que poseen carbamazepina como principio activo.

Nombre Comercial	Laboratorio	Certificado ANMAT N°	Vigencia	Forma farmacéutica	Dosis (mg)	Presentación (unidades)
ACTINERVAL	LABORATORIOS BAGO S.A.	39586	13/09/2016	comprimidos	200	30 60
CARBAMAT	PFIZER S.R.L.	38801	11/06/2015	comprimidos	200	30 60
CARBAMAZEPI NA DENVER FARMA ^(b)	DENVER FARMA S.A.	42900	01/12/2013	comprimidos	200	30 60
CARBAMAZEPI NA FABRA ^(a)	LABORATORIOS FABRA S.A.	39885	27/11/2016	comprimidos	200	30
CONFORMAL 200	IVAX ARGENTINA S.A.	44707	17/11/2015	comprimidos	200	30 60
CONFORMAL 400 AP	IVAX ARGENTINA S.A.	44707	17/11/2015	comprimidos acción prolongada	400	30
C.M.P. 200 ^(a) (CARBAMAZEPINA KLONAL)	KLONAL S.R.L.	43687	29/08/2014	comprimidos	200	30
ELEBE ^{(a) (b)}	MEDIPHARMA S.A.	47756	12/03/2014	comprimidos	200	30 60
TEGRETOL ^(c)	NOVARTIS ARGENTINA S.A.	23735	30/11/2014	comprimidos	200	30 60
TEGRETOL 400 LC ^(c)	NOVARTIS ARGENTINA S.A.	23735	30/11/2014	comprimidos acción prolongada	400	30 60
TEMLANE R ^(a) ^(b)	TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	41800	24/09/2012	comprimidos	200	30

(a) Faltante en la droguería consultada.

(b) Certificado fuera de vigencia.

(c) Medicamento de referencia.

9.1.2 Especialidades medicinales de carbamazepina con estudios de bioequivalencia

La ANMAT ha publicado los medicamentos de alto riesgo sanitario que poseen estudios aceptables de biodisponibilidad y bioequivalencia, entre ellos la carbamazepina. La importancia de la presentación de estos datos por parte de la autoridad sanitaria radica en la equivalencia terapéutica que poseen estos medicamentos frente a los medicamentos originales, y las prácticas de sustitución que se pueden realizar

con ellos en base a esta información. A continuación se muestra una tabla donde se reúnen diez especialidades medicinales de alto riesgo sanitario que contienen carbamazepina como principio activo y que se encuentran autorizadas por sus correspondientes certificados. Esto significa que los medicamentos que poseen estudios de BE son los mismos comercializados según el LOMAC para el período de enero 2014.

Tabla 6. Fragmento del listado de medicamentos de alto riesgo sanitario con estudios de BE actualizado a enero de 2014. Fuente: ANMAT

Nombre Comercial	Laboratorio	Certificado N°
ACTINERVAL	LABORATORIOS BAGO S.A.	39586
CARBAMAT	PFIZER S.R.L.	38801
CARBAMAZEPINA DENVER FARMA	DENVER FARMA S.A.	42900
CARBAMAZEPINA FABRA	LABORATORIOS FABRA S.A.	39885
CARBAMAZEPINA KLONAL	KLONAL S.R.L.	43687
CONFORMAL 200	IVAX ARGENTINA S.A.	44707
CONFORMAL 400 AP	IVAX ARGENTINA S.A.	44707
ELEBE	MEDIPHARMA S.A.	47756
TEMPANE R	TUTEUR S.A.C.I.F.I.A	41800
TEGRETOL	NOVARTIS S.A.	23735

9.1.3 Alternativas comerciales de carbamazepina y sus precios

La accesibilidad a los medicamentos representa uno de los factores claves ante la toma de decisión por parte del paciente para elegir una especialidad medicinal u otra con la misma droga, forma farmacéutica y presentación. Los productos de referencia, tales como el Tegretol® en el caso de la carbamazepina, suelen tener un costo mayor que aquellos que son considerados copias, productos similares o de fuentes múltiples.

Tabla 7. Precios de venta al público de especialidades medicinales que contienen carbamazepina.
Fuente: Asociación de Propietarios de Farmacias Cooperativa de Provisión Limitada (Asoprofarma).
Marzo 2014

Nombre Comercial	Forma farmacéutica	Dosis (mg)	Presentación (unidades)	PVP (\$)	Variación (%)	PPC (\$)
ACTINERVAL	comprimidos	200	30	70,52	43,85	2,35
ACTINERVAL	comprimidos	200	60	95,58	214,31	1,59
CARBAMAT	comprimidos	200	30	91,47	10,90	3,04
CARBAMAT	comprimidos	200	60	160,41	27,70	2,67
CARBAMAZEPINA DENVER FARMA	comprimidos	200	30	89,4	13,47	2,98
CARBAMAZEPINA DENVER FARMA	comprimidos	200	60	161,98	26,46	2,70
CONFORMAL 200	comprimidos	200	30	91,56	10,79	3,05
CONFORMAL 200	comprimidos	200	60	171,85	19,20	2,86
CONFORMAL 400 AP	comprimidos acción prolongada	400	30	214,69	10,57	7,15
C.M.P. 200	comprimidos	200	30	sin datos	sin datos	sin datos
ELEBE	comprimidos	200	30	33,87	299,50	1,12
ELEBE	comprimidos	200	60	87,83	233,22	1,46
TEMLANE R	comprimidos	200	30	sin datos	sin datos	sin datos

Los precios de venta al público varían de acuerdo a la presentación de la especialidad medicinal y la dosis de la misma. Como regla general, mayor cantidad de comprimidos significa menor precio por comprimido y dosis mayores, un precio más alto del medicamento. Llamativamente para la dosis de 200 mg de la especialidad medicinal de referencia los comprimidos tienen un precio superior en la presentación de 30 unidades versus la presentación de 60 unidades. Lo contrario sucede para la presentación de 400 mg en comprimidos de acción prolongada.

Tabla 8. Precio de venta al público de Tegretol® comprimidos de 200 y 400 mg. Fuente: Asociación de Propietarios de Farmacias Cooperativa de Provisión Limitada (Asoprofarma), marzo 2014.

Nombre comercial	Forma farmacéutica	Dosis (mg)	Presentación (unidades)	Precio venta público (pesos)	Precio por comprimido (pesos)
TEGRETOL	comprimidos	200	30	101,44	3,38
TEGRETOL	comprimidos	200	60	204,84	3,41
TEGRETOL 400 LC	comprimidos acción prolongada	400	30	237,38	7,91
TEGRETOL 400 LC	comprimidos acción prolongada	400	60	403,25	6,72

La diferencia entre el precio de venta al público entre el medicamento de referencia para 30 unidades en comprimidos de 200 mg y las alternativas disponibles en el mercado alcanza como máximo un 299,50% para la marca comercial Elebe y un mínimo de 10,79% para la marca comercial Conformal; mientras que para la misma dosis en presentación de 60 comprimidos la diferencia oscila entre un 232,22 y 19,20% como máximos y mínimos coincidiendo en las mismas marcas comerciales respectivamente.

Por su parte, la marca comercial Elebe (faltante en el mercado) que es la más económica respecto al producto de referencia, muestra un incremento en el precio de sus comprimidos de 200 mg en presentación de 60 unidades siendo éstos un 30% más caros, es decir, que ocurre un incremento de precio por comprimido similar al caso del Tegretol® de 200 mg en presentación de 30 y 60 unidades.

Grafico 1. Diferencia entre el precio del medicamento de referencia Tegretol® y distintas especialidades medicinales que contienen carbamazepina de 200 mg monodosis de 30 comp., expresado en porcentaje.

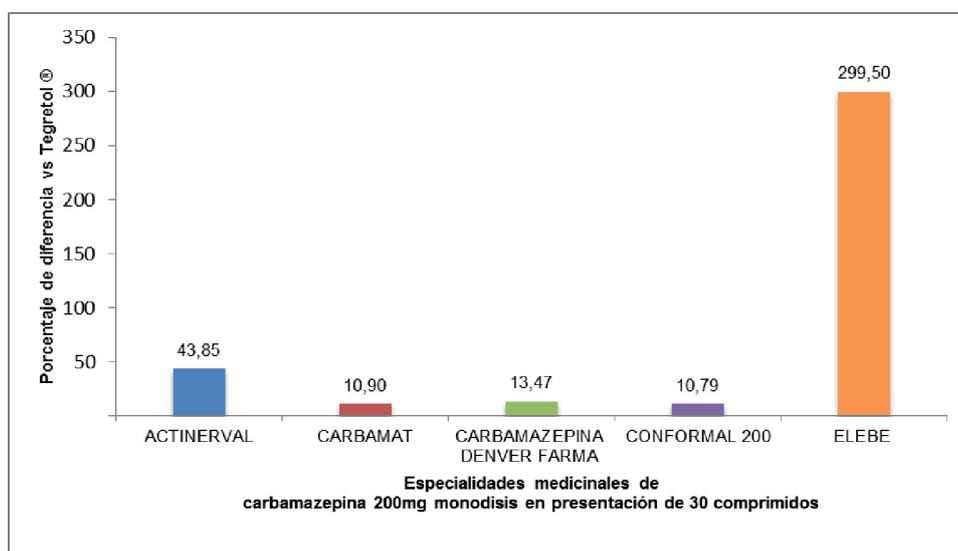
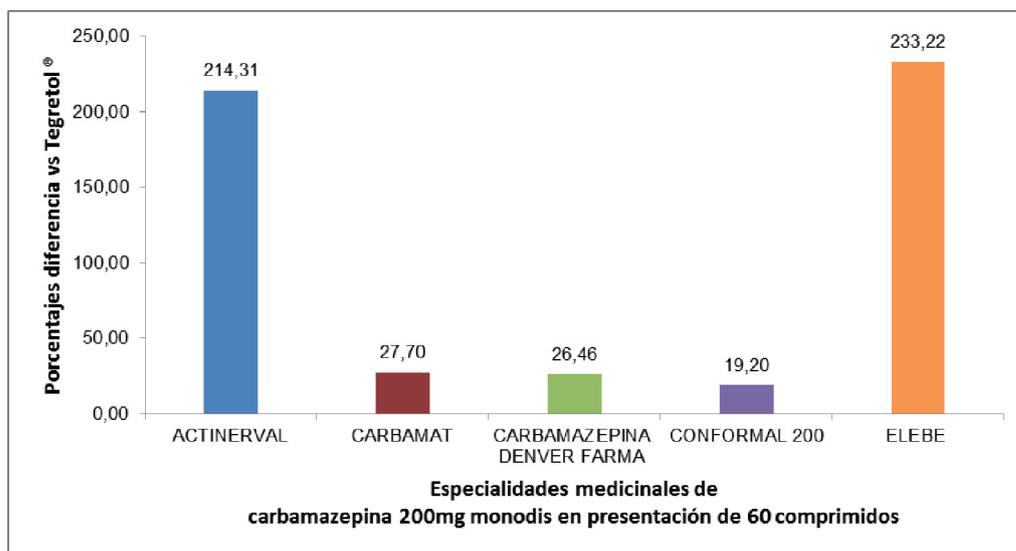


Gráfico 2. Diferencia entre el precio del medicamento de referencia Tegretol® y distintas especialidades medicinales que contienen carbamazepina de 200 mg monodosis de 60 comp., expresado en porcentaje



Es interesante observar que para la presentación de 200 mg monodosis de 30 comprimidos, la marca comercial Actinerval posee una diferencia del 43,85% respecto al producto de referencia, mientras que para la presentación de 60 comprimidos alcanza una diferencia mayor a 200%, ubicándose como la marca más competitiva detrás de Elebe. Esto responde a una reducción del precio por comprimido de Actinerval de aproximadamente 32%. El resto de las marcas competitivas no muestran una variación significativa en el precio de sus comprimidos por unidad entre las presentaciones de 30 y 60 unidades que supere el 13%.

9.1.4 Consumo de carbamazepina en los últimos años

A continuación se muestra una tabla con el consumo en unidades de distintas marcas de carbamazepina dentro del sector privado pertenecientes al mes de febrero entre los años 2010 y 2014.

Tabla 9. Venta en unidades de distintas marcas comerciales de carbamazepina para el mes de febrero entre los años 2010 y 2014.

Producto	feb-14	feb-13	feb-12	feb-11	feb-10
A	73.605	70.085	68.129	66.819	66.671
B	9.085	9.654	7.954	10.394	11.919
C	9.533	8.357	8.008	7.564	7.629
D	1.639	1.063	905	671	400
E	205.452	214.971	200.871	210.117	305.262
F	160	171	229	249	80
G	73	1.954	2.176	1.988	1.748
Referencia	750.172	788.697	786.723	776.941	750.616

Es interesante observar que el producto de referencia fue el más vendido a pesar de ser el producto con el precio más alto. Por su parte, el producto más competitivo fue el que menos unidades vendió en febrero de 2014, mientras que fue el segundo menos consumido en el resto de los años analizados. La variación en su dispensación puede estar relacionada con la falta de este producto en el mercado durante los últimos meses de acuerdo a la fuente consultada.

La carbamazepina E parece ser el producto con mayor consumo luego del producto de referencia, donde la diferencia en precio para sus distintas presentaciones no supera el 19,20% como máximo.

En la siguiente tabla se aprecia el consumo en pesos de los productos mencionados, donde la diferencia es notable entre el producto de referencia y sus similares.

Tabla 10. Consumo en pesos de distintas marcas comerciales de carbamazepina para el mes de febrero entre los años 2010 y 2014.

Producto	feb-14	feb-13	feb-12	feb-11	feb-10
A	3.887.848,09	3.302.878,84	2.911.430,60	2.603.529,61	2.359.175,12
B	651.865,78	630.801,79	451.436,03	513.529,57	522.531,18
C	558.873,64	377.931,70	310.292,01	242.951,32	185.514,64
D	56.862,38	31.803,63	23.492,68	15.390,67	8.061,62
E	19.076.072,91	16.553.161,10	13.049.440,27	11.492.315,81	14.941.487,76
F	7.260,72	6.560,90	7.384,86	7.017,31	1.890,94
G	1.902,34	56.403,63	61.326,89	52.531,96	47.041,68
Referencia	84.591.352,54	71.877.912,23	61.559.895,41	55.151.860,90	46.422.235,41

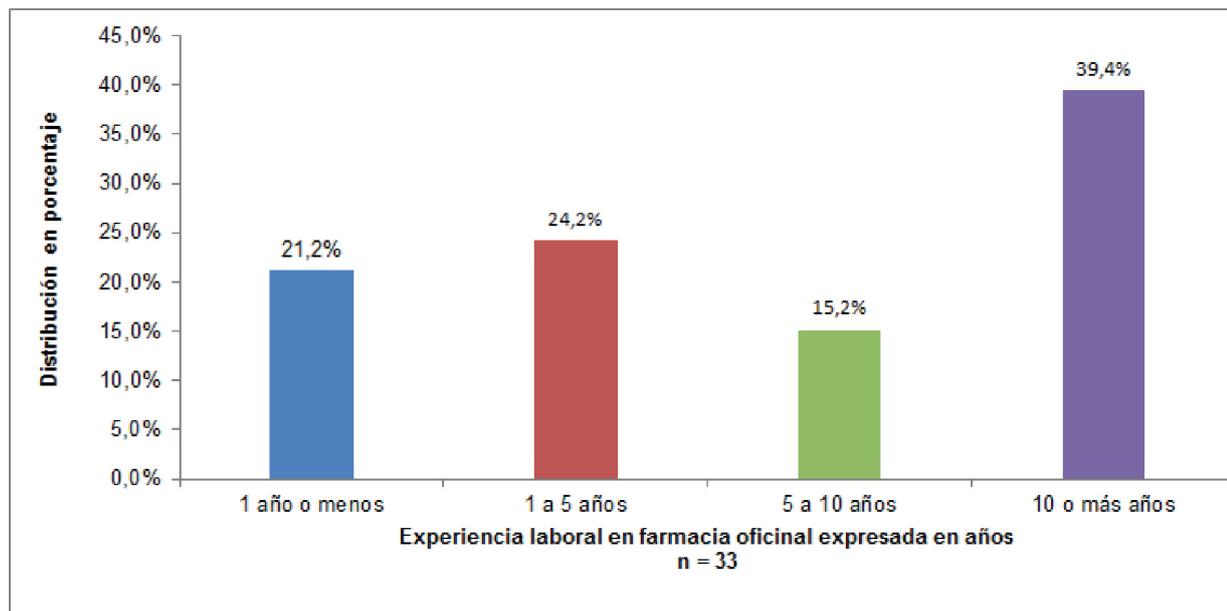
9.2 Encuesta piloto

9.2.1 Resultados de la encuesta piloto

La encuesta piloto fue contestada por 41 personas, 28 de sexo femenino y 13 masculino, de los cuales aproximadamente el 27% son mayores de 50 años, 39% son menores de 30 años y el resto entre 40 y 50 años, con trabajo y residencia en la provincia de Buenos Aires y la CABA.

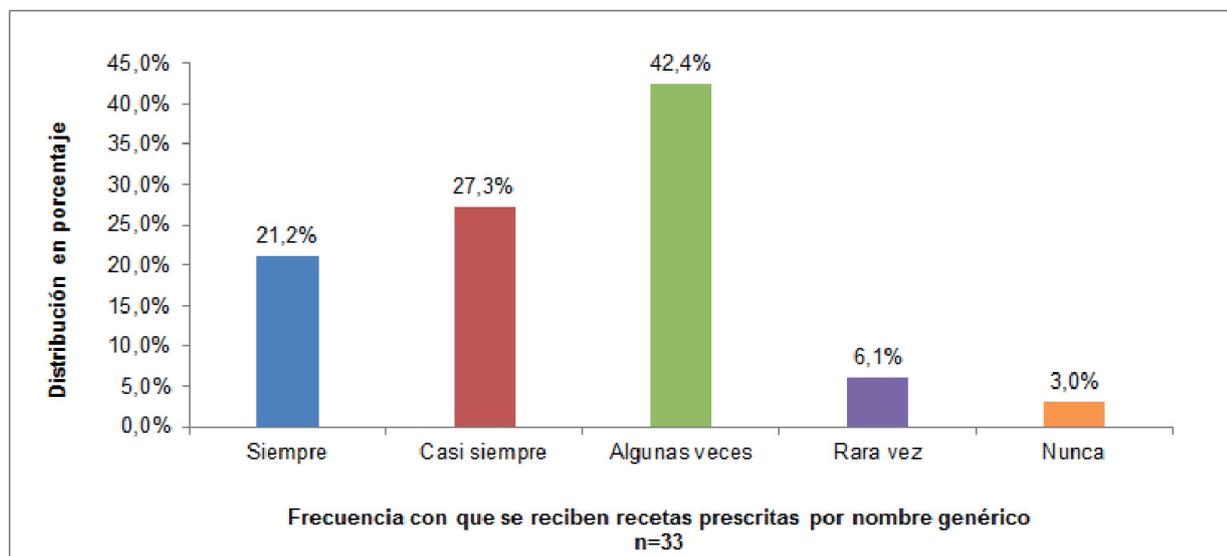
De los 41 encuestados, 38 resultaron ser farmacéuticos de los cuales 19 trabajaban en farmacia oficial al tiempo de la encuesta y 15 lo hicieron entre los años 2000 y 2013. Es decir que la población se redujo a 34 encuestados que reunían los requisitos para continuar con las preguntas. El margen de error es de ± 1 encuestado, debido a fluctuaciones del sistema utilizado y los criterios establecidos para poder continuar respondiendo desde una pregunta anterior. En cuanto a la experiencia laboral de la población, un 40% trabajó en farmacia oficial por más de 10 años mientras aproximadamente un 20 % lo hizo durante un año o menos (gráfico 3).

Gráfico 3. Distribución de experiencia laboral de la población consultada, expresado en porcentaje



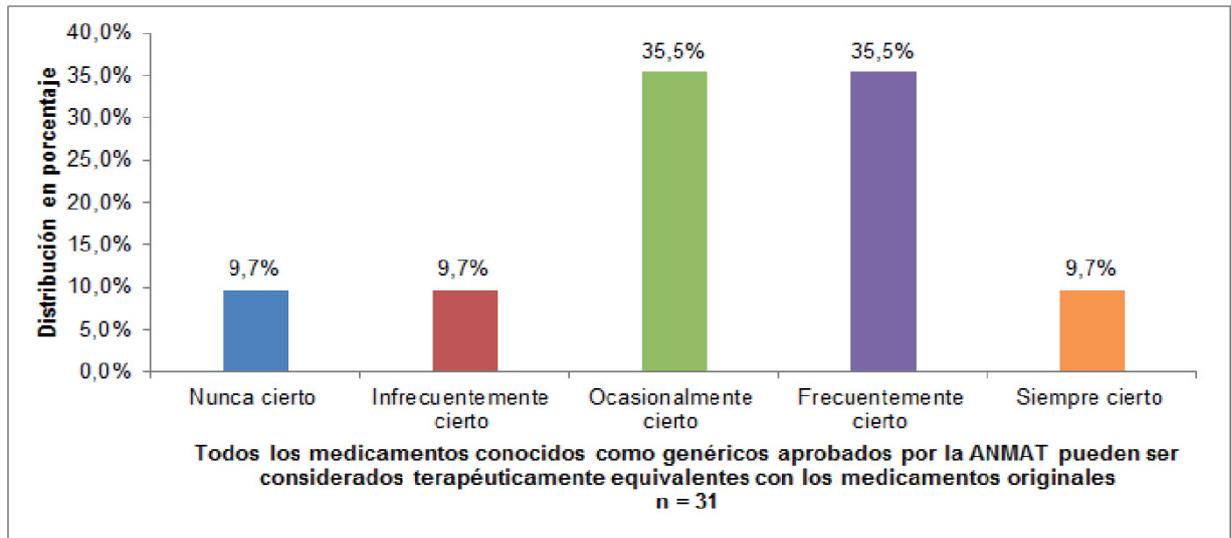
Sobre la prescripción por nombre genérico, el 90,9% recibe recetas por nombre genérico (respuestas acumuladas entre siempre, casi siempre y algunas veces del gráfico 4). De los encuestados un 60% declara que los pacientes algunas veces están dispuestos a hablar sobre los medicamentos genéricos.

Gráfico 4. Distribución Likert en cuanto a La frecuencia con que se reciben recetas prescritas por nombre genérico.



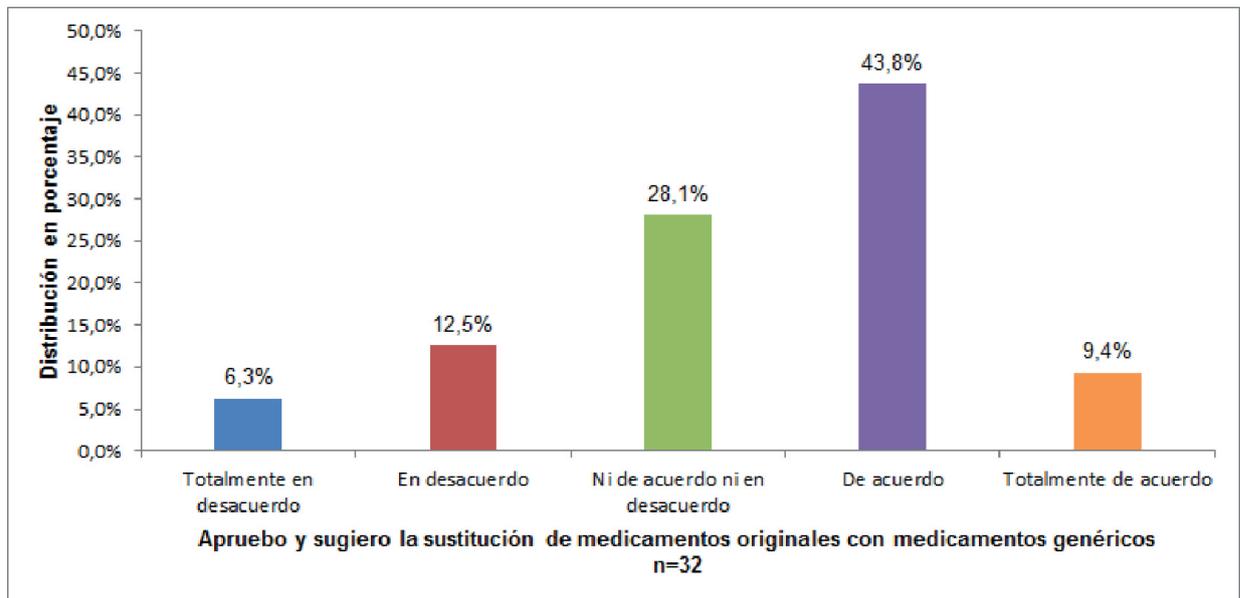
El 78% responde que se debería establecer una política de sustitución de marcas y medicamentos genéricos en la Argentina, donde además el 81% piensa que los programas académicos no hacen suficiente hincapié en la situación y en el manejo de genéricos en el país. El 65% contesta que necesita mayor formación en cuanto a la sustitución de genéricos de carbamazepina. Sobre la equivalencia terapéutica de los medicamentos aprobadas por la ANMAT, las respuestas se encuentran polarizadas entre ocasionalmente cierto (35,5%) y frecuentemente cierto (35,5%) como muestra el gráfico 5.

Gráfico 5. Distribución Likert en cuanto a la equivalencia terapéutica de los medicamentos genéricos aprobados por la ANMAT.



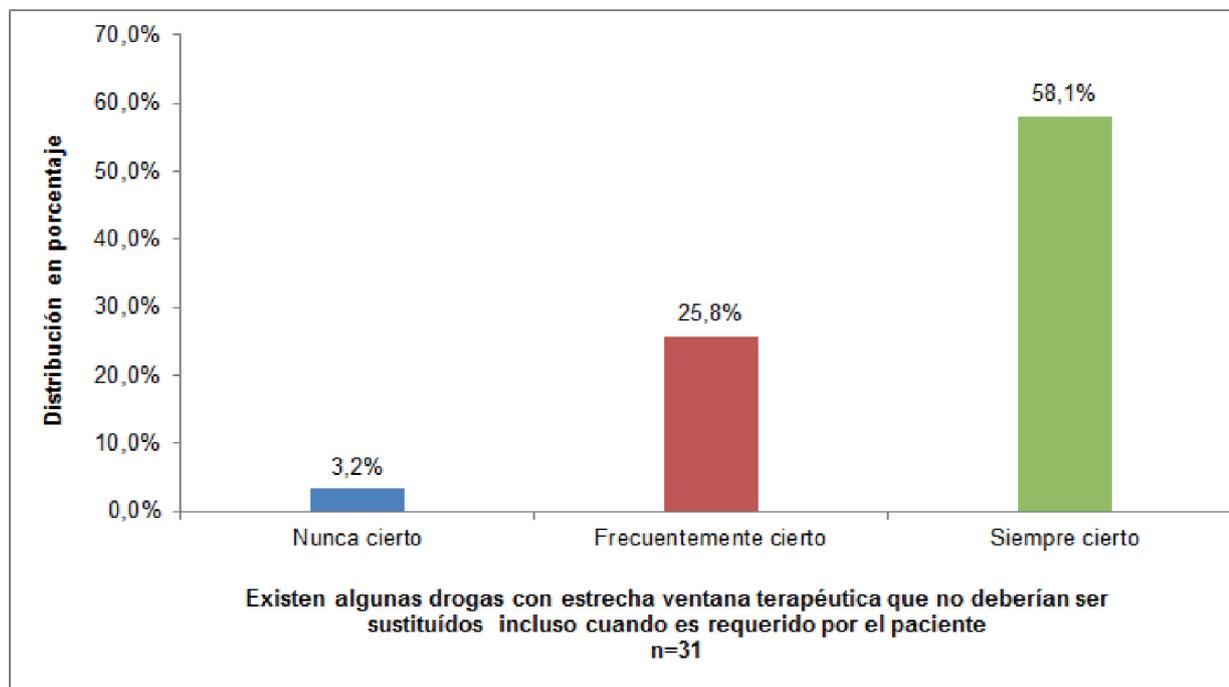
Sobre la aceptación de la sustitución de medicamentos originales con medicamentos genéricos, el 53.2% se manifiesta de acuerdo (porcentaje acumulado entre de acuerdo y totalmente de acuerdo del gráfico 6), el 18.8 % en desacuerdo (porcentaje acumulado entre desacuerdo y totalmente en desacuerdo), mientras que el 28% no se define.

Gráfico 6. Distribución Likert sobre la aprobación y sugerencia de sustitución de medicamentos originales con medicamentos genéricos.



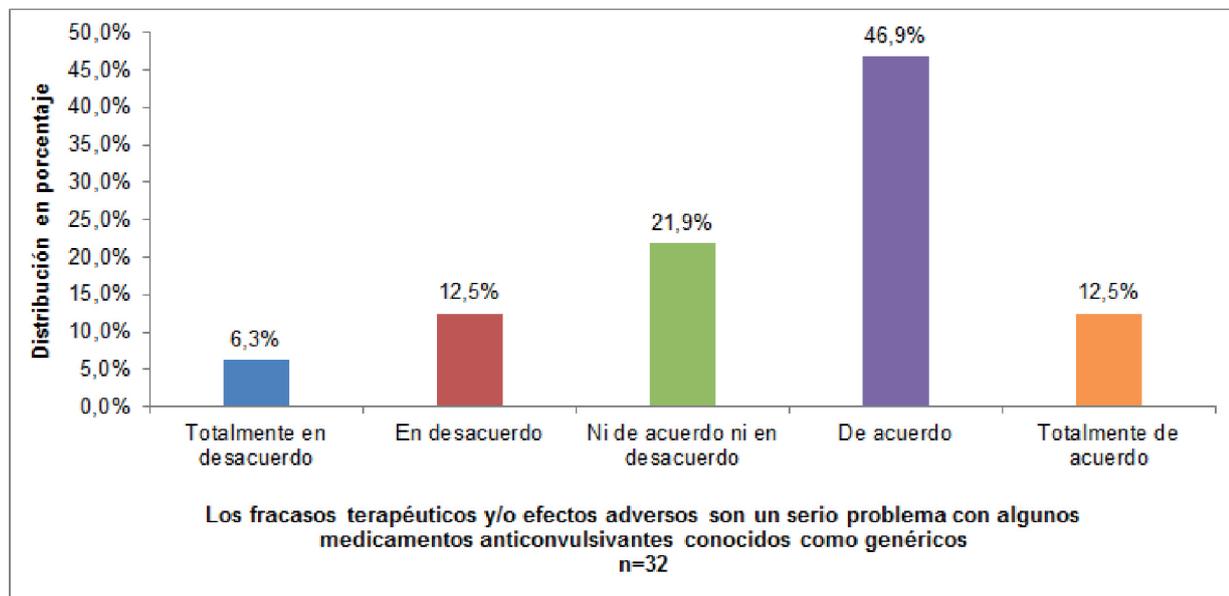
La pregunta sobre la sustitución de drogas con estrecha ventana terapéutica indica que un 83,9% de los encuestados piensan que no deberían ser sustituidos incluso cuando es requerido por el paciente (sumatoria entre frecuentemente cierto y siempre cierto en el gráfico 7).

Gráfico 7. Distribución Likert en cuanto a sustitución de medicamentos de estrecha ventana terapéutica.



Cuando se pregunta en forma específica por los medicamentos anticonvulsivantes, aproximadamente el 58% considera que los genéricos pueden causar efectos adversos o fracasos terapéuticos como muestra el gráfico 8.

Gráfico 8. Distribución Likert en cuanto los fracasos terapéuticos.



Sobre los estudios de bioequivalencia de las especialidades medicinales conocidas como genéricas que poseen carbamazepina, sólo un 25% de los encuestados responde en forma afirmativa (gráfico 9), lo que se puede traducir en el conocimiento que tiene de la regulación de bioequivalencia (disposición 3185). Cuando se pregunta acerca de su intercambiabilidad, el 40 % responde que no son intercambiables (gráfico 10).

Gráfico 9. Distribución Likert sobre los estudios de BE

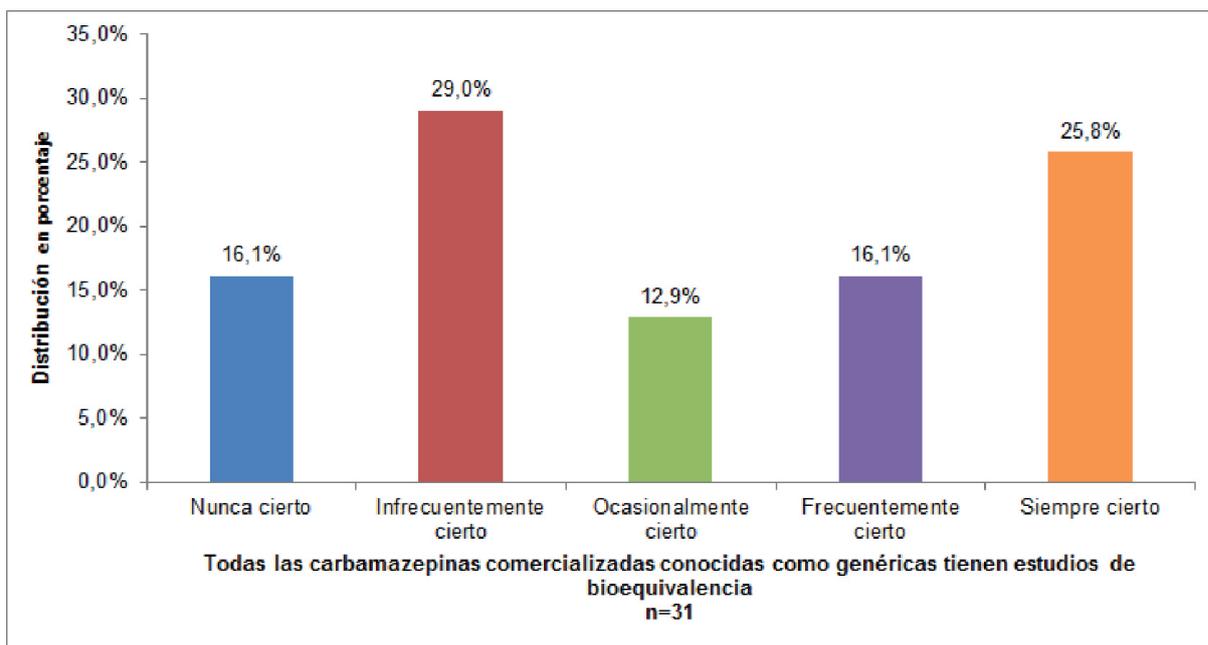
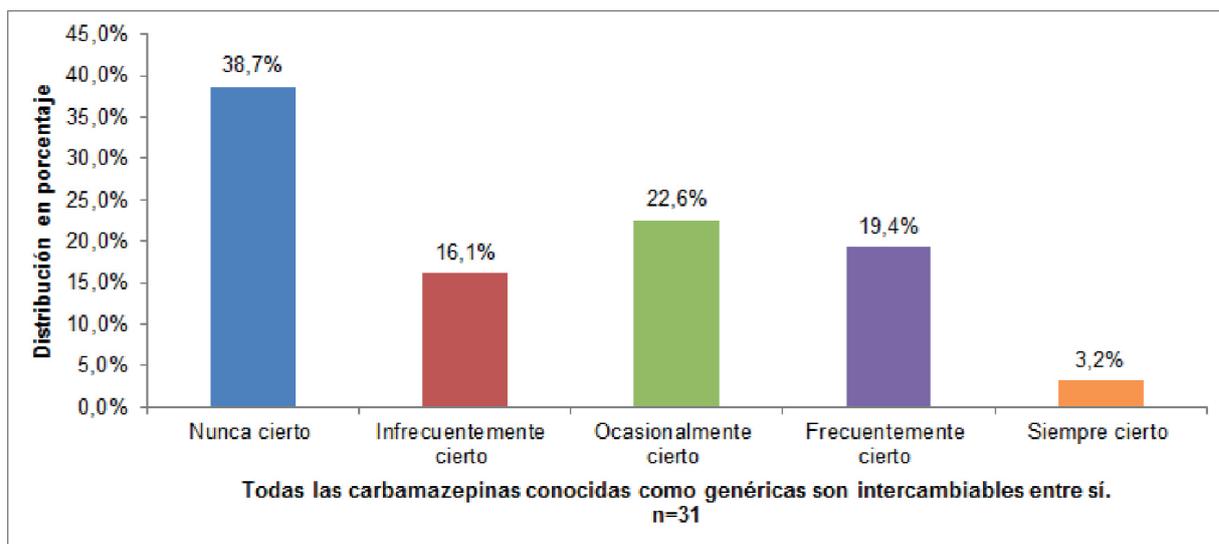


Gráfico 10. Distribución Likert sobre la intercambiabilidad de las distintas carbamazepinas



En el Anexo II se muestra la encuesta corregida de acuerdo a la validación del estudio piloto.

9.3 Planes de estudio de farmacia

9.3.1 Carrera de Farmacia a nivel nacional

Hasta marzo de 2014, la Argentina cuenta con 19 universidades y/o institutos donde se dicta la carrera de Farmacia, las cuales han sido acreditadas por la Comisión Nacional de Evaluación y Acreditación Universitaria (CONEAU), con una vigencia variable de acuerdo a los requisitos de este ente regulador.

Tabla 11. Universidades e Institutos donde se dicta la carrera de Farmacia en la Argentina⁵⁸

Provincia	Institución	Resolución
Bahía Blanca	Universidad Nacional del Sur	885/11
Buenos Aires	Universidad de Morón	868/11
Buenos Aires	Universidad Nacional de La Plata	618/13
CABA	Universidad Argentina John F. Kennedy	862/11
CABA	Universidad de Belgrano	391/12
CABA	Universidad de Buenos Aires	391/07
CABA	Instituto Universitario Escuela de Medicina Hospital Italiano	711/07
CABA	Universidad Maimónides	953/11
Chaco	Universidad Nacional del Chaco Austral	813/11
Chubut	Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco sede Comodoro Rivadavia	874/11
Córdoba	Universidad Nacional de Córdoba	861/11
Córdoba	Universidad Católica de Córdoba	864/11
La Rioja	Universidad Nacional de La Rioja	877/11
Mendoza	Universidad Juan Agustín Maza	870/11
Misiones	Universidad Nacional de Misiones	879/11
San Juan	Universidad Católica de Cuyo	887/11
San Luis	Universidad Nacional de San Luis	349/07
Santa Fe	Universidad Nacional de Rosario	339/07
Tucumán	Universidad Nacional de Tucumán	880/11

La resolución del Ministerio de Educación, Ciencia y Tecnología (MECYT) N° 566/04 define los estándares de acreditación del título Licenciado en Farmacia o Farmacéutico, donde se establece una guía de áreas temáticas mínima sobre las cuales el profesional debe poseer conocimiento.

Los contenidos curriculares básicos de todas las carreras de Farmacia, si bien deben ser adecuados para garantizar la formación correspondiente del profesional, preservan un espacio para que cada una de las Universidades y/o Institutos donde la carrera se dicta, pueda elaborar un plan de estudio y precise el perfil deseado para sus graduados⁵⁹.

De las Universidades que dictan la carrera de Farmacia en el país, tres de ellas (Universidad de Morón, Universidad Nacional del Chaco Austral y Universidad Católica de Cuyo) no presentan los planes de estudio en formato online a través de sus páginas web. El resto de las Universidades que presentan sus planes de estudio online, sólo cuatro (Universidad Nacional de La Plata, Universidad de Belgrano, Universidad

de Buenos Aires y Universidad Nacional de Rosario) muestran además, los contenidos mínimos de cada materia, donde se puede apreciar los temas abordados en cada una de ellas.

Tabla 12. Acceso a planes de estudio de Farmacia a través de las páginas web de cada una de las universidades consultadas.

Institución	Plan de estudio online	Contenidos mínimos online
Universidad Nacional del Sur	si	no
Universidad de Morón	si	no
Universidad Nacional de La Plata	si	si
Universidad Argentina John F. Kennedy	si	no
Universidad de Belgrano	si	si
Universidad de Buenos Aires	si	si
Instituto Universitario Escuela de Medicina Hospital Italiano	si	no
Universidad Maimónides	si	no
Universidad Nacional del Chaco Austral	si	no
Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco sede Comodoro Rivadavia	si	no
Universidad Nacional de Córdoba	si	no
Universidad Católica de Córdoba	si	no
Universidad Nacional de La Rioja	si	no
Universidad Juan Agustín Maza	si	no
Universidad Nacional de Misiones	si	no
Universidad Católica de Cuyo	no	no
Universidad Nacional de San Luis	si	no
Universidad Nacional de Rosario	si	si
Universidad Nacional de Tucumán	si	no

9.3.2 Medicamentos genéricos en planes de estudio

El estudio de los medicamentos genéricos como eje central no forma parte de los contenidos curriculares básicos requeridos por la CONEAU para la acreditación de la carrera de Farmacia. Si bien puede considerarse que su estudio existe de manera indirecta como complemento de otras áreas temáticas en las siguientes materias presentes en la resolución MECYT N° 566/04:

- **GARANTÍA DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS**
Sistemas de calidad.
Introducción al control de calidad: circuito de la calidad y control de calidad de medicamentos.
Equivalencia farmacéutica.
- **TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA Y BIOFARMACIA**
Biofarmacia y biodisponibilidad.

- **LEGISLACIÓN Y ÉTICA FARMACÉUTICA**
Legislación Nacional y provincial sobre la actividad farmacéutica.
Legislación frente a drogas y medicamentos. Organismos fiscalizadores nacionales e internacionales.
Acceso a los medicamentos. Patentes.

9.3.3 Análisis de los Planes de estudio de cuatro Universidades

9.3.3.1 Universidad Nacional de La Plata

La Universidad Nacional de La Plata incluye en su plan de estudios Resolución CONEAU N° 618/13 las siguientes materias donde se infiere el estudio de medicamentos genéricos⁶⁰:

BIOFARMACIA

Biodisponibilidad, factores que contribuyen a ella.

ECONOMIA Y LEGISLACION FARMACEUTICA

Legislación nacional y provincial sobre la actividad farmacéutica. Régimen legal de aprobación de especialidades medicinales.

Organismos fiscalizadores nacionales e internacionales.

9.3.3.2 Universidad de Belgrano

La Universidad de Belgrano incluye en su plan de estudios Resolución CONEAU N° 047/11 las siguientes materias donde se infiere el estudio de medicamentos genéricos⁶¹:

SALUD PÚBLICA Y LEGISLACIÓN SANITARIA

Control de medicamentos. Organismos fiscalizadores nacionales e internacionales.

Legislación Nacional y Provincial sobre la actividad farmacéutica

BIOFARMACIA Y GARANTÍA DE CALIDAD

Formulaciones farmacéuticas y biodisponibilidad. Métodos *in-vivo* e *in-vitro*.

Introducción al control de calidad. Circuito de la calidad y control de la calidad de los medicamentos.

Equivalencia farmacéutica.

CONTROL, REGULACIÓN Y UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS

Prescripción de Medicamentos.

Mercado farmacéutico. Patentes.

Marcas farmacéuticas y Medicamentos Genéricos.

Costos y Precios de Medicamentos.

MARCAS, PATENTES Y COMERCIO FARMACÉUTICO (Materia optativa de formación específica)

Política farmacéutica, acceso a los medicamentos. Denominaciones comunes internacionales y nacionales. Nombres genéricos.

Prescripción genérica y sustitución farmacéutica. Legislación nacional sobre marcas y patentes.

Instituto Nacional de la Propiedad Intelectual. Patentes de productos farmacéuticos en la legislación nacional e internacional.

Evolución histórica del proceso de patentamiento farmacéutico y las consecuencias sobre el mercado argentino.

DESARROLLO DE NUEVOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS (Materia optativa de formación específica)

Biodisponibilidad. Concentraciones plasmáticas. Bioequivalencia. Desarrollo de preparaciones.

9.3.3.3 Universidad de Buenos Aires

La Universidad de Buenos Aires incluye en su plan de estudios Resolución CONEAU N° 047/11 las siguientes materias donde se infiere el estudio de medicamentos genéricos⁶²:

TECNOLOGIA FARMACÉUTICA I

Biofarmacia y biodisponibilidad.

CALIDAD DE MEDICAMENTOS

Sistemas de calidad. Control de calidad: circuito de la calidad y control de calidad de medicamentos. Equivalencia farmacéutica.

LEGISLACIÓN FARMACÉUTICA Y DERECHOS HUMANOS

Legislación Nacional y Provincial respecto de la actividad farmacéutica.

Normativa internacional: el MERCOSUR. Organismos fiscalizadores nacionales e internacionales

Acceso a medicamentos. Patentes e invenciones.

BIOFARMACIA Y BIODISPONIBILIDAD (Asignatura específica de orientación).

Absorción y biodisponibilidad. Biodisponibilidad de fármacos.

Clasificación Biofarmacéutica.

9.3.3.4 Universidad Nacional de Rosario

La Universidad Nacional de Rosario incluye en su plan de estudios Resolución CONEAU N° 339/07 las siguientes materias donde se infiere el estudio de medicamentos genéricos⁶³:

TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

La prescripción. La dispensación. Concepto de calidad.

TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA Y BIOFARMACIA

Conceptos generales biofarmacéuticos. Biofarmacia. Aproximaciones a la medida de equivalencia clínica. Biodisponibilidad. Conceptos. Biodisponibilidad: desarrollo del concepto. Factores que influyen en la biodisponibilidad de los medicamentos. Biodisponibilidad absoluta y relativa. Estudios de biodisponibilidad: diseño experimental. Alcance práctico de las medidas de biodisponibilidad.

Bioequivalencia. Equivalencia química, biológica y terapéutica. Diseño y protocolo de los estudios.

Metodología de ensayo, consideraciones estadísticas y criterio de decisión. Medicamentos equivalentes. Medicamentos bioequivalentes.

FARMACIA Y SOCIEDAD

Leyes Nacionales y Provinciales que regulan el ejercicio profesional farmacéutico en los distintos ámbitos de actuación.

FARMACIA CLÍNICA

Nombre genérico, medicamento genérico, medicamento similar o copia. Producto de referencia. Producto innovador. Bioequivalencia. Equivalencia farmacéutica. Descubrimiento y desarrollo de fármacos.

GARANTÍA DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS

Calidad. Conceptos de calidad y principios básicos. Calidad farmacéutica.

Organismos fiscalizadores nacionales e internacionales.

9.3.4 Comparación de acuerdo a contenidos requeridos por la CONEAU

La definición de equivalencia terapéutica asociado al concepto de biodisponibilidad y bioequivalencia es presentado en todas las universidades analizadas en materias que incluyen el término biofarmacia en su nombre. La Universidad de Buenos Aires incluye además el concepto de Clasificación Biofarmacéutica en la materia Biofarmacia y Biodisponibilidad.

La Universidad de Belgrano muestra ser la universidad que mayor hincapié hace en cuánto a los medicamentos genéricos en la materia Control, Regulación y Utilización de medicamentos donde los temas

son nuevamente presentados en la materia optativa de formación específica Marcas, Patentes y Comercio Farmacéutico. Del resto de las universidades consultadas, solo la Universidad Nacional de Rosario presenta el tema de medicamentos genéricos en la materia Farmacia Clínica junto con otros conceptos relevantes tales como productos de referencia e innovadores.

En cuanto a la legislación Nacional y Provincial respecto de la actividad farmacéutica, todas las universidades consultadas incluyen este tema dentro de sus contenidos mínimos, así como también las normativas internacionales que rigen los medicamentos y los organismos nacionales e internacionales que los regulan.

El concepto de calidad está presente en distintas materias de las universidades analizadas. La Universidad de Belgrano y la Universidad de Buenos Aires introducen además el tema de acceso a medicamentos y patentes propuesto por la CONEAU.

Tabla 13. Áreas de estudio exigidas por la CONEAU en distintas materias académicas de cuatro universidades del país.

Área de estudio CONEAU	Universidad Nacional de La Plata	Universidad de Belgrano	Universidad de Buenos Aires	Universidad de Rosario
Sistemas de calidad. Control de calidad	Control de Calidad de Medicamentos	1. Salud Pública y legislación sanitaria 2. Biofarmacia y Garantía de calidad	Calidad de Medicamentos	Garantía de calidad de medicamentos
Equivalencia farmacéutica	Biofarmacia	Biofarmacia y garantía de calidad	Calidad de medicamentos	Farmacia clínica
Biofarmacia y biodisponibilidad	Biofarmacia	1. Biofarmacia y garantía de calidad 2. Desarrollo de nuevos productos farmacéuticos	1. Tecnología farmacéutica I 2. Biofarmacia y biodisponibilidad	Tecnología farmacéutica y biofarmacia
Legislación Nacional y Provincial	Economía y legislación farmacéutica	Salud pública y legislación sanitaria	Legislación farmacéutica y derechos humanos	1. Farmacia y sociedad 2. Garantía de calidad de medicamentos
Acceso a los medicamentos	sin datos	Marcas, patentes y comercio farmacéutico	Legislación farmacéutica y derechos humanos	sin datos
Patentes	sin datos	1. Control, regulación y utilización de medicamentos 2. Marcas, patentes y comercio farmacéutico	Legislación farmacéutica y derechos humanos	Farmacia clínica

10. Discusión

La formulación e implementación de políticas farmacéuticas es una tarea compleja y suele ocasionar tensiones y disyuntivas, principalmente porque involucra no sólo aspectos sanitarios sino también cuestiones industriales y de ciencia y tecnología⁶⁴. Sin duda el uso de medicamentos genéricos atiende a las necesidades actuales siendo una de las Estrategias de Medicamentos de la OMS (2004 – 2007), donde se plantea como objetivo que la población en todo el mundo tenga acceso a los medicamentos que necesitan, que las medicinas sean seguras, efectivas, de buena calidad y que las mismas sean prescriptas y usadas en forma racional.

La sustitución o intercambio de los medicamentos innovadores por los genéricos en el mundo es una práctica común desde fines de los años 70. En los 80 es cuando surgen las diferencias de los medicamentos genéricos y las agencias regulatorias comienzan a poner mayor énfasis en su control de calidad. Estas medidas fueron variando en su formato hasta la actualidad, con recomendaciones internacionales, logrando alcanzar un alto consenso de los estudios que se deben exigir a los medicamentos genéricos.

La sustitución se refiere a la acción de transferir al paciente de un medicamento a otro de diferente marca comercial y no está regulada. Bajo estas circunstancias, el prescriptor y el paciente deberían asegurarse que la administración del genérico posea la eficacia y seguridad comparable con el medicamento a ser sustituido. La intercambiabilidad es un término aplicado a medicamentos no innovadores, e implica que éstos sean de buena calidad y que se pueden sustituir terapéuticamente de forma segura y eficaz, con el medicamento Innovador o de referencia.

Uno de los principales desafíos en la implementación de una correcta política de genéricos es la falta de armonización en cuanto a la definición de **medicamento genérico** que existe en Latinoamérica y la ambigüedad en su uso en la Argentina¹⁸. Queda claro que en nuestro país existen medicamentos similares o copias y medicamentos similares con ensayos de bioequivalencia (genéricos) solamente para algunos fármacos designados por la ANMAT. Además, no existe una política de intercambiabilidad de medicamentos, por lo cual es difícil evaluar a ciencia cierta el impacto que tienen los medicamentos genéricos en el acceso a los medicamentos y en la salud de la población.

El profesional farmacéutico está habilitado para realizar la sustitución en el mostrador de farmacia de acuerdo a la Ley de prescripción de medicamentos por nombre genéricos: esta ley habilita la sustitución de los medicamentos similares a pedido del consumidor, incluso cuando muchas veces no es posible y/o recomendable. Por este motivo, es importante que el farmacéutico posea el conocimiento y las herramientas para realizar la sustitución de manera racional, principalmente con medicamentos de estrecha ventana terapéutica entre los que se encuentra la carbamazepina. Para llevar a cabo la tarea es importante que el profesional posea los criterios de bioequivalencia y esté informado acerca de los medicamentos que tienen los estudios aceptables.

En este trabajo se utilizó como ejemplo de medicamento genérico a la carbamazepina que debe tener ensayo de bioequivalencia según lo que establece la disposición 3185/99 de la ANMAT. A partir de este momento, los laboratorios que comercializaban carbamazepina debieron realizar el correspondiente ensayo de bioequivalencia contra el medicamento de referencia para permanecer en el mercado. Aquellos laboratorios que no cumplieron con dicha disposición debieron retirar el producto del mercado y dejar de comercializarlo. También con dicha disposición los laboratorios que solicitaron registro de comercialización nuevas formulaciones de carbamazepina debieron presentar el resultado del ensayo de bioequivalencia como condición de su aprobación. Por lo tanto, todos los medicamentos con carbamazepina que se comercializan en este momento tiene ensayos de bioequivalencia contra el producto de referencia.

En este trabajo se investigó cuáles eran las formulaciones existentes de carbamazepina comercializadas en el mercado, donde se encontró que actualmente existen once especialidades medicinales con carbamazepina con estudios aceptados, lo cual implica que estas formulaciones serían intercambiables solamente con el producto de referencia (Tegretol®).

En el análisis del precio de dichas formulaciones se observó que son más económicos que la referencia, con diferencias que van de 20% a 300%, aproximadamente. Esto es acorde con la situación de un medicamento genérico en el mundo^{65,66}, que ofrecen una alternativa más económica para los pacientes.

Lo que llama la atención es la gran variación de precios, donde no dispone elementos para interpretar la causa de tal diferencia.

Si bien el acceso a los medicamentos se convierte en un factor limitante en el momento de su dispensación debido a su precio, es interesante observar cómo el producto de mayor dispensación de carbamazepina fue la especialidad medicinal de referencia en los últimos años, lo que sugiere una mayor aceptación de este medicamento que sus genéricos. Le sigue en ventas el producto que sólo tiene una diferencia en precio del 19,20%. No ha sido evaluado en este trabajo si la sustitución es solicitada por el paciente y/o los médicos prescriptores.

Las diferencias en ventas podrían ser debidas a que la referencia es la más conocida por los médicos y tuvo mayor penetración en el mercado, por lo cual la prefieren. También, podría ser que tanto pacientes, médicos y farmacéuticos, sepan que la sustitución lleva un riesgo para el control de las convulsiones. Cabe destacar que no hay ningún impedimento para sustituirlo desde las obras sociales y prepagas. Sin embargo, algunos profesionales médicos agregan a la receta la inscripción **no sustituir**, no sólo para las anticonvulsivantes sino también para otros medicamentos de alto riesgo terapéutico. Esta práctica que suelen hacer los médicos está fundada en la creencia que las copias no son iguales, no sabemos si realmente conocen las reglas de sustitución, o si se guían por resultados con sus pacientes particulares y no por estudios de bioequivalencia que lo comprueben. Es necesario que los profesionales de la salud notifiquen al sistema de farmacovigilancia de la ANMAT cuando tengan experiencias por falta de eficacia con un medicamento genérico con sus pacientes, dado que es la única forma de detectar que un genérico no está funcionando.

La sustitución de medicamentos de estrecha ventana terapéutica como la carbamazepina está en materia de discusión por distintas sociedades y organizaciones a nivel nacional e internacional. La Liga Argentina contra la Epilepsia no recomienda el uso de otro antiepiléptico mientras se tenga un buen control de las crisis con el medicamento de elección del médico, pero no hace referencia a la sustitución entre el medicamento de referencia con uno de sus genéricos⁴⁷. A nivel internacional, distintas sociedades como la Academia Americana de Neurología⁶⁷, la Sociedad de Epilepsia de Australia⁶⁸ y la Asociación Irlandesa de la Epilepsia entre otras, establecen que la sustitución no se debe realizar en absoluto por los potenciales efectos adversos negativos para salud del paciente que esto puede implicar⁶⁹. Otras sociedades profesionales como la Liga Italiana contra la Epilepsia tampoco recomiendan la sustitución en pacientes libre de crisis a menos que sea solicitado por el médico⁷⁰.

Los estudios en profesionales médicos sobre la percepción de los medicamentos genéricos están de acuerdo con esto⁷¹, es de nuestro interés continuar estudiando la situación con los médicos en nuestro país.

A pesar que no se recomienda la sustitución, es importante destacar que muchas veces la es necesaria, por varias razones: económicas, en hospitales no deciden los profesionales sino son las licitaciones ganadas, disponibilidad que limita el acceso al medicamento en el mercado, cambio de prescripción por mayor incentivo a los médicos. Un medicamento aprobado para su comercialización sea similar o genérico es prescribible, si se prescribe *a novo* en un paciente y se lo mantiene con esta formulación, no debería existir problema en la terapéutica.

Sabemos que la intercambiabilidad sólo puede ser garantizada con los medicamentos que han cumplido con ensayos que demuestren la bioequivalencia por estudios de farmacocinética o clínicos. El ensayo de bioequivalencia sólo demuestra la intercambiabilidad contra el medicamento de referencia, con el cual se dice que el genérico es intercambiable. Por lo tanto, no son intercambiables los otros genérico entre sí. Tomando como ejemplo la carbamazepina, todas las formulaciones del mercado son intercambiables con Tegretol, pero no entre ellas. El concepto es a veces desconocido por los profesionales de la salud.

Además, para los medicamentos genéricos de estrecha ventana terapéutica, si bien tienen estudios de bioequivalencia, hay que tener en cuenta que si se va a realizar sustitución, es necesario controlar al paciente más seguido, es decir con mayor número de visitas al médico, y/o con dosaje del fármaco en sangre y control de efectos adversos. Para esto el profesional debe tener en cuenta si resulta costo beneficio para el paciente.

Es muy importante que los farmacéuticos tengan este concepto para asesorar en la sustitución tanto al nivel de farmacia oficial, como para aceptar las licitaciones en los hospitales o clínicas. Y en el caso de sustituciones aconsejar el control más seguido e informar al sistema de Farmacovigilancia cuando los genéricos fallen en su eficacia y/o seguridad.

En este trabajo se analizó la currícula de la carrera de Farmacia, en cuantas valuó la educación que tiene los farmacéuticos en genéricos y con los conceptos necesarios para ello. En principio la CONEAU no exige el estudio de los medicamentos genéricos como eje central en los contenidos curriculares para la acreditación de la carrera de Farmacia. Como ya se mencionó antes, se considera que su estudio existe de manera indirecta en las materias como Garantía de Calidad, Tecnología farmacéutica y Biofarmacia, y Legislación y Ética Farmacéutica

La definición de equivalencia terapéutica asociado al concepto de biodisponibilidad y bioequivalencia es presentada en todas las universidades analizadas en materias que incluyen el término biofarmacia en su nombre. La Universidad de Buenos Aires incluye además el concepto de Clasificación Biofarmacéutica en la materia Biofarmacia y Biodisponibilidad.

En la Universidad de Belgrano el término medicamento genérico aparece en las materias Control, Regulación y Utilización de medicamentos donde los temas son nuevamente presentados en la materia optativa de formación específica Marcas, Patentes y Comercio Farmacéutico. Del resto de las universidades consultadas, sólo la Universidad Nacional de Rosario presenta el tema de medicamentos genéricos en el programa de la materia Farmacia Clínica junto con otros conceptos relevantes tales como productos de referencia e innovadores.

En cuanto a la legislación Nacional y Provincial respecto de la actividad farmacéutica, todas las universidades consultadas incluyen este tema dentro de sus contenidos mínimos, así como también las normativas internacionales que rigen los medicamentos y los organismos nacionales e internaciones que los regulan.

El concepto de calidad está presente es distintas materias de las universidades analizadas. La Universidad de Belgrano y la Universidad de Buenos Aires introducen además el tema de acceso a medicamentos y patentes propuesto por la CONEAU.

Los programas analizados, indican que los medicamentos genéricos pueden ser abordados en varias materias. Sin embargo, no podemos asegurar que se haga el hincapié necesario para evaluar si los egresados han adquirido las competencias para la sustitución de medicamentos genéricos tanto a nivel oficial como hospitalarios. Más aun, en la encuesta preliminar se observa que tienen conocimientos disímiles.

Se elaboró una encuesta para profesionales farmacéutica oficiales, el diseño de encuesta fue validado primero, con lo cual la encuesta piloto sirve como prueba inicial para ajustar las preguntas y el formato de la encuesta que aseguren la validez interna de la misma, a través de la eliminación de las variables perturbadoras, es decir, aquellas preguntas que mostraron resultados ambiguos y/o difíciles de analizar. En la prueba se puede establecer la correcta redacción de las preguntas para una buena comprensión de las mismas por parte de los entrevistados, y también es útil para detectar valores inesperados de las variables, flujos de presuntas erróneos, y considerar si la duración del cuestionario es la adecuada u otras dificultades que pueden presentarse en el proceso de comunicación.

En primer lugar se consideró puntos importantes cómo saber la antigüedad de la obtención del título y del ejercicio en la profesión, además de otros parámetros. Del total de los encuestados, treinta y cuatro cumplieron con los requisitos de trabajar o haber trabajado en la farmacia oficial entre el 2000 y 2010, período que cubre la sanción de la Ley de sustitución por nombre genérico.

El 90% declara haber recibido recetas por nombre genérico y expresan la necesidad de una política de sustitución de genéricos (78%) y mayor formación (81%). Sobre el reemplazo de carbamazepina constatan un 68% que necesitan saber más, acorde con la respuesta de sustitución de fármacos de estrecha ventana terapéutica (58%).

Si bien la encuesta es un estudio preliminar, los resultados (más de 30 respuestas válidas) indican la tendencia en la percepción que tienen los farmacéuticos sobre los medicamentos genéricos y ante el intercambio de especialidades medicinales de estrecha ventana terapéutica, donde más de un 80% de los encuestados opinó que no es recomendable aún incluso cuando es solicitado por el paciente. Este resultado es acorde con un trabajo publicado a nivel internacional en el cual se preguntó a los farmacéuticos sobre la sustitución de genéricos y la mayoría se expresó a favor de la sustitución pero reconociendo que en algunos casos no es apropiado como en el caso de los fármacos de estrecha ventana terapéutica⁷².

Sin embargo, cuando se pregunta por los estudios de bioequivalencia de carbamazepina, sólo un 25% de los encuestados responde en forma afirmativa, lo que se puede traducir en el conocimiento que tiene de la regulación de bioequivalencia (disposición 3185/99). Cuando se pregunta sobre su intercambiabilidad, el 40 % responde que no son intercambiables. Por lo cual, se observa una falta de concepto de intercambiabilidad y bioequivalencia.

Este trabajo es el inicio para el estudio de medicamentos genéricos en el país a nivel de los farmacéuticos y otros profesionales de la salud con el fin de diagnosticar la situación para elaborar, proponer e implementar la educación continua sobre medicamentos genéricos.

La aplicación de la encuesta a mayor cantidad de población dará una idea certera de la formación y percepción de los farmacéuticos sobre los medicamentos genéricos y similares, criterios de prescribibilidad, sustitución, consejo farmacoterapéutico y denuncias de falta de eficacia. El diagnóstico permitirá diseñar un plan de educación continua sobre el uso racional de medicamentos genéricos e incentivar la farmacovigilancia sobre medicamentos genéricos.

11. Conclusión

Las especialidades medicinales que contienen carbamazepina como principio activo conocidas como genéricas poseen un costo relativamente menor que el medicamento de referencia, pero aun así este sigue siendo el producto más vendido de acuerdo a los datos obtenidos de las bases de datos en el mes de febrero entre los años 2010 y 2014. No ha sido evaluado en este trabajo si los farmacéuticos o los consumidores piden el cambio por una formulación más económica, o tienen formación de cómo intercambiar racionalmente estas formulaciones.

En este sentido, es interesante observar como varían los precios de distintas presentaciones comerciales que contienen carbamazepina donde mayor cantidad de comprimidos por envase no siempre se traduce en reducción del precio de la especialidad medicinal.

Los programas de cuatro universidades indican que existen materias curriculares en donde se trata los medicamentos genéricos y su calidad, junto con las normas que los rigen. Sin embargo, en la validación de la encuesta piloto, los farmacéuticos oficiales con más de un año de experiencia piensan que se debería hacer mayor hincapié sobre los medicamentos genéricos en los planes de estudio de las universidades del país. La educación sobre este tema debe ser continua y unificada en todos los planes académicos.

En el mercado argentino existen a la fecha (Enero 2014) once especialidades farmacéuticas que contienen carbamazepina autorizadas por la ANMAT, incluyendo a la formulación de referencia o innovador. Desde que se implementó la disposición 3185/99 más de 15 especialidades medicinales han sido retiradas del mercado por no tenerlo o no ser apropiado el resultado.

La formación continua al consumidor y a los profesionales de la salud es crítica para asegurar la conciencia pública sobre los medicamentos genéricos y su intercambiabilidad.

Anexo I Encuesta piloto

Lo invitamos a participar en esta encuesta de carácter voluntario y anónimo. Si acepta, por favor conteste las preguntas con total sinceridad. Muchas gracias.	
1. Edad	<input type="checkbox"/> Menor a 30 años <input type="checkbox"/> Menor a 40 años <input type="checkbox"/> Menor a 50 años <input type="checkbox"/> Mayor a 50 años
2. Sexo	<input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/> Masculino
3. Ciudad de residencia	<input type="checkbox"/> CABA <input type="checkbox"/> Provincia de Buenos Aires <input type="checkbox"/> Otras provincias
4. Ciudad donde trabaja	<input type="checkbox"/> CABA <input type="checkbox"/> Provincia de Buenos Aires <input type="checkbox"/> Otras provincias
5. ¿Es usted farmacéutico?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Estudiante
En caso de no ser farmacéutico la encuesta finaliza.	
6. ¿Trabaja en una farmacia oficial actualmente?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
En caso de no trabajar en una farmacia oficial actualmente se habilita la pregunta siguiente.	
7. ¿Trabajó en una farmacia oficial entre los años 2000 y 2013?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
En caso de responder negativamente la encuesta finaliza.	
8. ¿Qué experiencia posee en el ámbito de la farmacia oficial?	<input type="checkbox"/> 1 año o menos <input type="checkbox"/> 1 a 5 años <input type="checkbox"/> 5 a 10 años <input type="checkbox"/> 10 o más años
9. ¿Con qué frecuencia recibe recetas prescriptas por nombre genérico del medicamento?	<input type="checkbox"/> Siempre <input type="checkbox"/> Casi Siempre <input type="checkbox"/> Algunas veces <input type="checkbox"/> Rara vez <input type="checkbox"/> Nunca
10. ¿Con qué frecuencia los pacientes están dispuestos a hablar sobre la calidad de los medicamentos genéricos?	<input type="checkbox"/> Siempre <input type="checkbox"/> Casi Siempre <input type="checkbox"/> Algunas veces <input type="checkbox"/> Rara vez <input type="checkbox"/> Nunca
11. ¿Considera que se debería establecer una política de sustitución de marcas en la Argentina?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe
12. ¿Considera que se hace suficiente hincapié sobre la situación y manejo de genéricos en Argentina en los programas académicos de estudio?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe
A continuación se le presentarán una serie de afirmaciones para evaluar su grado de conformidad con las mismas.	
13. Todos los medicamentos conocidos como genéricos aprobados por la ANMAT, pueden ser considerados terapéuticamente equivalentes con los medicamentos originales.	<input type="checkbox"/> Nunca cierto <input type="checkbox"/> Infrecuentemente cierto <input type="checkbox"/> Ocasionalmente cierto <input type="checkbox"/> Frecuentemente cierto <input type="checkbox"/> Siempre cierto

14. Apruebo y sugiero la sustitución de medicamentos originales con medicamentos genéricos.	<input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo
15. Los fracasos terapéuticos y/o efectos adversos son un serio problema con algunos medicamentos anticonvulsivantes conocidos como genéricos.	<input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo
16. Existen algunas drogas con estrecha ventana terapéutica que no deberían ser sustituidos incluso cuando es requerido por el paciente.	<input type="checkbox"/> Nunca cierto <input type="checkbox"/> Infrecuentemente cierto <input type="checkbox"/> Ocasionalmente cierto <input type="checkbox"/> Frecuentemente cierto <input type="checkbox"/> Siempre cierto
17. La mayoría de los anticonvulsivantes originales son igualmente efectivos que sus genéricos.	<input type="checkbox"/> Nunca cierto <input type="checkbox"/> Infrecuentemente cierto <input type="checkbox"/> Ocasionalmente cierto <input type="checkbox"/> Frecuentemente cierto <input type="checkbox"/> Siempre cierto
18. Todas las carbamazepinas comercializadas conocidas como genéricas tienen estudios de Bioequivalencia.	<input type="checkbox"/> Nunca cierto <input type="checkbox"/> Infrecuentemente cierto <input type="checkbox"/> Ocasionalmente cierto <input type="checkbox"/> Frecuentemente cierto <input type="checkbox"/> Siempre cierto
19. Todas las carbamazepinas conocidas como genéricas son intercambiables entre sí.	<input type="checkbox"/> Nunca cierto <input type="checkbox"/> Infrecuentemente cierto <input type="checkbox"/> Ocasionalmente cierto <input type="checkbox"/> Frecuentemente cierto <input type="checkbox"/> Siempre cierto
20. Necesito mayor formación en cuánto a la sustitución de genéricos de carbamazepina.	<input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo
La encuesta ha finalizado. Muchas gracias por su colaboración.	

Anexo II Encuesta corregida de acuerdo al piloto

Lo invitamos a participar en esta encuesta de carácter voluntario y anónimo. Si acepta, por favor conteste las preguntas con total sinceridad. Muchas gracias.	
1. ¿Es usted farmacéutico?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
En el caso de no ser farmacéutico se habilita la siguiente leyenda: "La encuesta ha finalizado para usted. Muchas gracias por su colaboración".	
2. Edad	<input type="checkbox"/> Menor a 29 años <input type="checkbox"/> Entre 30 a 39 años <input type="checkbox"/> Entre 40 a 49 años <input type="checkbox"/> Mayor a 50 años
3. Sexo	<input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/> Masculino
4. Lugar donde trabaja	<input type="checkbox"/> CABA <input type="checkbox"/> Provincia de Buenos Aires <input type="checkbox"/> Otras provincias
5. ¿Trabaja en una farmacia oficial actualmente?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
6. ¿Qué experiencia posee en el ámbito de la farmacia oficial?	<input type="checkbox"/> Menos de 1 año <input type="checkbox"/> 1 a 5 años <input type="checkbox"/> 6 a 10 años <input type="checkbox"/> Más de 10 años
7. ¿Con qué frecuencia recibe recetas prescriptas por nombre genérico del medicamento?	<input type="checkbox"/> Siempre <input type="checkbox"/> Casi Siempre <input type="checkbox"/> Algunas veces <input type="checkbox"/> Rara vez <input type="checkbox"/> Nunca
8. ¿Con qué frecuencia los pacientes están dispuestos a hablar sobre la calidad de los medicamentos genéricos?	<input type="checkbox"/> Siempre <input type="checkbox"/> Casi Siempre <input type="checkbox"/> Algunas veces <input type="checkbox"/> Rara vez <input type="checkbox"/> Nunca
9. ¿Considera que se debería establecer una política de sustitución de marcas en la Argentina?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe
10. ¿Considera que se hace suficiente hincapié sobre la situación y manejo de genéricos en Argentina en los programas académicos de estudio?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe
A continuación se le presentarán una serie de afirmaciones para evaluar su grado de conformidad con las mismas.	

<p>11. Todos los medicamentos similares o copias conocidos como genéricos aprobados por la ANMAT, pueden ser considerados terapéuticamente equivalentes con los medicamentos originales.</p>	<input type="checkbox"/> Nunca cierto <input type="checkbox"/> Infrecuentemente cierto <input type="checkbox"/> Ocasionalmente cierto <input type="checkbox"/> Frecuentemente cierto <input type="checkbox"/> Siempre cierto
<p>12. Apruebo y sugiero la sustitución de medicamentos originales con medicamentos genéricos.</p>	<input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo
<p>13. Los fracasos terapéuticos y/o efectos adversos son un serio problema con algunos medicamentos anticonvulsivantes conocidos como genéricos.</p>	<input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo
<p>14. Existen algunas drogas con estrecha ventana terapéutica que no deberían ser sustituidos incluso cuando es requerido por el paciente.</p>	<input type="checkbox"/> Nunca cierto <input type="checkbox"/> Infrecuentemente cierto <input type="checkbox"/> Ocasionalmente cierto <input type="checkbox"/> Frecuentemente cierto <input type="checkbox"/> Siempre cierto
<p>15. La mayoría de los anticonvulsivantes originales son igualmente efectivos que sus genéricos.</p>	<input type="checkbox"/> Nunca cierto <input type="checkbox"/> Infrecuentemente cierto <input type="checkbox"/> Ocasionalmente cierto <input type="checkbox"/> Frecuentemente cierto <input type="checkbox"/> Siempre cierto
<p>16. Todas las carbamazepinas comercializadas conocidas como genéricas tienen estudios de Bioequivalencia.</p>	<input type="checkbox"/> Nunca cierto <input type="checkbox"/> Infrecuentemente cierto <input type="checkbox"/> Ocasionalmente cierto <input type="checkbox"/> Frecuentemente cierto <input type="checkbox"/> Siempre cierto
<p>17. Todas las carbamazepinas conocidas como genéricas son intercambiables entre sí.</p>	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe.
<p>18. Necesito mayor formación en cuanto a la sustitución de genéricos de carbamazepina.</p>	<input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo
<p>La encuesta ha finalizado. Muchas gracias por su colaboración.</p>	

12. Bibliografía

- ¹ Tobar F., (2008). Economía de los medicamentos genéricos en América Latina. *Rev. Panamericana Salud Pública* 23 (1) : 59–67.
- ² Flórez J., (2008). Farmacología: concepto y objetivos. En J. Flórez, *Farmacología Humana*. Barcelona: Elsevier.
- ³ FDA (2007). Generic Drugs: What Everyone Should Know. Disponible en <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ResourcesForYou/UCM134155.pdf>. Consultado el 1 de marzo, 8 de marzo y 28 de marzo de 2014.
- ⁴ Iñesta García A., (2007). Genéricos: medidas para el aumento de su prescripción y uso en el Sistema Nacional de Salud. Laboratorio de la Fundación Alternativas. Disponible en <http://www.falternativas.org/en/laboratorio/documentos/documentos-de-trabajo/genericos-medidas-para-el-aumento-de-su-prescripcion-y-uso-en-el-sistema-nacional-de-salud>. Consultado el 1 de marzo, 8 de marzo y 28 de marzo de 2014.
- ⁵ Ngüyen N., (2005). The American Pharmacy Staff's Experiences and Opinions of Generic Drug Substitution. Instituto de Farmacia. Universidad de Uppsala, Suecia.
- ⁶ Argentina, ANMAT. Disposición 3185/99, Cronograma para exigencias de estudios de equivalencia entre medicamentos de riesgo sanitario significativo. Buenos Aires, 25 de junio de 1999.
- ⁷ Steinhoff, B.J., Runge, U., Witte, O.W., Stefan H., Hufnagel, A., Mayer, T., Krämer G. (2009). Substitution of anticonvulsant drugs. En Steinhoff y colaboradores, *Therapeutics and Clinical Risk Management*. Alemania: Dove Medical Press Ltd.
- ⁸ Argentina. Ley 25.649: Promoción de la utilización de medicamentos por su nombre genérico. Buenos Aires, 28 de agosto de 2002.
- ⁹ OMS (2007). Glosario. Trade, foreign policy, diplomacy and health. Generic Drugs. Disponible en <http://www.who.int/trade/glossary/story034/en/>. Consultado el 4 de enero de 2014.
- ¹⁰ OMS (2006). In *Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability*. WHO Technical Report Series, No. 937. Ginebra.
- ¹¹ Drug Bank. Disponible en <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01050>. Consultado el 07 de Mayo de 2014.
- ¹² OMS (1999). In *Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products*. Ginebra. Series de apoyo regulatorio No. 5.
- ¹³ FDA (2014) How Drugs are Developed and Approved. Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/default.htm> Consultado el 13 de noviembre de 2013 y 18 de abril de 2014.
- ¹⁴ FDA (2014) Abbreviated New Drug Application (ANDA): Generics. Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/>. Consultado el 13 de noviembre de 2013 y 18 de abril de 2014.
- ¹⁵ Correa, C.M. (1990) Patentes, industria farmacéutica y biotecnología. En Foro Latinoamericano de Industrias Farmacéuticas. Guatemala, 3 de Abril de 1990. Disponible en <http://www.azc.uam.mx/publicaciones/alegatos/pdfs/18/20-04.pdf> Consultado el 4 de enero de 2014.
- ¹⁶ Vacca González, C.P., Fitzgerald, J.F., Bermúdez, J.A.Z., (2006). En *Definición de medicamento genérico ¿un fin o un medio? Análisis de la regulación en 14 países de la Región de las Américas*. *Rev Panam Salud Pública*. 20(5):314–23.
- ¹⁷ Organización Mundial del Comercio (1995) Información por Miembro. Disponible en http://www.wto.org/spanish/thewto_s/countries_s/argentina_s.htm Consultado el 4 de enero de 2014.
- ¹⁸ Organización Mundial del Comercio (1986). Propiedad intelectual: Protección y Observancia. Disponible en http://www.wto.org/spanish/thewto_s/whatis_s/tif_s/agrm7_s.htm Consultado el 4 de enero de 2014.
- ¹⁹ UNC. (2002) Correa Salde, V.; Uema, S. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias Químicas. En *Los medicamentos genéricos ¿qué necesitamos saber?* Boletín informativo. Disponible en <http://cime.fcq.unc.edu.ar/genericos.htm>. Consultado el 4 de enero de 2014.
- ²⁰ OMS (1997). Guidance on INN. Disponible en <http://www.who.int/medicines/services/inn/innquidance/en/index.html> Consultado el 4 de enero de 2014.
- ²¹ OMS (1997) Guidelines on the use of International Nonproprietary Names (INNs) for pharmaceutical substances. Disponible en http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/WHO_PHARM_S_NOM_1570.pdf Consultado el 4 de Enero de 2014.
- ²² Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires. (2014) Obras sociales. Disponible en <http://www.colfarma.org.ar/Obras%20Sociales/Documentos%20compartidos/TodasObrasSociales>.

aspx?View={F66B8EEB-A217-4449-B79E-249A433E81C4}&SelectedID=2. Consultado el 12 de enero de 2014.

²³ Armijo J.A. (2008). Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación de los fármacos. En Florez J., *Farmacología Humana*. Barcelona: Elsevier.

²⁴ OMS (2007). Access to Medicines. Disponible en <http://www.who.int/trade/glossary/story002/en/>. Consultado el 07 de mayo de 2014.

²⁵ Hauschke, D., Steinijans, V. & Pigeot, I. (2007). Introduction. In *Bioequivalence Studies in Drug Development: Methods and Applications* (p. 2). England: Wiley.

²⁶ Chiou, W.L., (2001). The rate and extent of oral bioavailability versus the rate and extent of oral absorption: clarification and recommendation of terminology. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamic*, 28(1), 3-6. Recuperado de la base de datos PubMed. NCBI.

²⁷ Santurino, M.A.M. (2011). Medicamentos genéricos: requisitos para su comercialización. En Hernández Herrero, G., Moreno González, A., Zaragoza García, F. y Porras Chavarino, A. (eds.), *Tratado de Medicina Farmacéutica*, (pp. 539-542). Madrid: Editorial Médica Panamericana.

²⁸ Benet, L.Z., (1999). Understanding bioequivalence testing. *Transplantation proceeding 31 (3A)*, 7S-9S.

²⁹ Patterson, S., Jones, B. (2006). History and Regulation of Bioequivalence. In *Bioequivalence and Statistics in Clinical Pharmacology*. Estados Unidos: Chapman & Hall/CRC

³⁰ FDA (2003) Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Consideration. Disponible en <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070124.pdf> Consultado el 03 de Marzo de 2014.

³¹ FDA (2013). Procedures for Determining the Bioavailability or Bioequivalence of Drug Products Sec. 320.24 Types of evidence to measure bioavailability or establish bioequivalence. Disponible en <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=320.24>. Consultado el 15 de febrero de 2014.

³² Malinowski, H.J., Johnson, S.B. (2006) Bioavailability and Bioequivalence Testing. In Remington, J.P. (ed), *The Science and Practice of Pharmacy*, (pp. 1037-1040). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

³³ Shein-Chung, C., Jen-pei, L. (2009) In *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*. Florida: Chapman & Hall.

³⁴ Amidon, G.L., Lennemas, H., Shah, V.P., Crison, J.R. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutics Research*, 12 (3), 413-420.

³⁵ OMS (2006) Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. Disponible en http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937__annex8_eng.pdf Consultado el 20 de octubre de 2013.

³⁶ Monografía de Ibuprofeno. Tabletas de Ibuprofeno. Farmacopea de los Estados Unidos (USP), 32da Edición, 2009.

³⁷ FDA (1997). Guidance for Industry Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations. Disponible en <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm70239.pdf>. Consultado el 10 y 15 de mayo de 2014.

³⁸ Schindler, W. y Häfliger, F. (1954). Über Derivate des Iminodibenzyls. *Helvetica Chimica Acta*. 37, 472-483.

³⁹ Okuma, T. y Kishimoto, A., (1998). A history of investigation on the mood stabilizing effect of carbamazepine in Japan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 52 3-12.

⁴⁰ Álamo, C., López Muñoz, F. y Shen, W.W. (2007) Eutimizantes (II) Ácido valproico y carbamazepina en el tratamiento del trastorno bipolar: desarrollo histórico. En Álamo, C., López Muñoz, F. *Historia de la psicofarmacología*. (p. 778) Buenos Aires; Madrid: Editorial Panamericana.

⁴¹ Drug Bank. Open Data Drug & Drug Target Database (2014). Disponible en <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00564>. Consultado el 12 de enero de 2014.

⁴² Dickinson, R.G., Eadie, M.J. y Vajda, F.J.E. (1998) Carbamazepine. In Eadie, M.J., y Vajda F.J.E. (eds) *Antiepileptic Drugs, Pharmacology and Therapeutics. Handbook of Experimental Pharmacology*. Vol 138. Berlin Heidelberg Springer.

⁴³ Physicians's Desk Reference (2002). Tegretol, Novartis. EE.UU.

⁴⁴ World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC), (2014) Disponible en http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N03AF01. Consultado el 12 de Enero de 2014.

⁴⁵ Neal, M.J (2007). Fármacos antiepilépticos. En *Farmacología médica en esquemas* (p. 56). Buenos Aires: CTM Servicios Bibliográficos S.A.

- ⁴⁶ Armijo, J.A., Herranz, J.L., (2008). Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos. En Florez J., *Farmacología Humana*. Barcelona: Elsevier.
- ⁴⁷ Liga Argentina contra la Epilepsia. Disponible en <http://www.lace.org.ar> Consultado el 10 de octubre de 2013 y el 10 de mayo de 2014.
- ⁴⁸ McNamara, J.O. (2001) Drug Effective in the Therapy of the Epilepsies, Capítulo 21. In: Goodman & Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th. Edition J.G. Hardaman y L.E. Limbird (eds.). McGraw-Hill : New York.
- ⁴⁹ Leppik, I., (1990) Carbamazepine, Capítulo 38. In: *Comprehensive Epileptology*. M. Dan y L. Gram (eds.). Raven Press: New York.
- ⁵⁰ Riad, L.E., Chan K.K., Wagner W.E. Jr., Sawchuk, R.J., (1986) Simultaneous first- and zero-order absorption of carbamazepine tablets in humans. *J Pharm Sci*. 75(9):897-900.
- ⁵¹ Dickinson, R.G., Eadie, M.J. y Vajda, F.J.E. (1998) Carbamazepine. In Eadie, M.J., y Vajda F.J.E. (eds) *Antiepileptic Drugs, Pharmacology and Therapeutics. Handbook of Experimental Pharmacology*. Vol 138.
- ⁵² Lindenberg, M., Kopp, S., Dressman, J.B. (2004). Classification of orally administered drugs on the World Health Organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 58, 265–278.
- ⁵³ Subiza, E., “Las farmacias sufren dolencias en la salud de sus cajas”, en *Diario La Nación*, Argentina, 16 de enero de 2011. Disponible en <http://www.lanacion.com.ar/1341869-las-farmacias-sufren-dolencias-en-la-salud-de-sus-cajas>. Consultado el 16 de abril y 5 de mayo de 2014.
- ⁵⁴ INSTITUTO DATAKEY S.L. San Sebastián (2014). Cálculo del tamaño de muestra para determinar la proporción de elementos que posee una característica. Guipúzcoa, España. Disponible en <http://www.datakey.es/muestra.html>. Consultado el 10 de abril de 2014.
- ⁵⁵ Argentina. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Listado de Medicamentos de Alto Riesgo e Inmunosupresores (2014) Recuperado de http://www.anmat.gov.ar/listados/Listado_Alto_Riesgo_1-2014.pdf
- ⁵⁶ Argentina. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Consulta puntual de medicamentos (2013). Recuperado de http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/consulta_puntual
- ⁵⁷ Argentina. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Base de datos LOMAC (2014).
- ⁵⁸ CONEAU (2014) Buscador de Carreras acreditadas de la CONEAU. Disponible en <http://www.coneau.edu.ar/buscadorGrado>. Consultado el 01 de marzo de 2014.
- ⁵⁹ Argentina, Ministerio de Educación, Ciencia y Tecnología. Resolución 566 que modifica la Ley de Educación Superior N° 24521. Buenos Aires, 10 de junio de 2004.
- ⁶⁰ Universidad de Nacional de La Plata. Facultad de Ciencias Exactas. Plan de Estudios de la carrera de Farmacia. Resolución CONEAU N° 618/13.
- ⁶¹ Universidad de Belgrano. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Plan de Estudios de la carrera de Farmacia. Resolución CONEAU N° 391/12.
- ⁶² Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Plan de Estudios de la carrera de Farmacia. Resolución CONEAU N° 391/07.
- ⁶³ Universidad Nacional de Rosario. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Plan de Estudios de la carrera de Farmacia. Resolución CONEAU N° 339/07.
- ⁶⁴ OPS (2011) Guía para la implementación de estrategias de medicamentos genéricos en los países de América Latina y El Caribe como mecanismo para mejorar el acceso a los medicamentos. Washington DC, OPS.
- ⁶⁵ Iñesta García A. (2007). Genéricos: medidas para el aumento de su prescripción y uso en el Sistema Nacional de Salud: *Economía de la Salud* 7, 107-110. Recuperado de http://www.falternativas.org/base/download/12c0_08-11-07_doc123..
- ⁶⁶ Fatokun, O., Izham, M., Ibrahim, M., Hassali, M.A., (2011). Generic competition and drug prices in the Malaysian off-patent pharmaceutical market. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 01: 33-37
- ⁶⁷ American Academy of Neurology. (2006) Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. EE.UU.
- ⁶⁸ Epilepsia Society of Australia. (2008). ESA Position Statement: Generic drug use in epilepsy. Australia.
- ⁶⁹ Brainwave (2008). Submission to the Oireachtas Joint Committee on Health and Children in respect of the proposed substitution by generic AEDs (anti-epileptic drugs) of branded AEDs. *Epilepsy News*, 37:4–5.

⁷⁰ Perucca, E., Albani, F., Capovilla, G., Bernardina, B.D., Michelucci, R., Zaccara, G. (2006) Recommendations of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 47 (Suppl 5):16–20.

⁷¹ Wilner, A.N. (2004) Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy & Behavior* 5: 995–998.

⁷² Chong, C.P., Hassali, M.A., Bahari M.B, Shafie, A.A. (2010). Evaluating community pharmacists' perceptions of future generic substitution policy implementation: A national survey from Malaysia. *Health Policy* 94, 68–75)

