

# Medicamentos genéricos: su importancia económica en los sistemas públicos de salud y la necesidad de estudios *in vitro* para establecer su bioequivalencia

*Generic drugs: their economic importance in public health systems and the need for in vitro studies to establish their bioequivalence*

Luis Alfredo Segura Campos<sup>1</sup>

Recibido: 21/11/2016 / Aprobado: 23/5/2017

## Resumen

El concepto de medicamento genérico muchas veces no queda claro puesto que se confunde con medicamentos que son simples copias o son engaños. Debe quedar claro que para la mayoría de las agencias regulatorias del mundo un medicamento genérico es el que ha demostrado intercambiabilidad por uno de referencia o innovador siempre y cuando se hayan efectuado estudios de bioequivalencia. Surge entonces el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB) que es un herramienta que permite crear algunas bioexcepciones o fundamentar los estudios de bioequivalencia en ensayos *in vitro* en vez de los costosos ensayos *in vivo* utilizando perfiles de disolución. Debe también resultar claro que un fármaco del tipo genérico sólo puede ser comercializado si las patentes de los originales han caducado, estas patentes son la garantía de los laboratorios innovadores de que en un período que puede ser hasta de 20 años pueden recuperar la inversión en estudios clínicos que garantizan la seguridad, eficacia y calidad del medicamento en el mercado y que son la razón por la que sus precios son más elevados. Por otro lado, la factura que deben pagar los sistemas de salud pública de países emergentes es elevada, por lo tanto los medicamentos genéricos son una alternativa viable por tener precios de mercado mucho más bajos que los originales, eso sí siempre que se hayan efectuado ensayos de intercambiabilidad y calidad, con una política de registro y farmacovigilancia estricta y bien estructurada. Tomando en cuenta que muchas veces un cambio en la apariencia de los medicamentos genéricos pueden causar dudas en los pacientes en cuanto a calidad, seguridad y eficacia redundando en poca adhesión a los tratamientos.

**Palabras claves:** bioequivalencia, biodisponibilidad, medicamento original (innovador), medicamento genérico, perfiles de disolución.

## Abstract

Most of the time a generic drug concept is often misunderstood, because it is not quite clear since people get usually confused with drugs that are simple copies or hoaxes. It should be clear that for most regulatory agencies in the world, a generic drug is the one that has shown interchangeability of a reference or an innovative one, as long as they have fulfilled with their bioequivalence studies.

Thus, it arises from this point, a biopharmaceutical classification system, (BCS) a tool that allows to create some bioexceptions or to base the studies of bioequivalence *in vitro* tests rather than those expensive *in vivo* ones using dissolution profiles.

It should be clear that a drug belonging to the generic type can only be marketed if their original patents have expired, these patents are a guarantee of the innovative laboratories which in a period of time that can be up to 20 years that they recover the clinical studies investment that warranty security, efficacy, and quality of the medicine in the market and that is why prices are higher.

On the other hand, the bill that public health systems should pay in emerging countries is higher, therefore, generic drugs are a viable alternative for having marketing prices much more lower than the original ones; as long as the tests for interchangeability and quality have been done with a strict registered and well-structured policy of pharmacovigilance. Taking into account that many times the generic drugs may cause doubts in the patients concerning about quality, safety and efficacy of the medicine, resulting in not following the prescriptive treatment.

**Key words:** bioequivalence, bioavailability, original drug, generic drug dissolution profiles.

---

<sup>1</sup> Bachiller en Laboratorista Químico. Estudiante Licenciatura en Laboratorista Químico. Caja Costarricense de Seguro Social, Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos. Correo electrónico: a\_griego2001@hotmail.com y lucampos@ccss.sa.cr

## I. Introducción

Una de las preocupaciones mundiales es garantizar el acceso de los medicamentos a la mayoría de la población y la elaboración de medicamentos genéricos cobra gran importancia en este contexto. De acuerdo a la Organización Mundial de la salud, los medicamentos genéricos son elaborados por industrias que basan su quehacer en la fabricación de formas farmacéuticas con base en moléculas de principios activos desarrolladas como producto de la investigación, una vez que ha vencido la patente. Sin embargo, para que estos productos puedan ser considerados intercambiables con el original deben demostrar que son equivalentes terapéuticos (WHO, 2006).

El desarrollo de nuevas formulaciones genéricas de medicamentos, requiere la realización de estudios tanto *in vitro* como *in vivo*, en los cuales se demuestre que son capaces de aportar la misma cantidad de principio activo en comparación con el producto innovador o el producto de referencia. Además, un medicamento genérico debe demostrar su bioequivalencia con el medicamento original o innovador para asegurar su intercambio. Además se requiere la realización de estudios en voluntarios sanos, lo que involucra un tema de tipo ético y un alto costo financiero porque estos costos se reflejan en el precio del medicamento (Bena y Ponce D' León, 2008).

En el ámbito internacional se reconocen diferentes métodos para establecer la equivalencia terapéutica entre productos farmacéuticos: estudios farmacodinámicos; estudios clínicos; estudios de biodisponibilidad comparativa (bioequivalencia) y estudios de liberación-disolución *in vitro*. En la actualidad los estudios *in vitro* para optar a bioexenciones de estudios *in vivo*, son los más ampliamente utilizados (FDA, 2015).

La disolución de un fármaco es prerrequisito para la absorción y respuesta clínica de la mayoría de los productos administrados por vía oral (Amidon *et al*, 1995) (Lorenzo *et al*, 2008). Según Jung *et al*, (2012) la liberación *in vitro* de un principio activo a

partir de la forma farmacéutica que lo contiene depende de las características fisicoquímicas de la droga, de los excipientes empleados y de la tecnología utilizada para su fabricación.

## II. ¿Qué es un medicamento genérico?

Resulta difícil conceptualizar qué se entiende por medicamento genérico debido a que los países utilizan diferentes definiciones para los mismos. En el caso particular de América Latina, Homedes y Ugalde (2005) registran grandes diferencias entre los criterios y exigencias que se aplican en diez países. Por su parte, Vacca, Fitzgerald y Bermúdez (2006) comparan las políticas sobre medicamentos de 14 países latinoamericanos y confirman que se utilizan definiciones muy diferentes. Sin embargo, este término involucra al menos una dimensión legal, una farmacológica y una económica (Tobar, 2008).

Según la Unión Europea (UE) se define un medicamento genérico como (EMA, 2001):

Todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica... (p. 22).

La OMS (WHO, 2001) ha propuesto otra clasificación, la cual incluye medicamentos de un solo origen o medicamentos multiorigen. Los de un solo origen son los medicamentos originales, que suelen estar

protegidos por patente, mientras que los multiorigen los produce más de una compañía, son farmacéuticamente equivalentes al medicamento original y pueden ser terapéuticamente equivalentes o no.

### III. Aspectos económicos

Es claro que el mercado de medicamentos es uno de los más complejos, debido a la cantidad de actores involucrados y la diversidad de papeles que desempeñan en el proceso que va desde la producción hasta la prescripción (Tobar, 2008). Se trata de bienes de consumo, que desde el punto de vista económico poseen algunas particularidades que los hacen específicos y como bienes de salud constituyen el recurso médico y terapéutico más frecuentemente utilizado. Esto significa que las limitaciones en su producción, circulación y consumo pueden tener un importante impacto negativo en la salud de la población y en la distribución de las reservas de salud dentro de la sociedad (Bermúdez, Oliveira y Esher, 2004).

Los esfuerzos en salud pública que realizan países como Costa Rica se ven reflejados en las instituciones que prestan servicios médicos. Es innegable que en Costa Rica, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) es la institución que lidera estos esfuerzos. Y es el suministro de medicamentos (ya sea directamente en ventanilla de las farmacias o en la aplicación de los mismos en hospitales, clínicas y EBASIS) es una de las principales formas en que la CCSS hace sentir su presencia en los asegurados. Basta con revisar el presupuesto del 2017, donde se previó una inversión en equipamiento de ₡73.840 millones, en infraestructura de ₡51.115 millones, en mantenimiento de ₡47.302 millones y el presupuesto que se le asignó a la partida de medicamentos asciende a ₡145.877 millones (Solís, 2016).

Al mismo tiempo, es importante señalar que la facturación por medicamentos ocupa una cantidad importante del presupuesto de la CCSS. Un ejemplo, lo constituye los medicamentos que el Ministerio de Salud ha definido como críticos y a los que se debe aplicar

estudios de bioequivalencia, la CCSS ha invertido en el periodo 2012-2015, 45295,3 millones de colones (Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos, 2015). Sin embargo la inversión en la compra general de medicamentos es de 125645,7 millones de colones. De manera que los primeros representan un 36% del total de inversión de la CCSS durante un año en medicamentos. (CCSS, 2015).

Los ejemplos en otros países desarrollados demuestran que el uso de los genéricos se traduce en un ahorro considerable para el Estado. Así por ejemplo en Estados Unidos representan alrededor de 70% del número total de prescripciones y menos del 20% del coste total de los medicamentos prescritos. En Europa, la media de los genéricos está alrededor de 40%, y en 2007, el Reino Unido ahorró unos 6.000 millones de euros gracias a la prescripción de genéricos, mientras que en España el ahorro supuso únicamente unos 125 millones de euros (Carrillo Norte, 2012).

Desde esta perspectiva, no cabe duda que para la CCSS es de suma importancia contar con medicamentos que tengan un precio razonable, que a su vez cumplan con las características de seguridad, eficacia, eficiencia y calidad para garantizar el tratamiento acertado de las patologías de los pacientes. Para que se cumplan algunas de las características antes mencionadas, también se asocian otras variables como diagnóstico y prescripción, pero que no son parte del objetivo de esta revisión.

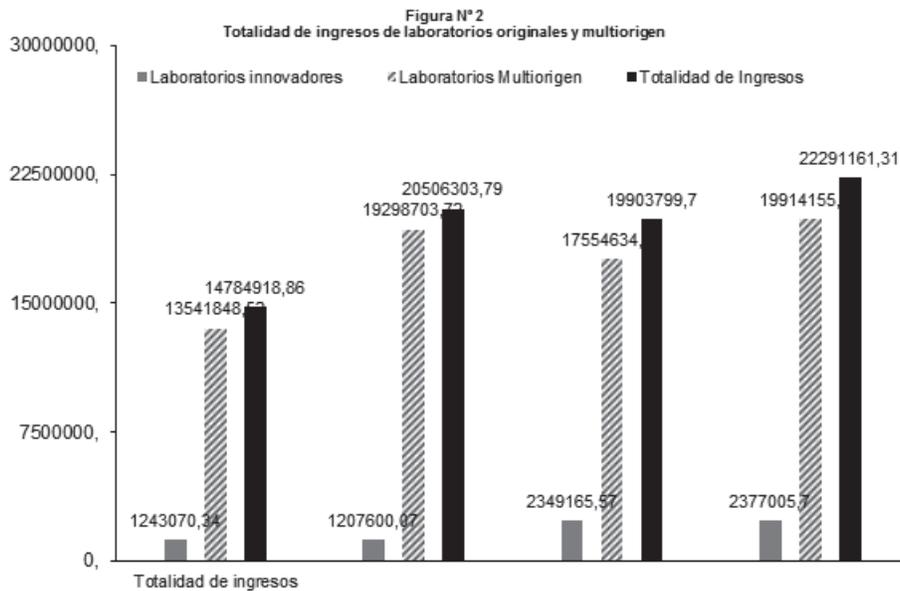
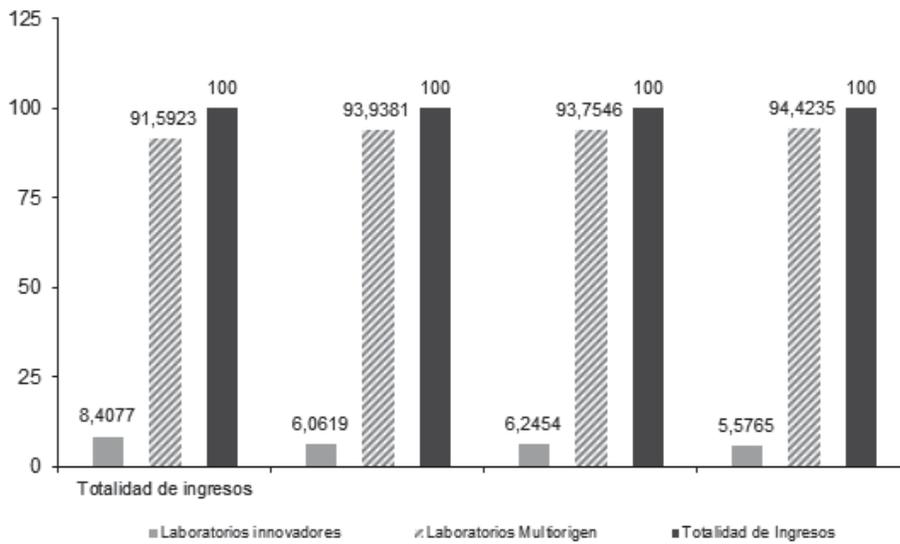
Es precisamente en estos aspectos de precio en comparación con seguridad, eficiencia y calidad que surge la discusión entre medicamentos multiorigen y medicamentos originales. Por un lado, están aquellos que claman por una contención del gasto a través de la adquisición de medicamentos multiorigen más baratos, y por otro lado, quienes se inclinan por la prescripción de medicamentos originales, que aunque más caros, están respaldados por estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia antes de salir al mercado.

Ante esta disyuntiva, la Organización Mundial de la Salud promueve la comercialización de medicamentos genéricos con un objetivo fundamental de contención del gasto farmacéutico, concretamente y la Organización

Panamericana de la Salud (OPS) ha publicado una guía para que los países latinoamericanos implementen el uso de medicamentos genéricos (OPS, 2011). Sin embargo, si se atiende la aplicación de los principios que constituyen el uso racional de los medicamentos, por encima de un criterio puramente farmacoeconómico de ahorro de costes sanitarios, se encuentran criterios basados en la utilización de fármacos con el binomio beneficio-riesgo más favorable (Carrillo Norte, 2012).

En el caso de la CCSS, se encuentra que en términos porcentuales la cantidad de medicamentos originales y multiorigen comprados por la Institución se ha mantenido prácticamente constante en el período comprendido entre 2012 y 2015 (Ver Figura 1). No obstante, en ese mismo período, las cantidades absolutas han ido en aumento, lo que significa una erogación cada vez mayor (figura 2).

**Figura 1. Comparación porcentual de Ingresos de Laboratorios originales y multiorigen**



Fuente: Base de datos laboratorio de Normas y calidad e medicamentos CCSS.

Con el nivel de cobertura que tiene la CCSS (cerca al 94,2% de la población) (Gobierno de Costa Rica, 2016) y con las limitantes propias de un país en desarrollo, es obvio que la situación del gasto en medicamentos se hace insostenible y ha impactado de lleno en el sistema sanitario. Por lo tanto, en este nivel se hace necesario la implantación de una medida preventiva de contención del gasto farmacéutico, basada en la prescripción y consumo de medicamentos de un costo menor.

La magnitud del ahorro en la utilización de medicamentos genéricos se establece en la comparación con los medicamentos de marca. Según se indicó en párrafos anteriores, los genéricos son más baratos entre otras cosas porque las empresas que los fabrican no tienen que invertir en la repetición de los ensayos preclínicos y clínicos, de seguridad y eficacia, previos a su comercialización (Dranitsaris, Amir y Dorward, 2011). Por lo tanto, el consumo de los medicamentos genéricos supone un ahorro económico importante dentro del sistema sanitario y su comercialización se realiza según criterios farmacocinéticos de bioequivalencia con el medicamento de referencia; sin embargo, la evaluación de la eficacia y seguridad de estos medicamentos no son prioritarias en estos estudios porque se presupone también que son similares en ambos preparados (Glantz y Herranz, 2005).

Los aspectos citados han generado un amplio debate y polémica sobre la utilización de los medicamentos genéricos, ya que si se quiere seguir manteniendo un sistema sanitario de calidad, el ahorro económico no debería ser el único objetivo que ponga en el mercado medicamentos genéricos de forma indiscriminada. (Carrillo Norte, 2012).

#### IV. Relación medicamentos genéricos y originales

El costo de un medicamento genérico debe ser menor que el de sus contrapartidas originales porque su desarrollo y comercialización es mucho más sencilla, al no tener que demostrar su eficacia y seguridad en largos y costosos ensayos clínicos, que han sido establecidos por el innovador y por el uso continuado en la práctica clínica. De hecho, los fabricantes de estos medicamentos sólo tienen que demostrar que su formulación contiene el mismo principio activo que el innovador y que se comporta de manera equivalente en el organismo (Argumosa y Herranz, 2005).

Así mismo un medicamento de marca o de referencia es aquel sintetizado por un laboratorio, quien realiza la investigación necesaria y los estudios de eficacia, eficiencia, biodisponibilidad, etc. Este medicamento lleva asociada una patente que impide su síntesis y comercialización por cualquier otra empresa farmacéutica y lleva escrito en el envase el nombre comercial y el de los principios activos que contiene. Cuando finaliza el periodo de la patente, otras compañías farmacéuticas pueden fabricar el medicamento, en forma de genéricos, con la misma preparación farmacéutica (Carrillo Norte, 2012).

El objetivo fundamental de la patente es permitir la explotación comercial rentable de una invención, el fármaco, que ha supuesto una considerable inversión. Por ello y para proteger la innovación, los estados conceden un periodo de exclusividad de explotación durante cierto tiempo a cambio de la descripción de la invención para que pase al acervo común una vez caducada la patente. Las patentes pueden proteger diferentes aspectos de un medicamento es decir el fármaco, la formulación o la forma farmacéutica (García, Hernández y Avendaño, 2010).

La protección de datos que aplican las agencias de medicamentos es otro concepto, que se da de forma totalmente independiente del sistema de patentes. Para que las agencias acepten como válida una solicitud de autorización de un medicamento genérico a partir de

la evidencia de eficacia y seguridad del correspondiente medicamento innovador o de referencia, éste debe llevar al menos 10 años en el mercado (MacMahon, Perkovic y Patel, 2013).

La aparición en el mercado de un medicamento genérico viene marcada por el vencimiento de dos períodos independientes: el de protección de las patentes industriales y el de protección de datos que aplican las agencias de medicamentos. Por lo tanto lo ideal en el mercado es encontrar el equilibrio entre la protección a la innovación y la ayuda para la sostenibilidad del sistema que ofrecen los medicamentos genéricos (García, Hernández y Avendaño, 2010).

Una vez que han expirado ambos periodos; el de protección de las patentes industriales y el de protección de datos (que aplican las agencias de medicamentos), el elemento esencial para la autorización de comercialización de un medicamento genérico es demostrar la bioequivalencia con el medicamento innovador de referencia (Carrillo Norte, 2015).

Los medicamentos genéricos son equivalentes farmacéuticos con la marca registrada original en términos de ingredientes activos, pero pueden diferir en otros componentes como los saborizantes, estabilizadores, y demás excipientes, así como en el proceso de fabricación y en el propio laboratorio fabricante (Laosa et al., 2009). Además pueden variar de forma muy notoria en las características de la presentación y la apariencia. Los consumidores de medicamentos de marca reciben siempre el mismo producto con las mismas características. Sin embargo, los pacientes que toman fármacos genéricos tienen que asumir que los comprimidos o las cápsulas pueden variar en tamaño, color y forma según el tipo de fabricante que suministra el producto. (Carrillo Norte, 2012)

## V. Estudios de bioequivalencia

La bioequivalencia es una metodología con sólidos fundamentos científicos que se basa en el principio de que los efectos sistémicos del medicamento se ocasionan por la entrada del medicamento en el organismo, de forma que se garantiza que el medicamento genérico, no sólo tiene la misma cantidad de principio activo, sino que genera una curva de niveles plasmáticos en función del tiempo idéntica a la del innovador, y sus efectos sistémicos serán los mismos (Tahtaway, Jackson y Ludden, 1994).

La demostración de que un medicamento genérico es bioequivalente constituye la base de su comercialización y se concluye que dos formulaciones, con el mismo principio activo, presentan un comportamiento farmacocinético tan semejante como para asumir, sin riesgo a equivocarse, que presentarán efectos farmacológicos semejantes (Carrillo Norte, 2012). Además garantiza la intercambiabilidad absoluta entre el genérico y el innovador desde el punto de vista de la calidad, seguridad y eficacia, basada en el principio de que las concentraciones plasmáticas iguales de una misma sustancia se corresponden con procesos farmacodinámicos (acciones farmacológicas) similares (Laosa et al., 2009).

Por ello, los controles de seguridad y eficacia sobre los genéricos en la etapa poscomercialización tienen que ser, como mínimo, tan estrictos como los correspondientes para los medicamentos de marca (Danitsaris, Amir y Dorward, 2011). Los controles de seguridad son fundamentales porque es bien sabido que los efectos clínicos y el balance riesgo-beneficio de un medicamento no dependen exclusivamente de la actividad farmacológica de la sustancia activa sino que también influye la farmacocinética y la forma de acceder el medicamento al organismo. (Laosa et al., 2009).

Una vez que se admite la necesidad de demostrar la equivalencia como un aspecto relevante convierte en trascendente la forma de establecer esta equivalencia. Varios autores han propuesto diversas formas, entre otras, por ejemplo, la realización de pruebas de disolución

*in vitro*, ensayos clínicos comparativos, estudios farmacodinámicos o estudios de biodisponibilidad comparada in vivo (Estévez, 2000).

La demostración de la bioequivalencia farmacocinética es la condición necesaria, en la mayoría de los casos, para afirmar que dos medicamentos con la misma cantidad de un mismo principio activo producen el mismo efecto terapéutico (equivalencia terapéutica) y pueden ser responsables de la aparición de los mismos efectos adversos (seguridad); estos argumentos son imprescindibles para la autorización de la comercialización de los fármacos genéricos (Laosa *et al.*, 2009).

La idea de los estudios de bioequivalencia surge principalmente en Estados Unidos a finales de los años 70 a partir de la propuesta de la Agencia Reguladora Norteamericana (*Food and Drug Administration*) (FDA por sus siglas en inglés) debido a los problemas de seguridad y eficacia que por la comercialización no controlada de genéricos de digoxina, fenitoína, antidepresivos tricíclicos o anti-diabéticos orales (Carrillo Norte, 2012). Fue a principios de los años 90 cuando se establecieron los parámetros que actualmente se utilizan para establecer bioequivalencia (Laosa *et al.*, 2009).

Si se considera que la vía de administración y los factores fisiopatológicos de cada paciente permanecen invariables, la biodisponibilidad depende críticamente de la forma farmacéutica utilizada, la cual puede determinar la velocidad de absorción o la cantidad de fármaco absorbida (Estévez, 2000). Además, las características de los excipientes tienen un rol fundamental en la disponibilidad farmacéutica, ya que deben proporcionar un ambiente adecuado para que el fármaco se libere y se absorba adecuadamente (Carrillo Norte, 2012).

Los estudios farmacocinéticos de bioequivalencia son estudios en los que se compara la curva de niveles plasmáticos a lo largo del tiempo hasta obtener un modelo experimental en el que se realizan extracciones seriadas de sangre a un grupo de voluntarios a quienes se

les aplica el medicamento de referencia y el medicamento genérico. Los parámetros básicos que se analizan son el área bajo la curva (AUC), la concentración máxima ( $C_{max}$ ) y el tiempo al que se alcanza esa concentración máxima ( $t_{max}$ ). Si la exposición sistémica en velocidad y magnitud es semejante, los niveles en el lugar de acción serán semejantes, por encontrarse en equilibrio con la concentración plasmática. (García, Hernández y Avendaño, 2010).

Carrillo Norte (2012) enumera los siguientes principios en los estudios de bioequivalencia:

1. Se dice que existe bioequivalencia entre los dos preparados, de referencia y genérico, cuando presentan una biodisponibilidad farmacocinética comparable en condiciones experimentales.
2. Se asume que si se produce la bioequivalencia farmacocinética, en la velocidad y cantidad de fármaco activo que se absorbe y llega al tejido o área donde produce su efecto, ocurrirá también una equivalencia farmacodinámica y, lo que es más importante, se traducirá en una equivalencia terapéutica que refleja la eficacia y seguridad de los preparados.
3. De este modo, estableciendo un silogismo, cuando los dos medicamentos son farmacocinéticamente bioequivalentes, se asume también que son terapéuticamente equivalentes y, por ello pueden usarse indistintamente.

El planteamiento inicial de estos ensayos clínicos, y por tanto su análisis estadístico, es diferente de otros ensayos clínicos. En los estudios de bioequivalencia el objetivo no consiste en la demostración de la superioridad de una formulación frente a la otra, sino de que ambas sean similares desde el punto de vista farmacocinético y, por ello, intercambiables desde la óptica terapéutica.

## VI. Bioexención y Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB)

En este marco de referencia se inician numerosas investigaciones con el objetivo de encontrar alternativas efectivas a los estudios *in vivo*, aparece en 1995 un sólido fundamento científico, que establece la posibilidad de reemplazar los estudios realizados *in vivo* por ensayos *in vitro* (bioexención), siempre y cuando el fármaco reúna ciertas condiciones y se presente como una forma farmacéutica sólida de liberación inmediata. Esta opción de realizar los estudios *in vitro* propone un camino más sencillo a la hora de efectuar los trámites de registros sanitarios, al generar una contribución en el campo regulatorio que garantiza la seguridad, calidad y eficacia del medicamento a un costo menor (Bena y Ponce D`León, 2008).

Es así como en 1995 la publicación de Los Fundamentos para la Clasificación Biofarmacéutica de Fármacos, hecha por el doctor Gordon Amidon y colaboradores sienta las bases de lo que hoy se conoce como el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) (Amidon *et al.*, 1995). Acogido y adaptado inicialmente por la FDA (FDA, 2015) y difundido actualmente en todo el mundo.

Este sistema se fundamenta en el análisis del proceso de absorción, en el que factores como la solubilidad y la permeabilidad intestinal, permiten clasificar un fármaco e involucrar un cambio de paradigma, al centrarse en este proceso y no en el plasma, como hasta el momento se había venido trabajando (Bena y Ponce D`León, 2008). Una vez clasificado el fármaco, es posible establecer si los ensayos de disolución *in vitro* pueden ser sustitutos de las pruebas *in vivo*, y pueden conseguirse en este caso correlaciones entre parámetros relacionados con la respuesta farmacológica y aquellos inherentes al desempeño de la forma farmacéutica (Dressman, Amidon y Reppas, 1998).

El SCB, según la solubilidad y la permeabilidad los medicamentos se clasifican en cuatro clases (Amidon *et al.*, 1995):

Clase 1: solubilidad alta - permeabilidad alta.

Clase 2: solubilidad baja - permeabilidad alta.

Clase 3: solubilidad alta - permeabilidad baja

Clase 4: solubilidad baja - permeabilidad baja

Estos ensayos son denominados estudios Waiver, o ensayos de bioexención y permiten documentar la bioequivalencia en base a los resultados obtenidos en los ensayos *in vitro* si se ha corroborado que los principios activos presentan una rápida disolución (Bisso, 2010).

## VII. Las pruebas de disolución como sustituto de los estudios de bioequivalencia

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica facilita el desarrollo de medicamentos de administración oral, reducir la necesidad de estudios de bioequivalencia y utilizar las pruebas de disolución *in vitro* como sustituto de estos estudios (Yu *et al.*, 2002).

De acuerdo con las pautas establecidas por la FDA, la demostración de la bioequivalencia empleando ensayos *in vitro* es apropiada tomando como referencia el SCB (Pérez, Orobio y Baena, 2013). Así, para una exención de un estudio de bioequivalencia *in vivo*, un producto genérico de liberación inmediata deberá mostrar muy rápida o rápidas características de disolución *in vitro*. Los datos *in vitro* también deberán demostrar la similaridad de los perfiles de disolución entre el producto genérico e original (Emami, 2006).

La prueba de disolución es una prueba fisicoquímica que determina la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de la interface líquida-sólida, la temperatura y la composición del disolvente. Asimismo se puede afirmar que el ensayo de disolución es básica e imprescindible para la liberación de cada lote de las formas farmacéuticas sólidas fabricadas. En este se emplean fundamentalmente las modalidades de ensayo correspondientes al uso del aparato de paleta según (USP aparato 2) o al uso del aparato de canastas (USP aparato 1) (Anand *et al.*, 2011).

El ensayo de disolución es empleado desde el comienzo del desarrollo de la formulación y utilizado en fases posteriores, porque permite el estudio de los mecanismos de liberación del principio activo en las formulaciones de liberación controlada y no controlada y asegura la obtención de un perfil de disolución predeterminado y reproducible (Emami, 2006).

También se utiliza para evaluar los procesos de fabricación y para identificar la influencia de las variables críticas en el proceso. A su vez se usa para comparar y estudiar la calidad intralotes e interlotes, porque es un indicador de estabilidad del preparado farmacéutico y predice la biodisponibilidad y bioequivalencia *in vitro* de productos sólidos orales, ya que el ensayo de disolución se debe corresponder con el de los lotes pilotos con los que se hizo el ensayo clínico (Bisso, 2010).

La demostración de la biodisponibilidad *in vivo* la bioequivalencia quizá no sea necesaria para los productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas de la Clase 1, siempre que los ingredientes inactivos (excipientes) usados en la forma farmacéutica no afecten significativamente la absorción de los principios activos (Emami, 2006).

El enfoque de SCB puede usarse para justificar las bioexenciones a los ensayos de biodisponibilidad para las sustancias medicamentosas altamente solubles y altamente permeables (es decir, Clase 1) en formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata que presentan disolución *in vitro* rápida usando los métodos de ensayo recomendados por la USP. Los métodos recomendados para determinar la solubilidad, la permeabilidad y la disolución *in vitro* se discuten a continuación (Bisso, 2010).

La disolución de un fármaco es prerequisite para la absorción y respuesta clínica de la mayoría de los fármacos administrados por vía oral (Amidon *et al*, 1995). La liberación *in vitro* de un fármaco a partir de la forma farmacéutica que lo contiene depende de las características fisicoquímicas del fármaco, de los excipientes empleados y de la tecnología utilizada para su fabricación.

Los estudios comparativos de disolución *in vitro* son útiles cuando la disolución es el paso limitante de la absorción (Jung *et al.*, 2012). Permiten además, establecer especificaciones de disolución, en el control de calidad para probar la consistencia de fabricación y si está documentada la correlación *in vitro-in vivo*, es posible predecir el comportamiento *in vivo* a través del modelo encontrado, por lo que el perfil *in vitro* puede ser empleado como un sustituto de bioequivalencia y por consiguiente es posible solicitar la bioexención (Jung *et al.*, 2012).

El proceso de absorción el componente fundamental es la base de este sistema, es necesario considerar lo que le sucede al medicamento cuando es administrado por vía oral. Una vez ingerida la forma farmacéutica, el fármaco sufre diferentes procesos hasta llegar a disolverse en el fluido del tracto gastrointestinal y posteriormente ser absorbido (Bena y Ponce D`León, 2008).

El medicamento, en primer lugar, se desintegra en gránulos o agregados; a continuación estos gránulos se rompen y originan partículas individuales, en las cuales posteriormente entran en solución las del fármaco. Estando en solución, el fármaco está en posibilidad de ser absorbido, para lo que debe sufrir un proceso de permeación para llegar a la sangre. La disolución representa el último paso de la liberación del fármaco a partir del sistema de entrega, estado que se requiere para que pueda ser absorbido y así ejerza su efecto farmacológico (Bena y Ponce D`León, 2008).

La comparación de perfiles de disolución se puede llevar a cabo empleando métodos modelo dependiente o modelo independiente. Un método modelo independiente simple es el cálculo del factor de similitud  $f_2$ , propuesto por Moore y Flanner (1996). El valor de  $f_2$  varía de 0 a 100. Si el valor es igual o mayor a 50, se considera que el producto cumple con el factor de similitud en relación al producto de referencia (Jung *et al.*, 2012).

Este método ha sido empleado para la comparación de perfiles de disolución de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata así

como para formulaciones de liberación modificada y ha sido adoptado internacionalmente por las agencias regulatorias como un criterio para asegurar la similitud entre dos perfiles de disolución *in vitro* (Jung *et al*, 2012). De igual forma, la guía de la FDA recomienda la comparación de perfiles de disolución para aprobar los diversos niveles de cambio y documentar la semejanza entre el producto de prueba (posterior al cambio) y de referencia (anterior al cambio) (FDA, 1997).

La FDA promueve reducir el trámite regulatorio y los estudios innecesarios en humanos sin sacrificar la calidad de los productos (Anand, Yu y Conner, 2011). Las pruebas de disolución han emergido como una herramienta en la industria farmacéutica de genéricos, especialmente para los procesos de formulación y desarrollo, en el monitoreo de procesos de manufactura y en pruebas de control de calidad; también son de gran utilidad para predecir el desempeño *in vivo* de ciertos productos. Las pruebas de disolución tienen un papel significativo al momento de tomar la decisión de requerir o no los estudios de bioequivalencia durante el escalamiento y cambios posaprobación (Anand, Yu y Conner, 2011).

En los últimos años ha aumentado el interés de la comunidad científica, académica, de la industria farmacéutica y las entidades regulatorias en considerar a los productos con principios activos de la Clase III (alta solubilidad y baja permeabilidad), como candidatos a la exención de estudios de bioequivalencia, porque se parte como principal fundamento el hecho de que la etapa limitante en la velocidad de absorción para este tipo de fármacos, es la permeabilidad a través de la membrana intestinal y no la disolución (Pérez, Orobio y Baena, 2013).

## VIII. Conclusiones

Existe una confusión muy generalizada en cuanto al término medicamento genérico. Bajo esta denominación a veces se incluyen medicamentos copia que no han tenido ningún estudio de bioequivalencia;

sin embargo, todos los medicamentos, sean estos genéricos o no, deben someterse a sistemas de garantía de calidad.

El menor precio en medicamentos genéricos se debe en buena parte a que el fabricante no tiene que invertir en estudios clínicos de biodisponibilidad o bioequivalencia. Pero la comercialización de un principio activo bajo la forma de un fármaco solo se puede realizar si han expirado los periodos de patentes y de datos.

Cuando se han realizado estudios de bioequivalencia, y más aún, estudios de biodisponibilidad sobre algún medicamento multiorigen, se espera que no hayan diferencias en su eficacia, seguridad. Sin embargo, la diferencia en el aspecto organoléptico de los medicamentos multiorigen podría, eventualmente, causar dudas en los pacientes respecto a la calidad y seguridad de los mismos.

La sustitución de medicamentos originales por genéricos en los sistemas de salud pública, y muy particularmente en los países emergentes, es una buena opción para disminuir el gasto farmacéutico, siempre y cuando se demuestre su seguridad, eficacia y calidad.

El sistema de clasificación biofarmacéutica es una herramienta que podría abaratar los costos para evaluar la bioequivalencia utilizando métodos *in vitro* en vez de utilizar los métodos *in vivo*, esto depende de las características de las drogas en estudio. Los estudios *in vitro* se plantean como una alternativa muy viable, menos costosa que los estudios clínicos y adoptada por agencias internacionales como el FDA y el EMA para demostrar intercambiabilidad en aquellos casos que el sistema de clasificación biofarmacéutica así lo permita.

Los estudios *in vitro* no solo se aplican a genéricos, sino que también a productos originales cuando el sistema de clasificación biofarmacéutica así lo indique y cuando se hayan dado cambios como lugar de fabricación, procedimientos e incluso de maquinaria. Es así como las agencias reguladoras de cada país deben estructurar sistemas de farmacovigilancia y registro diseñados para evaluar el desempeño de los medicamentos, en particular de los multiorigen.

## Referencias bibliográficas

- Amidon G. L, Lennernas, H., Shah V. y Crison J. (1995). "A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in vivo Bioavailability". *Pharm. Res.* 12 (3), 413-420.
- Anand, O., Yu, L. y Conner, D. (2011). "Dissolution testing for generic drugs: An FDA perspective". *The aaps Journal*, 13(3), 328.
- Argumosa A, Herranz J. (2005). "The clinical and economic impact of generic drugs in the treatment of epilepsy". *Rev Neurol.* 41(1):45-49.
- Baena, Y., Ponce, D León L. (2008). "Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutica, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo". *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* 37 (1), 18-32
- Bermúdez, J., Oliveira, M. y Esher, A. (2004). "Acceso a medicamentos: derecho fundamental, papel del Estado. Rio de Janeiro". *ENSP.* 45-67.
- Bisso Y. (2010). Tesina. *Comparación de per les de disolución de un medicamento Genérico vs la referencia comercial de Lamivudina-Abacavir.* Universidad de Belgrano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina.
- CCSS (2015). *Gerencia Financiera. División de presupuesto. Dirección de planificación institucional. Presupuesto por programas. Programa 1. Atención Integral a la salud de personas.*
- CCSS (2012). *Caja Costarricense de Seguro Social. CCSS. (12 abril 2012). CCSS ofrece cobertura con EBAIS al 94 % de la población.* Recuperado 3 de mayo 2016. <http://www.ccss.sa.cr/noticias/index/32-/379-ccss-ofrece-cobertura-con-ebais-al-94-de-la-poblacion>
- Carrillo Norte J. (2012). "Medicamentos genéricos: contener el gasto farmacéutico pero con garantías de calidad". *Rev ROL Enf.* 35(2):90-99.
- Carrillo Norte J. (2015). "Medicamentos genéricos. ¿Es suficiente la demostración de bioequivalencia para asegurar calidad, eficacia y seguridad?" *Rev ROL Enferm.* 38(5): 362-365.
- EMA. (2001). "Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 April 2001 on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use". *Official Journal of the European Communities* L 311, 67-128. 28-11-2004
- Dranitsaris, G., Amir, E. y Dorward, K. (2011). "Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations". *Drugs* 71:1527-36.
- Dressman J. B, Amidon G. L, Reppas C. (1998). "Dissolution Testing as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms". *Pharm. Res.*, 15 (1), 11-22.
- Emami, J. (2006). "In vitro-in vivo correlation: from theory to applications". *J. Pharm. Pharm. Sci.* 9 (2), 169-189.
- Estévez Carrizo F. (2000). "Estudios de bioequivalencia: enfoque metodológico y aplicaciones prácticas en la evaluación de medicamentos genéricos". *Rev Med Uruguay.* 16: 133-143.
- FDA (1997). *Guidance for Industry. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms.* USA Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER).
- FDA (2015). *Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System.*

- García, A., Hernández, C.; Avendaño, C. (2010). "Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos. *Inf Ter Sist Nac Salud* 34; 71-82.
- Glantz, L, y Annas, J. (2011). "Impossible? Outlawing state safety laws for generic drugs". *N Engl J Med*. 365:681-3 .
- Gobierno de Costa Rica. (27 de Julio de 2016). *Gobierno Digital*. Recuperado el 14 de Agosto de 2016, de <http://gobierno.cr/ccss-logra-registros-historicos-que-se-traducen-en-salud-de-costarricenses/>
- Homedes, N; Ugalde, A. (2005). "Multisource drug policies in Latin America: survey of 10 countries". *Bulletin of the World Health Organization*. 83:64-70.
- Instituto de Salud Pública de Chile, Departamento de Control Nacional, Subdepartamento de Seguridad, Sección de biofarmacia. (2007). *Guía técnica G-BIOG-02: Bioexención de los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales*
- Jung, H., de Anda, G., Yolima, K. y Mayet, L. (2012). "Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f2". *Rev Mex Cienc Farm* 43 (3).
- Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos CCSS. *Base de datos periodo 2012-2016*.
- Laosa, O., Guerra, P., Guerra, J., Mosquera, B. y Frías J. (2009). "Estudios de bioequivalencia: La necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos". *Rev Perú Med Exp Salud Publica*. 26(4): 553-562.
- Lorenzo, P., Moreno, A., Lizosain, L., Leza, J., Moro, M. y Portalés, A. (2008). *Velázquez Farmacología Básica y Clínica* (18 ed.). China: Editorial Medico Panamericano.
- MacMahon, S., Perkovic, V. y Patel A. (2013). *Industry-sponsored clinical trials in emerging markets: time to review the terms of engagement*. *JAMA*.310(9): 907-915.
- Moore, J. y Flanner H. (1996). "Mathematical comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles". *Pharm Tech*. 20(6): 64-74.
- OPS. (2011). Organización Panamericana de la Salud. *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 medicamentos*. Washington, D.C.
- Pérez, M., Orobio Y. y Baena Y. (2013). "Estudio comparativo de la liberación in vitro de metformina, a partir de dos productos multifuente de liberación inmediata, comercializados en Colombia". *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm*. 42 (2), 169-189.
- Solís, I. (26 de Setiembre de 2016). *Junta Directiva de la CCSS aprueba presupuesto para el 2017 por un monto de 3,4 billones de colones*. Recuperado el 25 de Octubre de 2016, de Caja Costarricense de Seguro Social: <https://www.ccss.sa.cr/noticia?junta-directiva-de-ccss-aprueba-presupuesto-para-el-2017-por-un-monto-de-3-4-billones>
- Tahtawy, A., Jackson, A. y Ludden T. (1994). "Comparison of single and multiple dose pharmacokinetics using clinical bioequivalence data and Monte Carlo simulations". *Pharm Res*. 11(9):1330-1336.
- Tobar F. (2008). "Economía de los medicamentos genéricos en América Latina". *Rev. Panam. Salud Publica*. 23(1):59-67.
- Vacca, P.; Fitzgerald, J. y Bermúdez, J. (2006). "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 Publica*. 20(5):314-323.

- WHO. (2006). World Health Organization. "Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability". *WHO Technical Report Series 937*, 347-390. 2006. Geneva, WHO Press. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations.
- WHO. World Health Organization. (2006). *Who Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Who Technical Report Series, fortieth report*. Génova, Annex 7.
- WHO. (2001). *World Health Organization. How to develop and implement a national drug policy*. Ginebra.
- Yu, L., Amidon, G., Polli, J., Zhao, H., Mehta, M., Conner, D., Shah, V., Lesko, L., Chen, M., Lee, V. y Hussain, A. (2002). "Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions". *Pharm. Res.* 19 (7), 921-925.