

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**NORMAS ESTABLECIDAS, ESTUDIOS REQUERIDOS Y
GRUPOS TERAPÉUTICOS QUE ESTÁN INCLUIDOS EN
LA CLASIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS
INNOVADORES E INTERCAMBIABLES DE COSTA
RICA**

Tesis para optar al grado de Licenciatura en Farmacia

Autora: Beatriz Torres Hernández

Tutor: Renato Murillo Masis

Lector: Esteban Zavaleta Monestel

San José, Costa Rica, 2017

CONTENIDO

Resumen.....	1
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	2
Planteamiento del Problema	2
Objetivos.....	4
Objetivo general.....	4
Justificación	4
Antecedentes.....	6
Proyecciones.....	10
CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA.....	11
Medicamento innovador	11
Medicamento similar o copia	12
Medicamento genérico	12
Buenas Prácticas de Manufactura.....	12
Buenas prácticas de laboratorio	13
Proceso LADME	13
Liberación	13
Absorción	14
Distribución.....	15
Metabolismo	16
Excreción	17
Farmacodinamia	17
Farmacocinética.....	18

Curvas de niveles plasmáticos y parámetros farmacocinéticos involucrados	18
Equivalencia	21
Bioequivalencia	23
Estudios de bioequivalencia	24
Estudios de bioequivalencia in vivo	24
Estudios de bioequivalencia <i>in vitro</i>	26
Sistema de Clasificación Biofarmacéutico	27
Estudios de bioexención	28
Tipos de ensayos para medicamentos innovadores	30
Ensayos preclínicos.....	30
Ensayos en fase I.....	31
Ensayos en fase II	31
Ensayos en fase III.....	31
Ensayos en fase IV.....	31
Farmacovigilancia	31
Eficacia	32
Seguridad	32
Tipos de enmascaramiento	33
Tipos de estudios	34
Normativas.....	36
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	38
Método.....	38

Criterios de inclusión y exclusión	38
Fuente de información	39
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS	42
Normativa para medicamentos que requieren equivalencia por la forma farmacéutica, características fisicoquímicas y la farmacocinética.....	44
Medicamentos que presentan problemas farmacocinéticos y fisicoquímicos que requieren estudios de equivalencia terapéutica.....	48
Medicamentos que son de riesgo sanitario	50
Margen terapéutico estrecho.....	50
Criterios para la selección de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) que requieren estudios de equivalencia in vivo	51
Riesgo Sanitario Alto.....	53
Riesgo Sanitario Intermedio	53
Riesgo Sanitario Bajo	53
Medicamentos clasificados de acuerdo a su riesgo sanitario	53
Medicamentos para el tratamiento de padecimientos graves	55
Bioexención basada en la SCB	57
Excipientes.....	58
Prodrogas	59
Excepciones	59
CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	70
Conclusiones.....	70
Recomendaciones	71
Referencias	72

Apéndices	77
Apéndice A. Registro sanitario de medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica.....	77
Apéndice B. Principios activos que requieren demostrar estudios de bioequivalencia in vivo	88
Cronograma	94

Contenido de Figuras

Figura 1. Curva de niveles plasmáticos de fármaco administrado por vía intravenosa	19
Figura 2. Curva de niveles plasmáticos de fármaco administrado por vía extravasal	19
Figura 3. Curva de niveles plasmáticos de una endovenosa con la duración e intensidad del efecto farmacológico generado.	20
Figura 4. Parámetros farmacocinéticos importantes	21
Figura 5. Diagrama de un diseño en paralelo.....	34
Figura 6. Diagrama de un diseño cruzado.....	35

Contenido de tablas

Tabla 1. Categorías de análisis	39
Tabla 2. Listado oficial de principios activos priorizados	43
Tabla 3. Principios activos que requieren estudios de bioequivalencia en Costa Rica con margen terapéutico estrecho	51
Tabla 4. Clasificación de algunos principios activos que requieren equivalencia según su riesgo sanitario	54
Tabla 5. Medicamentos para enfermedades graves que requieren estudios de bioequivalencia....	55
Tabla 6. Medicamentos según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica	63
Tabla 7. Productos de referencia que se deben utilizar para realizar la comparación del principio activo en los estudios de equivalencia terapéutica	64
Tabla 8. Listado oficial de medicamentos que son equivalentes terapéuticos en Cosa Rica	66

Resumen

En Costa Rica todavía no se ha realizado la implementación de las normativas de la equivalencia terapéutica, lo que es de suma importancia debido a que los estudios de bioequivalencia demuestran la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos genéricos con respecto a los innovadores, y por lo tanto, presentan la característica de poder ser utilizados en lugar de los innovadores.

El objetivo de esta investigación consiste en evaluar las normativas, los estudios que se requieren y clasificar por grupos terapéuticos los medicamentos que requieren estudios de equivalencia en Costa Rica.

La metodología utilizada para llevar a cabo la investigación consiste en un enfoque cualitativo, basándose en un diseño fenomenológico, donde la información se obtuvo de datos electrónicos de diferentes sitios como la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS), la Universidad Iberoamericana (UNIBE), la Universidad Internacional de las Américas (UIA) y la página oficial del Ministerio de Salud.

Actualmente en Costa Rica existen 49 principios activos a los que se les exigen estudios de equivalencia, de los cuales solo 19 de ellos tienen estos estudios de algunos laboratorios fabricantes. Por otro lado, los estudios de bioequivalencia son importantes para demostrar que los medicamentos genéricos (en ciertos casos) son seguros y eficaces, lo que conlleva a que exista un buen tratamiento terapéutico para los pacientes, el cual es equivalente al uso del fármaco original.

Se recomienda realizar la implementación de estos estudios, para así darle mayor importancia y exigencia a los medicamentos que requieren estudios de equivalencia terapéutica, ya que aunque existan normativas, todavía no se han ejecutado los estudios de bioequivalencia a todos los principios activos establecidos en las normativas, por lo tanto, existen productos donde solo se comercializa el producto innovador.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

En la actualidad, existe una gran variedad de medicamentos tanto innovadores como genéricos, los cuales son utilizados para el tratamiento de distintas enfermedades; sin embargo, esto crea mayor dificultad para dominarlos todos y determinar la clasificación de cada uno de ellos. Esto genera una problemática a la hora de prescribir fármacos a los pacientes, debido a las capacidades económicas de cada uno de ellos, especialmente, en aquellos que desean el tratamiento más eficaz sin importar el costo.

El conocimiento de si una droga es innovadora o genérica establece en gran medida el valor que podría presentar, por lo tanto, en el caso de las personas con escasos recursos económicos, en muchas ocasiones, no tienen la oportunidad de beneficiarse de productos innovadores u originales, debido a sus altos precios; esto crea una desigualdad de oportunidades la cual podría generar un sistema de salud más deteriorado.

Adicionalmente, a pesar de que un fármaco contenga un mismo principio activo, las formulaciones entre un laboratorio y otro son diferentes; por tal razón, puede generar reacciones adversas u efectos secundarios tanto esperados como no esperados en un producto específico que quizá otra marca o genérico no lo produzca; esto imposibilita el uso de ese medicamento en esa persona.

Por ese motivo, muchas veces se debe considerar una alternativa terapéutica para el paciente, de manera que funcione igual que el producto prescrito en un inicio. De ahí, la importancia de que los profesionales de la salud conozcan acerca de los medicamentos fundamentados en estudios científicos y que garanticen la eficacia y seguridad a la hora de ingresar en el organismo de las personas; sin embargo, según la práctica, los médicos generalmente prescriben fármacos costosos que muchas veces implican una imposibilidad para los pacientes.

Lo anterior requiere la mayoría de las veces también la intervención del farmacéutico, ya que al realizar la compra del tratamiento, el paciente puede exponer su incapacidad para comprarlo o por otro lado revelar su inquietud acerca de la búsqueda de un medicamento que sea más seguro

y eficaz para su enfermedad, esto puede generar dificultad para el profesional debido a la falta de conocimiento y puede ocasionar que recomiende algo incorrecto que puede afectar más la salud de la persona.

Según Frías, Guerra, Laosa, López y Mosquera (2009)

Estudios de bioequivalencia, tienen por objetivo demostrar que dos formulaciones de un mismo principio activo presentan un comportamiento farmacocinético tan semejante que se puede asumir, sin riesgo a equivocarse, que presentarán, de la misma forma, efectos farmacológicos igualmente semejantes, es decir, son terapéuticamente equivalentes y, por lo tanto, intercambiables. (p. 555)

De acuerdo con lo anterior, los medicamentos que tienen similaridad con los originales, al contar con estudios de bioequivalencia, permiten el intercambio por el fármaco parecido a estos, pues produce la misma acción terapéutica, ello establece un valor añadido al discernir entre cuáles de los productos poseen esos ensayos. A causa de conocimiento de los profesionales de la salud sobre lo mencionado anteriormente, existen fallas en la toma de decisiones de los tratamientos de pacientes, según sus diferentes necesidades.

Debido a lo planteado anteriormente, surge la pregunta central de esta investigación: ¿Cómo evaluar las normativas establecidas, estudios requeridos y grupos terapéuticos que están incluidos en la clasificación de medicamentos innovadores e intercambiables de Costa Rica?

Objetivos

Objetivo general

Evaluar las normativas establecidas, estudios requeridos y grupos terapéuticos, incluidos en la clasificación de medicamentos innovadores e intercambiables de Costa Rica.

Objetivos específicos

Determinar los requisitos establecidos en el país para cumplir con los criterios que estipulan si un medicamento es original o equivalente terapéutico.

Describir los fármacos que cuentan con estudios de bioequivalencia, de manera que aparezcan dentro de la clasificación de intercambiables.

Mencionar las categorías y grupos terapéuticos de los medicamentos originales y los que presentan estudios de bioequivalencia, cuyo principio activo es el mismo.

Justificación

El precio de los medicamentos ha ido en aumento, esto ha afectado el presupuesto de los pacientes, de las aseguradoras que proveen de medicamentos y de los sistemas nacionales de salud. Dentro de las tácticas realizadas para mejorar el acceso económico a los tratamientos, se encuentra la aparición de los genéricos, los cuales son más asequibles que los originales o innovadores, en su etapa de protección de patente o su exclusividad en el mercado (Laosa et al., 2009, pp.553-554).

Esto ha creado que los genéricos hayan ido sustituyendo los medicamentos originales, debido a los precios; incluso, en los sistemas nacionales de salud se han ido adicionando estos primeros para así disminuir los gastos de las áreas farmacéuticas. Ese grupo de fármacos son más accesibles económicamente, puesto que su desarrollo y proceso de comercialización es más sencillo; además, no requieren de estudios de eficacia y seguridad, lo cual implica ensayos clínicos largos y costosos; en su caso solo, deben mostrar que la formulación contenga el mismo principio activo del innovador y que en el organismo actúa de la misma forma.

Según lo anterior, los genéricos son equivalentes farmacéuticos con respecto a los ingredientes activos; sin embargo, pueden contener diferentes compuestos o materias, por ejemplo: saborizantes, estabilizadores y otros excipientes, así como otro proceso de fabricación. Ello indica su importancia, pues los efectos clínicos y el riesgo-beneficio de la medicación no son dependientes solamente de su actividad terapéutica, sino que también tienen relación con la farmacocinética y la forma de ingresar el fármaco en el organismo.

La equivalencia terapéutica es necesaria para el médico prescriptor, pues de ello depende la prescripción por indicar, así como sus alcances. Por otra parte, el farmacéutico no solo debe conocer aquellos criterios que determinan cuándo un fármaco es equivalente terapéutico, sino también las causas que pueden alterar la respuesta al tratamiento. Por lo tanto, los medicamentos son un tema de interés para todos y se debe saber que se han de utilizar aquellos fundamentados en evidencias científicas (Juárez, 2016, p.14).

Existen dos tipos de estudios de equivalencia, los cuales se tienden a confundir: los de equivalencia terapéutica y los de bioequivalencia. El primer término se refiere a una equivalencia clínica cuyos estudios clínicos permiten demostrar que los grupos expuestos al experimento presentan el mismo provecho que los grupos de control. Por otra parte, la bioequivalencia consiste en la valoración de un producto contra uno de referencia en temas de parámetros farmacocinéticos (Delgado, Pínteño, Puigventós y Ventayol, 2007, p.736).

Como proyección, se pretende elaborar una página web con una clasificación de los medicamentos originales y genéricos, esto permitirá un acceso facilitado a todos los profesionales de la salud partícipes de la prescripción, dispensación o despacho de medicamentos; asimismo funciona como una herramienta para originar un tratamiento más adecuado, según las necesidades y capacidades económicas de los pacientes.

Con fundamento en lo mencionado, los colaboradores capacitados para indicar los tratamientos podrían tener la posibilidad de ingresar a ese sitio de información de manera rápida y sencilla, lo cual permitiría mejorar los servicios de medicación; también, los farmacéuticos podrían recomendar otras posibilidades de productos que ejerzan la acción terapéutica deseada y, por último, se les brindaría asesoría a los fabricantes de los fármacos a fin de realizar una medición de la eficacia de su producto.

En la actualidad, muchos de los trámites, equipos y diferentes tareas se han ido automatizando y transformando en digitales, debido al avance generado al pasar de los años, lo cual disminuye el tiempo de los procesos y facilita búsquedas y diligencias. Adicionalmente, en el país, no existen sitios de consultas rápidas para medicamentos innovadores o intercambiables, tanto a nivel privado como público, los cuales integren estos dos en una sola búsqueda, por ello, la ejecución de una página web con esta temática sería bastante novedosa.

Antecedentes

Para el acopio de los antecedentes, tanto a nivel internacional como nacional, pertinentes para esta investigación, se emplearon datos electrónicos de diferentes sitios, dentro de los utilizados en el ámbito internacional se encuentran los de la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS), mientras que en el ámbito nacional se obtuvo información de la Universidad Iberoamericana (UNIBE) y la Universidad Internacional de las Américas (UIA).

A nivel internacional, Ávila, Iturriaga, Quiñones y Saavedra, de Chile, en el año 2011, en el artículo “Estudios de bioexención (in vitro) para establecer equivalencia de medicamentos”, realizan un análisis de definiciones, reglamentos y propuestas acerca de la equivalencia terapéutica en medicamentos parecidos a los innovadores, tanto a nivel internacional como en Chile, el cual abarca los estudios *in vitro* para definir un producto como intercambiable entre los que son similares con estudios in vivo.

Al respecto, lo mencionado adquiere relevancia para esta investigación, pues estipula la importancia de los estudios de bioequivalencia que avalan su uso de manera segura y establecen su intercambio, puesto que realizan la misma acción del medicamento innovador y poseen el mismo principio activo en su formulación.

En el año 2012, Huayanay, en Perú, expresa en el artículo “Bioequivalencia en medicamentos”, que los estudios de bioequivalencia garantizan que un genérico es intercambiable con respecto a un producto innovador. Asimismo, menciona excepciones en las que tales análisis no se requieren y, en los que los estudios de bioequivalencia *in vitro* son considerados como un parámetro suficiente. Estos ensayos demuestran la necesidad de ser ejecutados, como un apoyo de la intercambiabilidad de estos medicamentos.

Lo mencionado es trascendente, pues son datos que confirman la importancia de tener consciencia acerca de los medicamentos analizados en estos estudios, a fin de verificar si están realizados de la manera en que sean aceptados para ser denominados como medicamentos intercambiables, lo cual asegure su eficacia y seguridad en los distintos pacientes.

Maio y Moreale (2012), en el artículo “Entendiendo los estudios de bioequivalencia” de los autores Maio y Moreale, realizado en Uruguay, comentan sobre la inversión en los sistemas de salud pública y privada, y los mecanismos que se han ido desarrollando para rebajar el gasto a nivel farmacéutico en el mercado de los medicamentos originales sustituyéndolos por los genéricos. Además, ejemplifican a Uruguay como una zona de inicio de desarrollo en medicamentos que requieren justificar su intercambiabilidad.

Según los parámetros farmacocinéticos, argumentados en el artículo, se determinó que permiten conocer si el medicamento cumple o no con los criterios de bioequivalencia, de acuerdo con la normativa vigente. Demostrar lo anterior permite definir si un fármaco surte el mismo efecto terapéutico, lo cual lo hace ser considerado intercambiable. Lo previo es de utilidad en la investigación, pues estipula los principios para clasificar los medicamentos en intercambiables u originales.

Estévez, Parrillo y Cedrés (2012), del Centro de Investigación en Farmacología Clínica (Uruguay), en el artículo “Estudios de bioequivalencia in vivo para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos” realizaron una reseña de los primeros medicamentos que experimentaron problemas de bioequivalencia; igualmente se refieren a conceptos de intercambiabilidad en América Latina.

Con base en ello, se establecen algunos aspectos que pueden mejorar la normativa y determinar cómo la costumbre del uso de medicamentos bioequivalentes puede generar una impresión en la prescripción, en el mercado farmacéutico de Uruguay y en el acceso a medicamentos seguros y eficaces. Por ello, se abarcan temas de relevancia sobre los beneficios y sistemas de mejoramiento en el tratamiento de los pacientes.

Chen, Conner; Davit, Jiang; Lionberger; y Makhlof, en el artículo “Novel Bioequivalence Approach for Narrow Therapeutic Index Drugs” (Nuevo enfoque de bioequivalencia para fármacos

de índice terapéutico estrecho, 2014), elaborado en los Estados Unidos, sugieren que la FDA establece la bioequivalencia por medio de estudios de diseño cruzado en personas sanas para administrarles fármacos con estrechos márgenes terapéuticos, donde se proponen valores limitantes de 90,00% -111,11%. Ese estudio garantiza una equivalencia terapéutica en los productos terapéuticos estrechos.

Lo descrito anteriormente es significativo para esta investigación, debido a que los medicamentos cuyo margen terapéutico es estrecho, pueden generar grandes riesgos por errores en la dosificación, pues pueden alcanzar concentraciones mayores que la concentración máxima tóxica, lo cual genera en los pacientes reacciones adversas, efectos secundarios o, incluso, la muerte.

Akhiyat, Ehrlich, Eleryan, Moreale y Rengifo (2016), en su artículo: “Biosimilars: potential implications for clinicians” (Biosimilares: implicaciones potenciales para clínicos) tratan temas relacionados con los medicamentos biosimilares, los cuales producen una reducción en los costos médicos y generan un mayor acceso a los tratamientos requeridos por los pacientes; adicionalmente, mencionan que no son iguales a los medicamentos genéricos, pues requieren de estudios de bioequivalencia a fin de determinar la aprobación para su comercialización.

A pesar que la FDA aprobó el primer biosimilar, en marzo de 2015, los médicos continúan con una falta de familiarización sobre sus indicaciones. Vale señalar que los biosimilares ofrecen una alternativa a la hora de seleccionar la medicación; sin embargo, para obtener su beneficios, se requiere de una buena comunicación entre la comunidad médica a fin de facilitar el conocimiento acerca de la eficacia y seguridad de estos, así como del uso apropiado por parte de los pacientes.

El artículo citado (“Biosimilars: potential implications for clinicians”) contiene información teórica acompañada de las implicaciones que abarcan los biosimilares, el desarrollo generado de ellos, así como los estudios de bioequivalencia requeridos para ser clasificados en esa categoría. Lo anterior resalta la importancia del entendimiento de los profesionales de la salud involucrados en la prescripción de medicamentos, puesto que se utiliza información similar a la necesaria para la investigación.

A nivel nacional, Campos, en la tesis *Factores que afectan la competitividad de la industria farmacéutica en Costa Rica: regulación y normativa* (2009, de la Universidad Iberoamericana), menciona los reglamentos y leyes relacionados con las patentes, las pruebas y el proceso de comercialización, así como los factores que pueden influir en la competencia de los diferentes laboratorios farmacéuticos. También, indica la asignación de las marcas registradas a los productos innovadores, lo cual incorpora el registro del producto innovador.

Lara y Vindas (2010, de la Universidad Iberoamérica) en su tesis *Marco científico legal para la instauración de un laboratorio de bioequivalencia en Costa Rica*, se refieren a la manera general en que se muestran los principios básicos y normas del Acuerdo de la Organización Mundial del Comercio, en referencia a los derechos de propiedad intelectual, lo cual le concede un valor a la propiedad intelectual de los productos.

Lo consignado anteriormente adquiere importancia, puesto que abarca los tipos de estudios de bioequivalencia realizados a los medicamentos; adicionalmente, alude a las normativas aplicables tanto en Costa Rica como en el nivel Internacional, para lograr la aprobación de medicamentos genéricos bioequivalentes.

En 2014, Porras en su tesis: *Estudio de bioequivalencia simulada del dexketoprofeno, prueba fabricada por Laboratorio Nacional contra un producto de referencia por medio de realización de perfiles de disolución y determinación de su cinética de disolución, orden y constante de disolución*, elaborada en la Universidad Iberoamericana, desarrolla un estudio de bioequivalencia simulado *in vitro*, cuyo fin es comparar ambas formulaciones de dexketoprofeno, uno de los cuales se utiliza de referencia.

Lo expuesto anteriormente constituye una ejemplificación de los estudios que han de realizarse en los medicamentos genéricos a fin de determinar su intercambiabilidad, esto siempre se ejecuta con base en un producto de referencia, el cual es el original o de marca, para así obtener datos similares que acrediten lograr una eficacia y seguridad iguales.

Madrigal, en su artículo “Análisis de los criterios patentabilidad de medicamentos en Costa Rica a partir de información de patentes” (2015) se refiere al ingreso de Costa Rica en la Organización Mundial de Comercio y la firma del Tratado Libre Comercio, lo cual ha modificado el patentado de productos, principalmente el de medicamentos. Para elaborar este estudio se analizaron los criterios de patentabilidad en medicamentos por medio de un muestreo aleatorio, el cual determinó que existe una tendencia al incremento de solicitudes de patentes y de patentes otorgadas; además, se evaluaron las normas para otorgar patentes a nivel farmacéutico. Esto es relevante, pues establece los requisitos con que deben contar los medicamentos de marca para ser clasificados como innovadores.

Proyecciones

En esta investigación se pretende elaborar una página web que se pueda dar a conocer, con el fin de que los profesionales de la salud accedan a ella, así como de ofrecerles la posibilidad de encontrar información concerniente a medicamentos innovadores e intercambiables, lo cual es de gran importancia para proporcionar al paciente mayor cantidad de opciones a la hora de establecer un tratamiento que pueda curar, tratar o prevenir la enfermedad de la que padece. Todo esto tiene como finalidad considerar las capacidades económicas con las que cuenta la persona que está siendo tratada.

Asimismo, la información brindada puede ser de utilidad para el médico y todos los profesionales que pueden prescribir fármacos, pues genera un medio para observar las posibilidades de prescripción existentes, las cuales sería conveniente utilizar de acuerdo con el paciente. Además, constituye un sitio seguro con información científica que avala la intercambiabilidad de los grupos terapéuticos existentes con estudios de bioequivalencia, lo cual ocasiona una mayor confianza en la información.

Por otra parte, la página web procura incluir evaluaciones a los medicamentos; en la cual los colaboradores con acceso a ella, puedan emitir una calificación y agregar anotaciones relacionadas con la nota dada al medicamento. Esto también puede ser de gran utilidad para las industrias farmacéuticas fabricantes de fármacos, de manera que puedan conocer las ventajas o desventajas que pueden tener sus productos fabricados, y así generar mejoras; por lo tanto, puede ocasionar beneficios en los pacientes al obtener excelentes efectos farmacológicos.

CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA

Este segundo capítulo, definido como marco de referencia, contempla diferentes autores que aportaron a la investigación información relevante. Para introducir al tema, es necesario conocer algunas definiciones importantes y básicas que se encuentran en todos los fármacos, llamados principio activo y excipiente. Según Betés (2008)

Principio activo es la sustancia química que se utiliza por su actividad farmacológica. Es el responsable del efecto farmacológico. Para que el principio activo sea realmente activo, es preciso que vaya envuelto en un excipiente. El excipiente es el conjunto de sustancias que acompañan al principio activo en la forma farmacéutica para favorecerla (sic) administración, la liberación y la absorción del fármaco. (p.5)

Por otra parte, debe existir una diferenciación entre los distintos medicamentos que hay, cuya clasificación varía según su proceso de fabricación. Pueden ser innovadores, similares o copias y genéricos. Seguidamente, se explican los conceptos de cada uno de ellos:

Medicamento innovador

El medicamento innovador u original es el primer fármaco en aparecer en el mercado a nivel mundial; estos son patentados en la Agencia de Aprobación y Registro de Medicamentos Internacional; pueden ser de una sola forma farmacéutica o más, con las mismas o diferentes dosis, con estudios de diversos tipos: físico, químico, farmacológico, fisiológico, farmacéutico y clínicos, entre otros. Los innovadores deben tener un nombre patentado, y el principio activo que contiene debe contar con la denominación común internacional (nombre genérico dado por una agencia internacional). (Saavedra, 2010, p.13).

Este grupo de fármacos son fabricados y distribuidos por empresas farmacéuticas internacionales de investigación; sus instalaciones deben contar con la aprobación de las Autoridades Sanitarias de cada uno de los países donde se fabrica y han de tener certificaciones de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) y buenas Prácticas de Calidad en el Laboratorio (GLP).

Hasta que el proceso de permiso concedido al innovador haya terminado, las copias, similares o genéricos, pueden salir al mercado, lo cual ocurre cuando hayan pasado aproximadamente 20 años de haberse patentado el medicamento.

Medicamento similar o copia

Un similar consiste en la copia de un medicamento innovador con respecto a la dosificación y la forma farmacéutica. A diferencia del innovador, no se cuenta con estudios para ser registrada por la Agencia de Medicamentos; en este caso se utiliza la información científica del innovador para su registro. Estos son fabricados por industrias farmacéuticas regionales o locales, las cuales no tienen GMP o GLP, y adquieren fármacos de empresas innovadoras o son empresas que crean copias de la molécula original para, posteriormente, comercializarlas. (Saavedra, 2010, p.13).

Medicamento genérico

Los medicamentos genéricos son similares o una copia del innovador, los cuales vienen con un nombre genérico. Estos deben ser registrados con estudios de equivalencia terapéutica ya sea por bioequivalencia *in vivo*, *in vitro* o estudios clínicos. Su manufactura se puede realizar en las industrias donde se inventaron los innovadores o también en las locales o regionales que fabrican similares o genéricos donde existe GMP y GLP. (Saavedra, 2010, p.13).

Para conocer los estándares necesarios es importante considerar, a modo general, el concepto de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) y Buenas Prácticas de Calidad en el Laboratorio (GLP).

Buenas Prácticas de Manufactura

La Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud (1997) establece lo siguiente:

Todo sistema integral de garantía sobre la calidad de los productos farmacéuticos debe basarse no solo en un sistema confiable de procedimientos para autorizar el registro y la comercialización y en un análisis independiente del producto acabado, sino también en la seguridad lograda mediante una inspección independiente, de que

todas las operaciones de fabricación que se realizan sean de conformidad con normas aceptadas, comúnmente conocidas como "Buenas Prácticas de Manufactura". (p.4)

Buenas prácticas de laboratorio

Según La Gaceta (2005) las buenas prácticas de laboratorio son el "Conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas estandarizadas adecuadas para garantizar que los datos generados por el laboratorio que participa en el estudio de bioequivalencia sean reproducibles, íntegros y de calidad." (p.1)

Asimismo, en los estudios de bioequivalencia se utilizan las curvas plasmáticas, las cuales describen el curso del fármaco, el cual experimenta diferentes procesos que ocurren desde su administración hasta la llegada a su lugar de acción o biofase. Por otra parte, la concentración de fármaco en sangre indica su aparición cuantitativa en la biofase, donde ejerce su acción terapéutica, razón por la cual se emplean las curvas de niveles plasmáticos. El proceso que describe la evolución del fármaco es llamado LADME.

Proceso LADME

Para Betés (2008), el LADME consiste en cinco fases: liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción. El proceso de liberación no está presente en todas las formas de dosificación, esto ocurre en el caso de las que son administradas directamente en forma de solución y no requieren ser liberadas. Las fases consisten en lo siguiente:

Liberación

Al referirse a los fármacos de administración oral, primero deben disolverse para que así puedan ser incorporados al organismo. Para los casos en los que el fármaco está en forma agregada; es decir, no disuelta, como un comprimido, la liberación es el primer paso que le ocurre al medicamento; esto quiere decir que es separado de los demás componentes que conforman la forma farmacéutica.

La última etapa de este paso es la disolución del fármaco, de manera que pueda ser absorbido. Cuando un medicamento se administra por vía tópica, de manera simultánea, es liberado y disuelto en la piel o en la mucosa donde se aplica, esto debido a que el estrato córneo de la piel que se encuentra en las capas más profundas del organismo contiene agua, a esto se le llama humedad transepidérmica, lo cual colabora en la disolución del fármaco. (Betés, 2008, p.12)

Absorción

La absorción ocurre posterior a la liberación; aquí el fármaco ingresa al torrente sanguíneo. El medicamento debe atravesar las barreras fisiológicas presentes en el organismo, hasta poder llegar a la sangre, como ejemplo de la secuencia realizada se pueden citar: pared intestinal, epitelio capilar intestinal, sistema porta, hígado y, por último, la circulación general. La vía por la cual es administrado el fármaco define la absorción. Una excepción es la vía intravenosa, en la cual es absorbido completamente, pues la dosis es administrada directamente en la circulación sistémica, mientras que en las otras vías, el fármaco nunca se absorbe por completo. (Betés, 2008, pp. 12-13)

Se debe tener en consideración que existen muchos medicamentos, los cuales justo después de ser absorbidos por vía oral, se inactivan por el hígado debido a un proceso llamado “metabolismo de primer paso”. Por tanto, la cantidad de fármaco inalterado que llega a circulación general es menor que la administrada. Existen diferentes factores que pueden influenciar en la absorción, aparte de las características de cada vía de administración, tales como: la forma farmacéutica, la motilidad intestinal, la existencia o no de alimentos en el estómago, la edad del paciente, las enfermedades que padece y el ejercicio.

Las características fisicoquímicas del medicamento también influyen en la absorción oral, algunas son: la solubilidad, el tamaño de partícula, el grado de hidratación, si esta es una sal o éster, la formulación del medicamento (comprimido, cápsula, entre otros), el tipo y las particularidades de los coadyuvantes o excipientes. Por otro lado, también existen las variables fisiológicas: la microflora intestinal, las enzimas luminarias, la velocidad de vaciado gástrico, el tiempo de tránsito intestinal, el flujo sanguíneo hepático, entre otros, los cuales pueden variar según el tipo de ejercicio físico realizado por la persona.

Distribución

Cuando las moléculas absorbidas ingresan en la sangre, se produce la distribución en diferentes sitios del organismo hasta el punto en el que se alcanza un equilibrio dinámico entre las concentraciones en diferentes partes del cuerpo, distribuidas de la siguiente forma: (Betés, 2008, p.13)

- Disueltas en el plasma como fármaco libre: lo cual consiste en la parte activa, pues es la única forma en que puede salir de la circulación sanguínea para llegar al sitio de acción
- Unidas a proteínas plasmáticas como fármaco ligado: pueden estar asociadas a proteínas como albúmina, beta-globulinas, alfa-glicoproteínas, entre otras, de manera reversible. El fármaco que se une a estas funciona como reservorio, de manera que a medida que se va gastando el fármaco libre, el reservorio se va liberando.
- Por último, pueden estar dentro de las células, acumuladas, por ejemplo en los glóbulos rojos; es decir en las células sanguíneas.

Los medicamentos pueden atravesar los capilares sanguíneos para llegar a los tejidos, solamente si se encuentran en forma de fármaco libre a través de diferentes mecanismos, los cuales también dependen de las características fisicoquímicas, tamaño molecular o el grado de unión a proteínas plasmáticas. Los mecanismos pueden ser por difusión pasiva (simple), esto ocurre cuando el paso se presenta a favor de gradiente de concentración atravesando una membrana de fosfolípidos. Está también el transporte pasivo, en el cual se produce la intervención de canales de iones o transportadores.

En ese tipo de transporte no hay consumo de energía puesto que se presenta a favor de gradiente de concentración. El transporte activo se basa en transportadores que utilizan energía, pues el transporte ocurre en contra de gradiente de concentración. Otra forma es por filtración en los espacios existentes entre una célula y otra. Por último, se encuentra la pinocitosis, la cual consiste en la formación de una vesícula que se forma hacia el interior de la célula y atrapa las moléculas del fármaco. Adicionalmente, la distribución depende de la resistencia fisiológica, esta es menor en los capilares hepáticos y es mayor en el sistema nervioso central (barrera hematoencefálica).

El medicamento ingresado en el individuo, a la vez que se distribuye, va generando su eliminación mediante dos maneras: por metabolismo, también denominado biotransformación metabólica y/o por excreción. La finalidad de estos procesos es disminuir la concentración del fármaco en el cuerpo, así como reducir la actividad farmacológica y duración del efecto.

Metabolismo

El metabolismo consiste en la transformación, ya sea total o parcial del fármaco a otras sustancias, esto lo realizan enzimas como las hepáticas e intestinales, entre otras. Las enzimas incrementan la polaridad para que así se produzca más fácilmente su eliminación. La cantidad más significativa es metabolizada en hígado y consta de dos fases: alteración de la estructura química y la conjugación con diversos grupos polares. (Betés, 2008, p.13)

Fase I: alteración de la estructura química

El fármaco puede sufrir diferentes reacciones: oxidación, reducción o hidrólisis. En esta etapa participa el complejo multienzimático citocromo P450, el cual forma parte de la fase oxidativa del metabolismo, esta juega un papel importante. El producto de esta etapa es aumentar la polaridad del fármaco de modo que sea más sencilla su eliminación. (Betés, 2008, p.14)

Fase II: conjugación con diversos grupos polares

En esta fase puede producirse la conjugación por glucoronidación, sulfonación, acetilación, entre otras. Todo esto resulta en el mejoramiento del tamaño de la molécula y la polaridad de la estructura química para ayudar a que se genere la salida del organismo. (Betés, 2008, p.14)

El metabolismo varía según la genética de las personas, por tal razón existe la farmacogenética, encargada de estudiar la influencia que ejerce la genética en el efecto terapéutico de los fármacos. Las patologías hepáticas como la cirrosis, insuficiencia hepática, entre otras, pueden disminuir el metabolismo, lo que conlleva a un mayor tiempo en la duración y un aumento en la intensidad del efecto farmacológico.

Excreción

El medicamento y sus metabolitos pueden excretarse por las vías fisiológicas que eliminan los líquidos y sustancias orgánicas. Las vías principales son la renal y biliar; sin embargo, algunos pueden ser eliminados por vía pulmonar, saliva o sudor. Cuando la excreción es de tipo renal, ocurren tres fases: el filtrado glomerular, donde la sangre en conjunto con los fármacos y sus metabolitos se filtra en el glomérulo de la nefrona (unidad estructural y funcional básica del riñón), para así formar una fracción de la orina. (Betés, 2008, pp.14-15)

Luego, existe una secreción tubular activa, en la cual el fármaco pasa a través de una difusión facilitada, por ello se requiere de un transportador; este proceso se puede saturar. Por último, se genera una reabsorción tubular pasiva, donde el fármaco puede ser reabsorbido e ingresar nuevamente a la sangre. La cantidad absorbida depende del pH de la orina y del carácter ácido o básico que posee el medicamento. La excreción total del fármaco, también llamado “aclaramiento” consiste en el balance de todos los procesos mencionados.

Las patologías existentes en riñón, como la insuficiencia renal, pueden influir de gran manera en la excreción al reducirla, dependiendo del grado en el que se encuentra la enfermedad. Por lo tanto, es importante la disminución en la dosis o la frecuencia de la administración del fármaco al paciente. En algunos casos, se adiciona al proceso LADME la R, el cual significa respuesta, específicamente, se refiere a la respuesta farmacológica; esto forma parte de la Farmacodinamia.

Farmacodinamia

Según Sánchez (2014) “la farmacodinamia es la ciencia que estudia la acción que las drogas o fármacos ejercen sobre el organismo. Fundamentalmente estudia el mecanismo de acción de los fármacos”. (párr.7)

Lo anterior incluye diferentes términos, como las interacciones, las cuales consisten en los cambios ocurridos en la acción de un medicamento cuando es administrado a la vez, con otro u otros fármacos. Por otra parte, el mecanismo de acción es el conjunto de procesos que se producen a nivel bioquímico en la célula una vez que el fármaco ingresa en su sitio de acción. El efecto

farmacológico es la respuesta que ocurre en el organismo debido a la acción del medicamento y, por último, se encuentran los efectos secundarios: son aquellos efectos terapéuticos no deseados que ocurren, además del efecto para el que está destinado el producto. (Sánchez, 2014, párr.8-11)

Otra área importante para abarcar es el concepto de farmacocinética, la cual está directamente relacionada con los estudios de equivalencia realizados in vivo a los diferentes medicamentos, esta rama de las ciencias trata parámetros que determinan ciertas características de importancia.

Farmacocinética

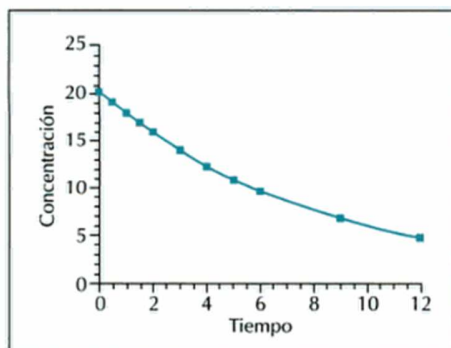
Es una parte de la farmacología, encargada de estudiar los procesos del medicamento dentro del organismo al que fue administrado, tomando en cuenta el tiempo y la dosis. Esta describe también todo proceso LADME, por medio de gráficos determinados y que varían según la vía de administración utilizada. (Sánchez, 2014, párr.12)

También, la farmacocinética permite determinar algunos parámetros y evaluar el comportamiento del fármaco mediante curvas de niveles plasmáticos; estos son importantes para analizar los estudios de equivalencia y ensayos clínicos efectuados en investigaciones de fármacos innovadores e intercambiables, por ello es importante conocer los conceptos relacionados.

Curvas de niveles plasmáticos y parámetros farmacocinéticos involucrados

Por medio de la farmacocinética, se pueden especificar parámetros cuantitativos, los cuales brindan información sobre lo que ocurre durante todo el proceso LADME, estos se consiguen al realizar estudios in vivo, y brindan curvas donde se observa la cantidad de fármaco existente en sangre o en orina, con respecto a un tiempo establecido. Se pueden encontrar diferentes tipos de curvas de niveles plasmáticos. Una de ellas puede ser la que se genera cuando se administra una intravenosa rápida, donde la curva es sencilla y, además, explica la eliminación de la dosis administrada de forma directa en sangre. (Betés, 2008, pp. 15-17)

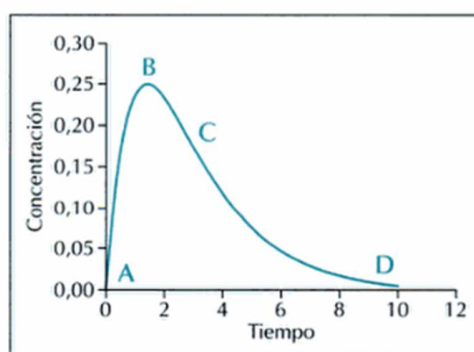
Figura 1. Curva de niveles plasmáticos de fármaco administrado por vía intravenosa



Fuente: Betés, 2008, p. 8

Por otra parte, al administrarse por vía extravasal (es decir, por cualquier otra vía que no sea intravenosa), como la oral. Los niveles plasmáticos son interpretados, en este caso, como el resultado de un proceso de incorporación del medicamento, la cual ocurre por la fase de absorción, y por un proceso de eliminación.

Figura 2. Curva de niveles plasmáticos de fármaco administrado por vía extravasal



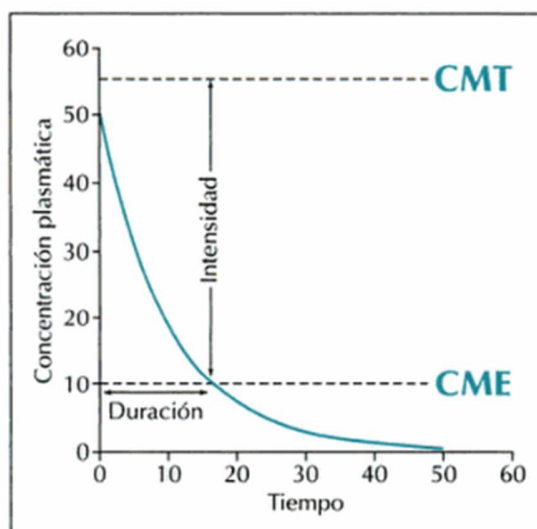
Fuente: Betés, 2008, p. 15

En la Figura 2, la A representa la fase inicial de absorción, la B es el valor máximo, la C es la fase de eliminación y la D es la fase terminal. Generalmente, los niveles plasmáticos presentan períodos relativamente cortos; sin embargo, hay formas farmacéuticas en las cuales la absorción se

presenta de manera lenta, por ello, los niveles plasmáticos se observan más extensos. Para cada medicamento existe una concentración plasmática mínima requerida, a fin de que ejerza su acción terapéutica y, también, una concentración plasmática tóxica donde se comienzan a producir las reacciones adversas.

En otras palabras, el tiempo que persiste el efecto farmacológico es el lapso en el cual los niveles del fármaco están dentro del valor mínimo de eficacia (CME) y el valor máximo tolerable (CMT). Por lo tanto, si un fármaco no es absorbido luego de su administración, no va a existir una respuesta terapéutica, a menos que sea para una acción local en intestino como en casos donde existe una infección intestinal, diarrea o constipación. Si, opuesto a lo anterior, la absorción se da rápidamente o en mucha cantidad, el fármaco puede llegar a generar efectos tóxicos, en tanto, si la absorción es lenta, la respuesta es menor a la esperada, tanto en la intensidad como en su tiempo de acción.

Figura 3. Curva de niveles plasmáticos de una endovenosa con la duración e intensidad del efecto farmacológico generado.

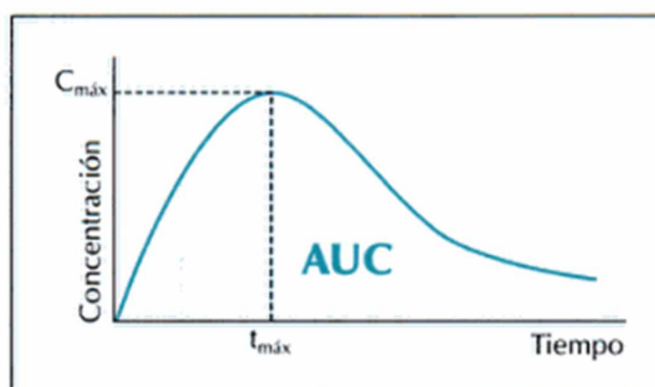


Fuente: Betés, 2008, p. 16

Otros valores utilizados para las curvas de niveles plasmáticos son tres parámetros importantes farmacocinéticos: el $C_{m\acute{a}x}$ o concentración máxima es el valor más alto alcanzado por

la concentración plasmática del fármaco; el $t_{m\acute{a}x}$ o tiempo máximo, el cual indica el tiempo en que se accede al $C_{m\acute{a}x}$; y por último, el AUC o área bajo la curva, el cual determina el valor del área bajo la curva establecida por la concentración y el tiempo. El AUC revela el nivel de absorción del principio activo y también está vinculado con el concepto de biodisponibilidad.

Figura 4. Parámetros farmacocinéticos importantes



Fuente: Betés, 2008, p. 17

Biodisponibilidad

Según Martínez, Salas y Zavaleta (2016) “la biodisponibilidad es la cantidad y velocidad con las que el principio activo contenido en una forma farmacéutica alcanza la circulación sistémica, determinada mediante la curva concentración/tiempo o la excreción urinaria” (p.18).

Asimismo, es importante incluir un concepto relacionado con la biodisponibilidad, el cual es de importancia para los estudios realizados en medicamentos cuando se pretende definirlos como intercambiables, mediante una comparación con el producto de referencia.

Equivalencia

En general, la equivalencia consiste en la comparación de una droga con otra, o con un conjunto de estándares establecidos. Esta puede incluir varios tipos, como la equivalencia química, esta se presenta cuando en dos o más formas farmacéuticas se tienen las mismas cantidades

rotuladas de la droga, incluyendo los límites superiores e inferiores del rango establecido. También, se encuentra la equivalencia clínica, la cual indica que dos o más fármacos con el mismo principio activo generan efectos in vivo iguales. (Gennaro, 2003, p.53)

Adicionalmente, se debe conocer la diferencia entre un equivalente farmacéutico y un equivalente terapéutico: el primero describe dos fármacos con la misma forma farmacéutica y la misma potencia, mientras que el segundo se refiere a cuando se espera un mismo resultado de tipo clínico de dos marcas de medicamentos.

Estévez, Parrillo y Cedrés (2012) establecen que los medicamentos son intercambiables cuando:

Dos equivalentes farmacéuticos son bioequivalentes, las concentraciones del fármaco se equilibran en el organismo sincrónicamente, por lo tanto la evolución de las concentraciones en la biofase (compartimiento receptorial) va a ser prácticamente la misma para ambos productos. En este caso el efecto farmacológico es el mismo y, por ende, se puede inferir la equivalencia terapéutica y los productos serían intercambiables. (p. 167)

En los Estados Unidos, a finales de los años setenta, los genéricos fueron comercializados sin haberles realizado estudios, esto causó problemas en la seguridad y eficacia de medicamentos genéricos: digoxina, fenitoína, antidepresivos tricíclicos y antidiabéticos orales. Por esta razón, la FDA determinó el requerimiento de fijar una comparación farmacocinética con el fin de indicar la bioequivalencia entre dos formulaciones que contienen el mismo principio activo, fundamentada en la cantidad total del fármaco absorbida a través del AUC y la velocidad de absorción con la determinación del $C_{máx}$. (Laosa, Guerra, López, Mosquera y Frías, 2009, p. 555)

A principios de los años noventa, se establecieron los parámetros que continúan siendo utilizados en la actualidad. Demostrar una bioequivalencia farmacocinética es imprescindible, puesto que es necesaria para que las autoridades sanitarias de Europa y Norteamérica puedan autorizar la salida al mercado de los medicamentos genéricos.

Bioequivalencia

Según el Código de Regulaciones Federales de los Estados Unidos, citado por Martínez, Salas y Zavaleta (2016), la Bioequivalencia se define de la siguiente manera:

La ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y la medida en que el ingrediente activo o la fracción activa de equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas se hace disponible en el sitio de acción farmacológico cuando se administran en la misma dosis molar bajo condiciones similares en un estudio diseñado apropiadamente (p. 19).

Este parámetro dependerá de diferentes características, tales como: la forma medicamentosa, la vía de administración, el tamaño de partículas, el polimorfismo, los agentes desintegradores, los lubricantes y tensoactivos, las técnicas utilizadas para preparar los granulados y las envolturas. La bioequivalencia existe al realizarse una comparación de las biodisponibilidades de un producto innovador o de referencia con un producto copia o multifuente, donde deben ser equivalentes con respecto a la velocidad y cantidad del fármaco activo absorbido y luego distribuido en la sangre, y por último, respecto del tejido o lugar donde se produce el efecto terapéutico. (Martínez, Salas, y Zavaleta, 2016, p.18)

Cuando lo previo se cumple, se denominan ambos fármacos como equivalentes terapéuticos, ello implica que se pueden intercambiar o utilizar de manera indistinta sin existir grandes diferencias en su efecto farmacológico. Se establece que dos productos son bioequivalentes cuando la diferencia en la velocidad y la magnitud de la absorción entre los dos fármacos son menores a un 20%.

Los estudios de bioequivalencia se clasifican en dos grandes grupos: la equivalencia *in vivo* y la equivalencia *in vitro*. Sin embargo, en la equivalencia *in vitro*, existe la biexención la cual permite hacer una comparación entre los estudios *in vivo* e *in vitro*, para así también confirmar la intercambiabilidad de los fármacos.

Estudios de bioequivalencia

Según Niazi citado por Pereira (2015), existen los estudios *in vitro*, también llamados perfiles de disolución comparativos; asimismo, se encuentran los *in vivo*, denominados como de bioequivalencia. Los primeros son curvas de disolución del principio activo con respecto al tiempo, los cuales ejecutan a temperaturas y pH controlados. Este estudio es adicional; sin embargo, no avala que un medicamento sea equivalente terapéutico contra un producto de referencia. También, los estudios *in vivo* se elaboran con ensayos clínicos comparativos en voluntarios sanos donde se requiere la farmacocinética y/o farmacodinámica.

Estudios de bioequivalencia *in vivo*

Según Hernández, Moreno, Porras y Zaragoza (2010), dos medicamentos son bioequivalentes si estos son equivalentes o alternativas farmacéuticas, así como si sus biodisponibilidades son similares después de realizarse la administración de la misma dosis, de manera que su seguridad y eficacia sean las mismas. Por tanto, la meta de desarrollar estudios de bioequivalencia es revelar que dos formulaciones con el mismo principio activo son equivalentes terapéuticos, esto indica su capacidad de intercambiabilidad, al asumir que actuarán de igual modo en su lugar de acción.

Ante la imposibilidad de cuantificar la concentración de un fármaco en el sitio donde actúa, la biodisponibilidad se calcula al medir las concentraciones de este en sangre. Por lo general, se utiliza el área bajo la curva donde se produce una relación entre la concentración-tiempo (AUC), como la medida de la cantidad de fármaco absorbido, y la concentración máxima alcanzada en la curva de concentración-tiempo corresponde a la velocidad de absorción.

Los estudios desarrollados para comparar dos medicamentos, uno de referencia y otro test, son llamados ensayos clínicos de fase I y su diseño es aleatorio, cruzado de dos secuencias y de dos períodos y balanceado por secuencia; ello implica el utilizar el mismo número de voluntarios sanos para cada secuencia, donde la secuencia 1 es a quien se le administra la formulación de referencia, en un período 1, y la secuencia 2 se refiere a la administración de la formulación test, en un período 2. Para esto, a los voluntarios se les designan al azar una de las dos secuencias.

Algunas veces el diseño puede ser paralelo en vez de cruzado en fármacos con tiempos de semividas de eliminación extensas. La semivida de eliminación consiste en el tiempo que tarda en eliminarse el 50% de la concentración plasmática alcanzada por una dosis administrada del mismo. Sin embargo, para estos casos se debe realizar una justificación de la razón para utilizar ese tipo de diseño y para esto es necesario consultar con las autoridades sanitarias sobre el beneficio antes de efectuarlo.

Entre cada período hay un período de lavado al sujeto, este es una forma para asegurarse que el fármaco ha sido completamente eliminado del organismo para así evitar el fenómeno de arrastre o carry-over, que es cuando los efectos de un tratamiento no desaparecen antes de ser introducido el siguiente tratamiento. Generalmente, el tiempo que requiere lo anterior acostumbra ser superior a 5 semividas de eliminación del fármaco.

El fármaco de referencia o test se administra en dosis única a cada una de las personas, la cual si hay diferentes presentaciones del medicamento que se está estudiando con respecto a la dosis, tienen que corresponder con la dosis mayor. Aunque los fármacos con una farmacocinética no lineal, formas farmacéuticas de liberación modificada, alta variabilidad intraindividual y cuando existen problemas de sensibilidad del método analítico para cuantificar el fármaco en la muestra biológica, se requiere de la administración de dosis múltiples. (Hernández et al, 2010, pp. 539-540)

Según la Guía CPMP/EWP/QWP/1401/98: Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence citado por Hernández, Moreno, Porras y Zaragoza (2010)

El mínimo número de individuos a incluir en el estudio es de 12, si bien actualmente es difícil encontrar estudios realizados con menos de 24 voluntarios o incluso 36. En cualquier caso, el número de individuos dependerá de la variabilidad interindividual de los valores de AUC y $C_{m\acute{a}x}$. (p.540)

Los autores anteriores mencionan que para la selección de los voluntarios se debe tomar en cuenta las características demográficas, según las medidas del cuerpo con el fin de disminuir la variabilidad, por ello se escogen personas sanas, de los dos sexos, con peso normal o un índice de masa corporal dentro de los valores normales, con edades entre los 18 a 55 años, que no sean ni

fumadores ni bebedores. En estos estudios se deben estandarizar diferentes factores, relacionados con la administración de los medicamentos.

Dentro de los elementos por igualar, está la ingesta de líquidos, la dieta en los días que se realiza el ensayo, el ejercicio y la postura. Además, se impide el consumo de alimentos o bebidas, como las bebidas alcohólicas, café, té y drogas de abuso, lo cual podrían modificar la farmacocinética del fármaco. Una vez administradas las formulaciones, se extraen de manera sucesiva muestras de sangre, en tiempos que permitan definir el perfil farmacocinético, y, determinar la $C_{m\acute{a}x}$, y al menos el 80% del AUC global. Por lo general, se extraen entre 12 a 18 muestras en cada medicamento durante por lo menos tres semividas de eliminación.

Frecuentemente, se ejecutan mediciones de la concentración plasmática del fármaco administrado; sin embargo, existen casos en los que no se lo puede cuantificar, debido a que las concentraciones son muy bajas o la semivida es corta, en este caso se puede cuantificar el metabolito mayoritario. Cuando ocurre lo último mencionado, se tiene que respaldar, y al menos se debe intentar calcular el $C_{m\acute{a}x}$ del medicamento no transformado y la bioequivalencia. En caso de que sea un profármaco, el cual requiere de un proceso de transformación para comenzar a generar su acción, se mide el metabolito activo.

Generalmente, las muestras de las personas se miden todas en el mismo día para reducir la incertidumbre del método. Por lo general se toman muestras seguidas para disminuir la cantidad de punciones venosas realizadas a los voluntarios. En pocos casos, se utilizan otros fluidos biológicos, como los perfiles de excreción urinaria; esto se genera cuando la cantidad de principio activo en plasma, sangre total o suero, evita definir los parámetros farmacocinéticos, lo cual puede ocurrir porque las concentraciones son pequeñas o debido a que el paso del fármaco a la sangre es rápido. (Hernández et al, 2010, pp. 540-541)

Estudios de bioequivalencia *in vitro*

Existen casos en los que la bioequivalencia se puede garantizar con estudios realizados *in vitro*. Mediante pruebas de disolución, es posible valorar la calidad existente entre lote a lote, así como para controlar los procesos y seguridad cualitativos, además determinar si es obligatorio realizar estudios de bioequivalencia añadidos, con respecto a cambios realizados post registro. La

disolución *in vitro* se realiza en medicamentos investigados, en especial, cuando se están concretando las características de absorción *in vivo* para los diferentes productos farmacéuticos. (Placencia, 2010, p.12)

El sistema de clasificación biofarmacéutico es el conjunto de criterios utilizados para determinar la relación existente entre los estudios *in vivo/in vitro*, lo cual permite que sea realizado un estudio *in vitro* sin necesidad de efectuarlo *in vivo*.

Sistema de Clasificación Biofarmacéutico

Este sistema establece una clasificación de los medicamentos, según la solubilidad a diferentes pH y permeabilidad intestinal. Para realizar una correlación *in vitro/in vivo*, la disolución debe ser un paso limitante y el principio activo debe tener alta permeabilidad. Los fármacos en este sistema son clasificados en clase I, II, III y IV. La clase I son los de alta solubilidad y permeabilidad, tomando en consideración que están incluidos en una forma farmacéutica de liberación inmediata y se liberan en el estómago. El paso limitante para esta clase es la absorción gástrica que se puede modificar por el vaciamiento del estómago, puesto que en el ensayo *in vitro* no se considera este paso. (Ávila, Iturriaga, Quiñones y Saavedra, 2011, 67-70)

Si la disolución *in vivo* se genera de manera acelerada con respecto al vaciamiento gástrico y el medicamento presenta una elevada absorción intestinal, la disolución *in vitro* no evidencia una absorción apropiada, por ello, no habrá una relación *in vitro/in vivo*. La clase II abarca los que muestran una baja solubilidad y alta permeabilidad, cuya absorción podría estar limitada por la velocidad de disolución; en estos casos sí podría existir una relación.

Por otra parte, la Clase III posee alta solubilidad y baja permeabilidad; esto quiere decir que la liberación del fármaco no está restringida por la disolución; es decir, la correlación puede no ser necesaria, excepto si la disolución es más pausada que la permeabilidad intestinal del principio activo. Por último, la clase IV tiene baja solubilidad y permeabilidad, por lo tanto no es posible ejecutar una relación.

Estudios de bioexención

Estos estudios constituyen una alternativa a los estudios de bioequivalencia *in vivo* mediante una demostración de la equivalencia terapéutica *in vitro* para los medicamentos que se pueden incluir, según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico. El ensayo se basa en comparar perfiles de disolución *in vitro* entre un producto similar y uno innovador, así como realizar una relación *in vitro/in vivo*. (Ávila et al, 2011, p.67)

Este sistema aporta varios beneficios con respecto a los estudios *in vivo*, por ejemplo, genera menor variabilidad, es más fácil de controlar, y, en caso de existir, hay más oportunidades de descubrir las diferencias existentes entre los dos fármacos. Asimismo, no es necesario el uso de humanos, lo cual tiene ventajas al evitar la probabilidad de generarse efectos tóxicos en los voluntarios del estudio. También, es un método rápido e implica menores gastos económicos.

Ávila, Iturriaga, Quiñones y Saavedra (2011) expresan dos definiciones para la correlación *in vitro/ in vivo*

La primera de ellas es aportada por la Administración Federal de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA en inglés) y la define como un modelo matemático predictivo que describe la relación entre las propiedades *in vitro* de una forma farmacéutica de dosificación oral (por lo general la velocidad y el grado de disolución del fármaco o su liberación) y la respuesta *in vivo* correspondiente (por ejemplo, las concentraciones plasmáticas del fármaco o la cantidad del fármaco absorbido). La segunda definición, aportada por la Farmacopea de Estados Unidos (U. S. Farmacopeia o USP en inglés) que la define como el establecimiento cuantitativo de una relación entre una propiedad biológica o parámetro derivado de esta, producido por la forma de dosificación del producto farmacéutico y una propiedad fisicoquímica o característica de la misma forma de dosificación. (p. 68)

Asimismo, para los autores mencionados, este análisis habitualmente es utilizado en fármacos sólidos orales de liberación inmediata, pues es requisito que la disolución o liberación de la forma farmacéutica sea un paso limitante en el ciclo que lleva a la absorción del medicamento en la circulación sistémica; es decir, los medicamentos involucrados deben sufrir el proceso de disolución o liberación para utilizar este método. Existen cuatro diferentes niveles de correlación *in vitro*/ *in vivo*, la cual consta de los niveles A, B, C y el C múltiple. (Ávila et al, 2011, p.68)

Nivel A

Se trata del nivel más alto de correlación, aquí se realiza una comparación de la fracción de fármaco absorbido *in vivo* con respecto a la fracción del medicamento que se disuelve *in vitro*, para así describir el perfil de disolución *in vitro*, con base en el perfil de concentración *in vivo*, lo cual funciona como un reemplazo del comportamiento *in vivo*. (Ávila et al, 2011, p.68)

Nivel B

Se emplean instrumentos estadísticos con el fin de realizar comparaciones de parámetros de velocidad de disolución *in vitro* y los concernientes a datos *in vivo*. A diferencia del nivel A, en este nivel se realizan integraciones matemáticas sencillas, por ello los datos obtenidos son más resumidos y no se describen punto por punto las correlaciones determinadas. Por tal razón, es usado solamente a modo de regulación; además, no evidencia la conducta *in vivo*. (Ávila et al, 2011, p.68)

Nivel C

Este solo determina un punto de correlación entre los parámetros de disolución *in vitro* e *in vivo*, por lo tanto no muestra el comportamiento *in vivo*. (Ávila et al, 2011, p.68)

Nivel C múltiple

Aunque el nivel C solo estipula un punto de correlación, el nivel C múltiple expande el punto de ese nivel y, también, afecta varios parámetros vinculados con el tiempo a fin de que el principio activo sea liberado, y los puntos del perfil de disolución, tanto *in vivo* como *in vitro*. Por

lo tanto, este nivel puede ser igual de útil que el de correlación A, de manera que el comportamiento in vivo es observable. (Ávila et al, 2011, p.68)

Los estudios de bioexención son de gran ayuda para sustituir los realizados in vivo; sin embargo, no se aplican en todos los casos. Dentro de las situaciones donde no se utilizan estos ensayos, se encuentran los medicamentos con ventanas terapéuticas estrechas; es decir, el rango en el cual se puede utilizar un fármaco sin provocar efectos tóxicos o letales en el organismo vivo. Por lo tanto, son aquellos fármacos con principios activos donde se debe vigilar la concentración plasmática o monitorear su farmacodinamia, cuando la información científica estipula que presenta una ventana terapéutica estrecha. El otro caso son aquellos medicamentos de absorción en la cavidad oral; o sea, los comprimidos sublinguales o bucales. (Ávila et al, 2011, p.71)

En las industrias farmacéuticas, sitios de investigación públicos y laboratorios universitarios, se llevan a cabo estudios de nuevos componentes que produzcan una probable acción farmacológica de utilidad; a estos se los conoce como ensayos preclínicos. Una vez obtenidos los resultados, durante una investigación generadora de un descubrimiento de moléculas que podrían crear un medicamento nuevo con ventajas o buenas propiedades, se puede proponer su aprobación para el consumo humano. (Sánchez, 2014, párr. 24)

Tipos de ensayos para medicamentos innovadores

También, Sánchez establece la existencia de experimentos que se deben elaborar de manera obligatoria, y en los cuales se han de conseguir resultados positivos, de tal manera habrá posibilidad de registrar el nuevo fármaco analizado. Estos estudios son llamados ensayos clínicos y consisten de diferentes fases: I, II y III, los cuales se explicitan a continuación:

Ensayos preclínicos

Brindan una información inicial sobre el nuevo fármaco en investigación. Se determina por medio de ensayos bioquímicos y farmacológicos, realizados en cultivos de células animales y órganos aislados, así como animales de laboratorio. (Sánchez, 2014, párr.25)

Ensayos en fase I

El medicamento se analiza en voluntarios sanos a fin de así constatar que los efectos obtenidos en animales son los mismos en las personas. Adicionalmente, en esta etapa se analiza la relación entre la dosis administrada y el efecto producido por el fármaco. (Sánchez, 2014, párr.26)

Ensayos en fase II

En esta fase se comienza a utilizar voluntarios enfermos que presentan la enfermedad contra la que el fármaco va destinado a combatir o tratar. (Sánchez, 2014, párr.27)

Ensayos en fase III

Se utiliza una mayor cantidad de enfermos voluntarios y se realiza una comparación del fármaco por analizar con respecto a otros que se encuentran ya comercializados. (Sánchez, 2014, párr.28)

Ensayos en fase IV

Cuando el medicamento prosigue a la fase III de investigación, se puede solicitar el registro del fármaco al organismo estatal correspondiente a la industria farmacéutica. Antes de ser lanzado al mercado, se le debe asignar un nombre comercial. Una vez comercializado, se debe seguir investigando para asegurarse de que cumple con los requisitos. Ésta fase es llamada Farmacovigilancia. (Sánchez, 2014, párr.29)

Farmacovigilancia

Betés (2008) explica la farmacovigilancia en los siguientes términos:

La ciencia y el conjunto de actividades que tratan de la detección, valoración, comprensión y prevención de las reacciones adversas o de cualquier otros problema relacionado con los fármacos, sustancias herbarias, medicamentos tradicionales y complementarios, derivados

de la sangre, productos biológicos, instrumental médico y vacunas.
(p. 40)

Esta rama de la farmacología se encarga de velar por el uso racional de los medicamentos emitidos al mercado, y vigilar y descubrir reacciones adversas que se pueden manifestar al tomar los tratamientos. Los profesionales de la salud deben ser partícipes de esta rama y notificar cualquier caso de reacción adversa en un paciente; esto incluye a los profesionales de medicina, farmacia y enfermería. (Betés, 2008, p.40)

En cuanto al término de farmacovigilancia, existen dos conceptos cuya presencia en los medicamentos es imprescindible en los medicamentos a la hora de ser comercializados, con el fin asegurar su calidad, estos términos son la eficacia y seguridad.

Eficacia

La eficacia consiste en la capacidad de un medicamento para garantizar los efectos beneficiosos en las condiciones establecidas de su uso. Este parámetro se determina mediante los estudios clínicos controlados aleatorizados. (Lorenzo, 2008, p.1243)

Seguridad

Se alude a la seguridad cuando un medicamento es administrado con la capacidad de no generar los efectos tóxicos o que el efecto terapéutico, con respecto a las reacciones adversas manifestadas, supera los riesgos. En este caso, se ejecuta una evaluación de riesgo-beneficio por medio de los estudios preclínicos en animales y, también, en los estudios clínicos controlados aleatorizados.

Asimismo, para evitar errores a la hora de realizar los ensayos clínicos debido a una posible imparcialidad tanto del equipo a cargo de la investigación como de los voluntarios, se requiere de un enmascaramiento, de modo que no exista una modificación en los resultados obtenidos. (Lorenzo, 2008, pp. 1233-1234)

Tipos de enmascaramiento

Existen tres tipos de enmascaramiento: el simple “ciego”, en este la persona investigadora, o la mayoría de las veces, el voluntario desconoce el tipo de tratamiento administrado. Esta técnica de “ciego” evita que el investigador tenga conocimiento de cuál tipo de tratamiento recibe la persona; esto puede generar una evaluación con mayor detenimiento a cierto paciente, o si el paciente sabe cuál tratamiento consume, puede informar que ese medicamento brinda mejores beneficios sin ser un dato real.

Esto puede crear mayor desviación, por ello, aumenta la probabilidad de errores. Luego, existe el ensayo a doble ciego, donde ni el investigador ni el voluntario conocen el tratamiento consumido, por tal razón disminuyen los posibles errores que se pueden observar en un estudio a simple “ciego”. El último ensayo es a triple “ciego”, donde otras personas, como los encargados de evaluar los datos estadísticos, los que interpretan alguna prueba, entre otros involucrados en el estudio, no conocen a quién se le administra un tratamiento.

La ocultación del medicamento puede realizarse mediante el uso de un placebo, el cual es aquella formulación que no contiene principio activo, pero presenta un aspecto y características iguales a las del medicamento investigado. Cuando se compara un medicamento que está en investigación con otro de referencia, con las mismas dosis terapéuticas, se pueden formular ambos medicamentos de la misma forma; sin embargo, se requiere, primeramente, un estudio de bioequivalencia.

Otra forma puede ser añadir todos los medicamentos en cápsulas neutrales; sin embargo, podrían modificar su biodisponibilidad. Existe también la doble simulación, que trata de usar el fármaco de referencia comercializado, aunque su forma farmacéutica o vía de administración sea distinta. En estos casos se requiere de placebos de ambos productos y a cada voluntario se le entrega alguno de los tratamientos y el placebo del otro fármaco.

La variabilidad interindividual puede estar presente en los diseños de los estudios clínicos, por ello, es necesario conocer y diferenciar el concepto. La variabilidad interindividual es aquella donde los valores de alguna medida o criterio en una persona pueden ser diferentes de los del otro individuo. Entre los factores causantes de estas diferencias se encuentran: sexo, raza, embarazo,

grupo sanguíneo, edad, estrés, alimentación, ejercicio físico, lactancia, ciclo menstrual, entre otros. (Fuentes, 1998, p. 590)

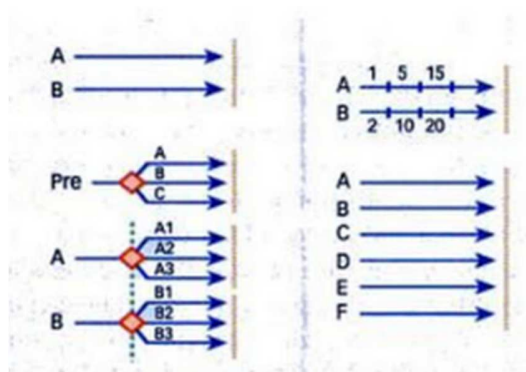
Lorenzo (2008) explica que existen tres tipos de diseño fundamentales para realizar los ensayos clínicos en personas, donde se indica la forma de administración del fármaco en estudio a las personas voluntarias de participar; se los clasifica así: en diseño paralelo, cruzado y secuencial.

Tipos de estudios

Diseño paralelo

En este tipo de diseño a cada grupo en estudio se le provee un fármaco, dosis diferentes o un placebo, lo cual depende de lo que se desea evaluar en el ensayo. En cada grupo hay diferentes individuos, por tal razón, existe variabilidad intraindividual e interindividual. El método permite administrar tratamiento por largos períodos, evidenciar diferencias de la enfermedad en estudio, así como tratamiento curativo y otras situaciones como el fallecimiento o curación de la enfermedad. Sin embargo, una de las desventajas es tomar en cuenta la mayor variabilidad presente; además de mayores gastos económicos debido a la necesidad de un mayor grupo de personas. (Lorenzo, 2008, pp.1233-1234)

Figura 5. Diagrama de un diseño en paralelo

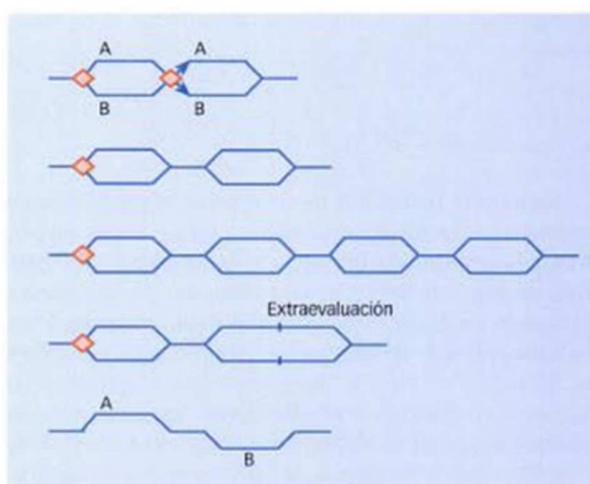


Fuente: Lorenzo, 2008, p.1234

Diseño cruzado

En el diseño cruzado cada persona recibe todos los fármacos en estudio, por ello, disminuye la variabilidad interindividual de la investigación. En este caso los medicamentos no se administran de manera aleatoria, sino que se entregan en un orden específico; además, se requiere de períodos de lavado para asegurar en el inicio de cada evaluación que los datos obtenidos son similares para cada persona. Los beneficios del diseño es una inferior variabilidad, cantidad de personas requeridas y costo de estudio. Pero, solo se puede elaborar en tratamientos de corta duración, pues, no se aceptan variables de manera definitiva; entonces, hay más posibilidad de que sea abandonado y se requiere de períodos de lavado. (Lorenzo, 2008, p.1234)

Figura 6. Diagrama de un diseño cruzado



Fuente: Lorezno, 2008, p.1234

Diseño secuencial

El diseño secuencial se presenta en estudios donde no se anticipa la cantidad de personas; en este caso los individuos se van incorporando, según las respuestas anteriores y se estima cuál tratamiento es de mayores beneficios. En el momento que se determina el tratamiento, el estudio finaliza. En este ensayo solo es necesaria una pequeña cantidad de personas; sin embargo un 10% de los estudios realizados podría requerir más sujetos, a diferencia de si se estipula con anterioridad la cantidad por utilizar.

Por otro lado, existen distintas normas que definen los procedimientos que han de seguir las industrias farmacéuticas, ya sea para registrar un medicamento nuevo o para demostrar con evidencia que un producto farmacéutico es intercambiable con respecto al de referencia o innovador, creado de primero. (Lorenzo, 2008, p.1234)

Normativas

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que las autoridades encargadas de regular los medicamentos tienen que solicitar los productos genéricos o multifuentes que cumplan con lo estipulado en las BPM, así como las especificaciones de control de calidad e intercambiabilidad o equivalencia terapéutica. Por otra parte, hay fármacos en los que solo se requiere de las BPM y especificaciones para ser considerados como intercambiables, por tal razón no son necesarios los estudios de equivalencia terapéutica. (Dongo, 2009, p.520)

La posibilidad de intercambiar productos farmacéuticos se muestra en diversos estudios: de bioequivalencia, farmacodinámicos comparativos, clínicos comparativos e *in vitro*. Mediante los avances de la tecnología y la ciencia, se ha desarrollado un nuevo sistema de clasificación biofarmacéutica, por lo tanto algunos productos pueden indicar su equivalencia terapéutica con estudios comparativos *in vitro* sin necesidad de realizarlos *in vivo*. Adicionalmente, la OMS, estima que las investigaciones de bioequivalencia *in vivo* deben exigirse para fármacos de alto riesgo sanitario, a fin de confirmar su eficacia, seguridad y calidad.

La Gaceta (Costa Rica) publicó en el 2010 un decreto acerca de la suspensión de presentar como un requisito los estudios de bioequivalencia *in vivo*, por ello, los estudios de bioequivalencia *in vitro* también son aceptados en el registro de los medicamentos, este se estipula en los siguientes artículos:

Artículo 1º—Se suspende la presentación de estudios de equivalencia terapéutica *in vivo*, establecida en el Decreto N° 28466 “Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos” y el Decreto N° 32470, “Reglamento para el registro sanitario de los

medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica”, para productos que contienen principios activos de la Lista Priorizada que soliciten registro sanitario o renovación ante el Ministerio de Salud.

Artículo 2°—Se mantienen las pruebas de perfiles de disolución comparativos con el producto de referencia oficial para los medicamentos citados en el artículo anterior. Para los medicamentos ya registrados y que se encuentren en la lista de medicamentos priorizada, se admitirán los estudios de perfiles de disolución antes del vencimiento del registro sanitario, según solicitud justificada.

Artículo 3°—Después de publicada la ley donde se regule la investigación clínica en seres humanos, los interesados contarán con un plazo de un año para presentar los estudios solicitados por los decretos citados en el artículo 1°.

Artículo 4°—Rige a partir de su publicación (p.1)

Otro de los reglamentos importantes y necesarios para la investigación es el de registro sanitario de medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutico, el cual se refiere a los distintos criterios que deben de cumplir los medicamentos multiorigen e innovadores de origen alterno que deben demostrar su equivalencia; por lo tanto, se comentarán algunos artículos de importancia para esta investigación abarcando desde el capítulo II hasta el Anexo I (Ver Apéndice A).

Adicionalmente, existen algunos principios activos específicos, que, para ser utilizados, requieren de estudios de bioequivalencia *in vivo*, complementados con estudios *in vitro*, así como aquellos contenidos en medicamentos multiorigen a los que se les exige realizar perfiles de disolución comparativos *in vitro* con respecto al producto de referencia, esto se indica en el Consejo Técnico de Inscripción de Medicamentos (Ver Apéndice B).

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

El siguiente capítulo se centrará en la metodología utilizada para llevar a cabo la investigación, estableciendo un enfoque cualitativo, donde se menciona el método utilizado para definir los criterios de inclusión y exclusión, las fuentes de información y las categorías de análisis.

Método

En la investigación el enfoque que se empleará es de tipo cualitativo; al respecto, Hernández, Fernández y Baptista (2014) mencionan lo siguiente:

“Se enfoca en comprender los fenómenos, explorándolos desde la perspectiva de los participantes en un ambiente natural y en relación con su contexto. El enfoque cualitativo se selecciona cuando el propósito es examinar la forma en que los individuos perciben y experimentan los fenómenos que los rodean, profundizando en sus puntos de vista, interpretaciones y significados.” (p.358)

Además, según los autores mencionados, la investigación se basa en un diseño fenomenológico donde “se explora, describe y comprende lo que los individuos tienen en común de acuerdo con sus experiencias con un determinado fenómeno (categorías que comparten en relación a éste). Pueden ser sentimientos, emociones, razonamientos, visiones, percepciones, etc.” (p. 493).

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de utilidad para la investigación incluidos se encuentran dentro del período 2006 a 2016, los cuales abarcan las características y términos de los diferentes medicamentos que existen en el mercado, estos son los siguientes:

- Biosimilares
- Equivalencia terapéutica
- Bioequivalencia en medicamentos

- Medicamentos genéricos
- Medicamentos innovadores
- Intercambiabilidad de fármacos
- Normativas de registro de medicamentos
- Normativas de los estudios de bioequivalencia en Costa Rica

Algunos de los criterios no incluidos en la investigación, conteniendo aquellos artículos en fechas anteriores al 2006, son los siguientes:

- Estudios de comparación entre dos medicamentos de diferentes laboratorios fabricantes
- Normativas específicas establecidas en los estudios de bioequivalencia para otros países
- Leyes de dispositivos médicos y productos sanitarios
- Medicamentos que no se comercializan en Costa Rica

Fuente de información

Se realizó una revisión bibliográfica, obtenida de datos electrónicos de diferentes sitios como: la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS), la Universidad Iberoamericana (UNIBE), la Universidad Internacional de las Américas (UIA) y la página oficial del Ministerio de Salud, con el fin de evaluar las normativas establecidas, estudios requeridos y grupos terapéuticos que están incluidos en la clasificación de medicamentos innovadores e intercambiables de Costa Rica.

Tabla 1. Categorías de análisis

Categoría de análisis	Definición conceptual
Medicamento original o innovador	Es el primer fármaco en aparecer en el mercado a nivel mundial, es patentado en la Agencia de Aprobación y Registro de Medicamentos Internacional, estos pueden ser de una sola forma farmacéutica o más, con las mismas o diferentes dosis, con estudios de tipo físico, químico,

	farmacológico, fisiológico, farmacéutico, o clínico, entre otros. (Saavedra, 2010, pp.12-13).
Medicamento intercambiable	<p>Estévez, Parrillo y Cedrés (2012), establecen que los medicamentos son intercambiables cuando:</p> <p>Dos equivalentes farmacéuticos son bioequivalentes y las concentraciones del fármaco se equilibran en el organismo sincrónicamente, por lo tanto, la evolución de las concentraciones en la biofase (compartimiento rectorial) será prácticamente la misma para ambos productos. En este caso, el efecto farmacológico es el mismo y, por ende, se puede inferir la equivalencia terapéutica, y los productos serían intercambiables. (p. 167)</p>
Equivalente terapéutico	Se refiere a cuando se espera un mismo resultado de tipo clínico de dos marcas de medicamentos. (Laosa, Guerra, López, Mosquera y Frías, 2009, p. 555)
Bioequivalencia	<p>Según el Código de Regulaciones Federales de los Estados Unidos, citado por Martínez, Salas y Zavaleta (2016), la Bioequivalencia se define como:</p> <p>La ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y la medida en que el ingrediente activo o la fracción activa de equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas se hacen disponibles en el sitio de acción farmacológico, cuando se</p>

	administran en la misma dosis molar bajo condiciones similares en un estudio diseñado apropiadamente (p. 19).
--	---

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En 1970, se inició el requerimiento de los estudios de bioequivalencia, específicamente en los medicamentos genéricos con respecto al innovador, y algunos tales como: la digoxina, fenitoína, ciclosporina, warfarina, teofilina, fenotiazinas, preparaciones de tiroides, los estrógenos conjugados, entre otros, presentaron problemas en su biodisponibilidad, lo cual podía generar toxicidad en el organismo o una falla en el efecto farmacológico. Aunque se realicen todos los requerimientos farmacopeicos de los estudios *in vitro*, no hay posibilidad, en todas las ocasiones, de pronosticar el comportamiento terapéutico de aquellos equivalentes farmacéuticos de diferentes orígenes. (Cédres, Estévez, Parrillo, 2012, pp. 167-168)

En los casos donde se fabrican los fármacos innovadores en otros sitios, también se realizan estudios de bioequivalencia, a fin asegurar que, incluso, con la modificación, la eficacia y seguridad no cambian; por lo tanto, el original o innovador es intercambiable con el medicamento, luego de la modificación.

Anterior al año 2010, en Costa Rica, regía el “Reglamento para el registro de medicamentos que requieren equivalencia terapéutica”, en el cual se estipulaba que todos los medicamentos genéricos, clasificados como de riesgo sanitario e incluidos en el listado priorizado, debían evidenciar la equivalencia terapéutica con documentos relacionados con los estudios *in vivo* e *in vitro* para que se pudieran registrar. (Caja Costarricense del Seguro Social, 2012, p.1)

La elección de los medicamentos que requieren estudios de bioequivalencia se realiza con base en diferentes criterios, tales como:

- Forma farmacéutica
- Margen terapéutico estrecho
- Grupo terapéutico
- Farmacocinética
- Características fisicoquímicas

Los estudios de bioequivalencia se ejecutan para demostrar una misma o similar biodisponibilidad, según los siguientes criterios; asimismo, los medicamentos con un índice terapéutico estrecho que en las pruebas clínicas no arrojan resultados favorecedores, tales como: los fármacos de baja absorción, el efecto del primer paso, la inestabilidad del principio activo y, por último, los fisicoquímicos en medicamentos con problemas en la solubilidad, el tamaño de partícula y los que presentan polimorfismo. (Caja Costarricense del Seguro Social, 2012, p.1)

El Ministerio de Salud (2016) realizó un listado priorizado de principios activos que se encuentran dentro de medicamentos multiorigen, los cuales requieren de estudios de equivalencia terapéutica, además, se elaboró una relación con el producto de referencia oficial.

Tabla 2. Listado oficial de principios activos priorizados

Principio activo (Denominación Común Internacional)		
Abacavir	Emtricitabina	Lopinavir
Ácido Valpróico (sales de valproato)	Efavirenz	Micofenólico (ácido y sales)
Amiodarona	Estavudina	Nelfinavir mesilato
Anastrozol	Exemestano	Nevirapina
Atazanavir	Fenitoína	Primidona
Atenolol	Fluoxetina	Ritonavir
Azatioprina	Haloperidol	Saquinavir
Bicalutamida	Indinavir	Sirolimus
Bromocriptina	Irbesartan	Tacrolimus
Capecitabina	Isotretinoína	Tamoxifeno
Carbamazepina	Imatinib	Tenofovir
Carvedilol	Lamivudina	Topiramato
Ciclosporina	Lamotrigina	Verapamilo
Clopidogrel	Leflunomida	Warfarina
Clozapina	Letrozol	Zidovudina
Didanosina	Levodopa-carbidopa	

Digoxina	Levotiroxina	
----------	--------------	--

Fuente: Ministerio de Salud, 2016.

Para Fonseca (2006), respecto de los avances regulatorios en bioequivalencia y biodisponibilidad, Costa Rica pertenece al grupo de países que cuentan con normativas reguladoras de los estudios de bioequivalencia; también, se han establecido como requisitos para la inscripción, control y el registro de los medicamentos; sin embargo, no se han implementado aún; dentro de ellos se encuentra el Decreto # 28466-S feb y el Decreto 32470-S agosto 2005. (pp.2-3)

Normativa para medicamentos que requieren equivalencia por la forma farmacéutica, características fisicoquímicas y la farmacocinética

Según Rodríguez (2000), el Decreto #28466-S, publicado en La Gaceta, menciona en el Artículo 29 que para la inscripción de productos farmacéuticos multiorigen de riesgo sanitario, se requiere mostrar o no los estudios de equivalencia terapéutica para los siguientes casos:

Requieren estudios de equivalencia terapéutica in vivo, los medicamentos que presentan al menos una de las siguientes características.

a) Formas farmacéuticas de liberación modificada: controlada, sostenida, u otras a criterio del Consejo.

b) Productos farmacéuticos para uso no oral y no parenteral, diseñados para actuar por absorción sistémica (por ejemplo: supositorios y parches transdérmicos)

c) Formas farmacéuticas de liberación inmediata que contengan principios activos que reúnan una o más de las siguientes características:

c.1) Propiedades físico - químicas desfavorables:

◆ Escasa solubilidad en agua (menor a 0.1%).

- ◆ Variaciones cristalográficas metaestables.

- ◆ Baja humectabilidad.

- ◆ Inestabilidad

c.2) Características farmacocinéticas:

- ◆ Biodisponibilidad baja (absorción menor del 30%).

- ◆ Farmacocinética no lineal en todo el rango terapéutico.

- ◆ Margen terapéutico estrecho que se define como:

- El cociente entre la dosis letal media (DL50) y la dosis efectiva media (DE50), es menor de 2
- El cociente entre la concentración tóxica mínima y la concentración efectiva media, es menor de 2.

- ◆ Metabolismo de primer paso elevado (mayor del 70%)

c.3) Características farmacodinámicas:

- ◆ Curva dosis - Respuesta “empinada”; es decir, pequeños cambios en la dosis determinan importantes variaciones en los efectos.

- ◆ Estrecho margen de seguridad (cociente DL50/DE50, menor a 2)

c.4) Características clínicas:

- ◆ Evidencia clínica comprobada científicamente de problemas relacionados con la biodisponibilidad

◆ Utilización en enfermedades graves que requieren una respuesta terapéutica efectiva.

c.5) Asociación de principios activos a dosis fijas con acción sistémica.

c.6) Alta relación de excipientes con respecto al principio activo (ejemplo: digoxina).

d) Productos farmacéuticos para uso no sistémico que no son soluciones (orales, nasales, oculares, dérmicos, rectales, vaginales, etc), que actúan sin absorción sistémica. Estos requieren estudios clínicos comparativos o estudios de farmacodinamia para aprobar la equivalencia.

Requieren estudios de equivalencia terapéutica *in vitro* los medicamentos que presentan las siguientes características:

a) Fármacos que no requieren estudios *in vivo*.

b) Diferentes concentraciones de un medicamento multiorigen, cuando es fabricado por el laboratorio fabricante en el mismo sitio de manufactura y, además, se menciona lo siguiente:

- La composición cualitativa de las diferentes concentraciones es esencialmente la misma.
- La relación de ingrediente activo/ excipiente para las diferentes concentraciones es esencialmente la misma, o para concentraciones bajas, la relación entre los excipientes es la misma.

- Se ha realizado un estudio de equivalencia apropiado para al menos una de las concentraciones de la formulación (normalmente la más alta, a menos que se haya elegido la concentración menor por razones de seguridad)
- En el caso de que la disponibilidad sistémica, se ha mostrado una farmacocinética lineal sobre el rango terapéutico.

Los medicamentos multiorigen que no requieren demostrar la equivalencia terapéutica son:

- a) Productos para administración parenteral (via intravenosa, intramuscular, subcutanea o intratecal), como soluciones acuosas que contienen la misma sustancia activa en la misma concentración que el producto innovador.
- b) Soluciones para uso oral que contienen la sustancia activa en la misma concentración y que no contienen un excipiente que se sabe o se sospecha que afecta el tránsito gastrointestinal o la absorción de la sustancia activa.
- c) Gases.
- d) Polvos para reconstitución, como una solución cuando la solución cumple con los puntos a) y b) anteriores.
- e) Productos óticos u oftálmicos preparados como solución acuosa que contienen la sustancia activa en la misma concentración que el producto innovador.
- f) Productos tópicos preparados como solución acuosa que contienen la misma sustancia activa en la misma concentración que el producto innovador.

g) Productos para inhalación nasal que se administran con o sin el mismo dispositivo, preparados como soluciones acuosas y contienen la misma sustancia activa en la misma concentración que el producto innovador. En este caso, serían requeridos estudios especiales *in vitro* para documentar el funcionamiento comparable del dispositivo en los productos multiorigen para inhalación. (pp.7-8)

Medicamentos que presentan problemas farmacocinéticos y fisicoquímicos que requieren estudios de equivalencia terapéutica

Asimismo, es importante, para el tratamiento de enfermedades crónicas y graves, como la epilepsia, cumplir con los estudios de bioequivalencia. Se han observado casos, donde el cambio de fármacos antiepilépticos (anticonvulsivantes) ha generado reacciones adversas o una descompensación clínica. Un ejemplo de ello se presentó en un estudio con 251 pacientes a quienes se les cambiaron los antiepilépticos por genéricos, de los cuales un 10,8% presentó un problema relacionado con la sustitución del fármaco, y un 9,9% sin confirmación de constituir un problema relacionado con el cambio de fármaco. (Marcia, 2013, pp.1005-1007)

Los fármacos antiepilépticos habituales presentan un margen terapéutico estrecho, poca solubilidad en agua y una cinética no lineal. La fenitoína tiene características que pueden afectar la biodisponibilidad, por ejemplo: la forma de la sal ácido libre o sal de sodio), la forma farmacéutica (comprimido, cápsula, suspensión), el contenido de fenitoína, el tamaño y la forma de las partículas, así como aspectos vinculados con la formulación, tales como: aglutinantes, excipientes y lubricantes, entre otros.

Vale destacar el caso de la carbamazepina, la cual es insoluble en agua, se caracteriza por un índice terapéutico estrecho y una cinética parcialmente no lineal; por otro lado, el valproato es soluble en agua y no satura sus vías metabólicas, lo cual lo convierte en un medicamento de más fácil sustitución, pero presenta un margen terapéutico estrecho. Los antiepilépticos más recientes no poseen problemas en la biodisponibilidad debido a la insolubilidad en agua o por una cinética no lineal.

Adicionalmente, el topiramato y lamotrigina no muestran un índice estrecho, su cinética es lineal y tienen una buena absorción oral; sin embargo, no existe una relación entre las concentraciones plasmáticas y los efectos clínicos que estén determinadas por completo. Por tanto, pueden surgir problemas al intercambiarlas por genéricas, donde puede ser posible que esta ocurra mediante el umbral terapéutico estrecho de cada individuo; esto indica que las personas más propensas a experimentar crisis, se logran controlar en las dosis máximas terapéuticas.

En el caso del carvedilol, al ser una base débil poco soluble con valores de pK_a , que se encuentran entre los 3 y 6, puede existir una alta solubilidad en el estómago a pH, entre 1 y 3; no obstante, posteriormente, podría llegar a precipitar en los valores más altos de pH que hay en el intestino delgado. (Brito, 2015, p.59)

Según Bogiel, Duda, Marzec, Pawlowska, Sieradzki y Tejchman (2009), el clopidogrel se absorbe de manera rápida al administrarse por vía oral. Tanto en los ensayos *in vitro* como en los *in vivo*, el clopidogrel se hidroliza velozmente en un derivado de ácido carboxílico, el cual es el principal metabolito y constituye el 85% del fármaco que se encuentra en circulación sanguínea. (p. 289)

Principalmente, el estudio de bioequivalencia se basa en el clopidogrel, en su forma de bisulfato, mientras que su metabolito principal, que se mide en plasma humano, se toma como secundario. No obstante, la concentración máxima del clopidogrel en forma de sal presenta alta variabilidad, además de un proceso de absorción y un $C_{máx}$ rápido y una semivida de eliminación muy corta. (p.293)

El análisis del Clopidogrel bisulfato no es una medida confiable para tomar conclusiones sobre la bioequivalencia en medicamentos que contienen clopidogrel, debido a la existencia de las variaciones existentes, las cuales pueden afectar la biodisponibilidad del producto. Por lo tanto, el estudio de bioequivalencia se debe basar en el metabolito principal, el cual, que a pesar de tener menor actividad farmacológica, llega a concentraciones más altas que el compuesto original. (p.296)

Medicamentos que son de riesgo sanitario

Complementariamente, existen criterios para seleccionar cada uno de los casos, con el fin de elaborar una lista de prioridades de medicamentos, estas directrices son: el riesgo sanitario del medicamento y el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB). Un caso de estos se puede constatar con el Tacrolimus, un inmunosupresor, cuyo estudio de bioequivalencia, es importante que no muestre ningún error, pues existe la posibilidad de un riesgo sanitario alto, debido a que se podría generar una falla en el órgano trasplantado, por ello, existe un peligro para el paciente. (Estévez, Parrillo y Cedrés, 2012, pp. 167-168)

Por su parte, el tacrolimus se caracteriza por su baja solubilidad en agua y debido a que ambos criterios existen en el principio activo, se requieren estudios de bioequivalencia sin que se pueda realizar una bioexención, es decir; que se demanda, además del estudio *in vitro*, otro *in vivo*. Los criterios usados por la FDA (Estados Unidos), la EMA (Unión Europea) o ANVISA (Brasil), son opuestos a los recomendados para América Latina.

En los países mencionados, donde hay una gran vigilancia sanitaria, se les exigen estudios de bioequivalencia a todos los productos farmacéuticos, pues la absorción que se genera es para actuar a nivel sistémico. Según como lo solicite el fabricante, la autoridad sanitaria tiene la posibilidad de exonerar el estudio *in vivo* a través de una bioexención para aquellos fármacos cuyo principio activo posee alta solubilidad y permeabilidad en el tracto gastrointestinal y muestran un bajo riesgo sanitario.

Margen terapéutico estrecho

Dentro de este criterio se incluyen todos los medicamentos en los cuales la relación existente entre la concentración terapéutica y la concentración tóxica se encuentran muy cercanas; además, se encuentran los fármacos que presentan efectos tóxicos dentro de sus concentraciones terapéuticas. (Ruelas y García, 2008, párr. 6)

Tabla 3. Principios activos que requieren estudios de bioequivalencia en Costa Rica con margen terapéutico estrecho

Principios activos
Amiodarona
Carbamazepina
Ciclosporina
Digoxina
Fenitoína
Levodopa + Carbidopa
Levotiroxina
Primidona
Tacrolimus
Valproato de Sodio
Warfarina

Fuente: Brito, 2015, p. 30

Criterios para la selección de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) que requieren estudios de equivalencia in vivo

La selección de IFA a los cuales se le deben hacer estudios de equivalencia in vivo, se realizó en base al riesgo que estos pueden representar para la salud. Esto tiene que ver con las conclusiones que se efectuaron en la reunión sobre Bioequivalencia, la cual fue realizada en Caracas, Venezuela en Enero del año 1999, ésta estipulaba que en el caso que los países no pudieran emplear las normativas de bioequivalencia, se invitaba a ir aplicándolas de manera progresiva. (Bolaños, Brown, Concha, Molzon, Pereira y Pound, 2011, pp.12)

Por distintas razones, los países de la Región no tienen la posibilidad de establecer los diferentes requisitos de los estudios de bioequivalencia en todos los productos que lo necesitan. Esto limita la cantidad de principios activos seleccionados, lo cual es de importancia, pues es de

interés para la salud pública y, por lo tanto, se debe tomar en cuenta el Riesgo/ Beneficio de los distintos productos.

Lo mencionado conlleva a una advertencia importante en cuanto al Riesgo para la Salud; en otras palabras, tiene que ver con aquellos principios activos que precisan de un manejo más detallado para evitar posibles problemas que se pueden presentar en la salud pública. La manera de lograr esto es mediante el estudio de las características farmacológicas de los principios activos, por medio de valores en sangre.

El riesgo sanitario se basa en dos categorías principales para clasificarlos, las cuales son:

Terapéutico.

En este aspecto se incluyen los principios activos usados en desórdenes serios, los cuales guardan relación en dos situaciones: porque pueden poner la vida en riesgo, como el caso de algunos antiarrítmicos o también debido a que generan complicaciones graves, como ocurre con los antiepilépticos. (p.12)

Seguridad.

Se encuentran dentro de este grupo los principios activos, cuya concentración máxima tóxica y la mínima efectiva se relacionan estrechamente; es decir, se refiere a los medicamentos de margen terapéutico estrecho, como las sales de litio o los preparados de teofilina. (p.12)

Para esto, se realizaron algunas categorías de riesgo sanitario empleando como ejemplo la lista de IFA, del documento OMS: “Serie de Informes Técnicos No 863, 1996”, a las cuales se les asigna un puntaje de 1 a 3, según el concepto de Riesgo Sanitario enfocado en la problemática de la bioequivalencia, el cual abarca las posibles secuelas que puede dejar en la salud del paciente, cuando el fármaco administrado está fuera de la ventana terapéutica, tanto por encima como por debajo. (Bolaños et al, 2011, pp.12-13)

Por tanto, según la ventana terapéutica y efectos adversos de los fármacos, se pueden encontrar tres niveles de riesgo, los cuales se explicitan seguidamente:

Riesgo Sanitario Alto

Al Riesgo Sanitario Alto se le asigna un puntaje de 3 y consiste en aquellos fármacos en los que existe la posibilidad de aparecer complicaciones de la enfermedad, las cuales pueden poner en peligro la vida o la integridad psicofísica del paciente y/o reacciones adversas graves, por ejemplo: hospitalización del paciente, prolongación de la hospitalización, discapacidad significativa o persistente, incapacidad o, incluso, alta probabilidad de muerte, esto ocurre cuando la concentración en sangre del principio activo está fuera de la ventana terapéutica del fármaco. (p. 13)

Riesgo Sanitario Intermedio

Para el Riesgo Sanitario Intermedio se estableció un 2, aquí pueden aparecer complicaciones de la enfermedad, pero no amenazan la vida o integridad psicofísica del paciente o se producen reacciones adversas, que no obligatoriamente son graves, cuando la concentración plasmática del principio activo se halla fuera de la ventana terapéutica. (p. 13)

Riesgo Sanitario Bajo

El Riesgo Sanitario Bajo puede mostrar una complicación menor de la enfermedad y/o de reacciones adversas leves, cuando la concentración plasmática del principio activo se halla fuera de la ventana terapéutica, el puntaje fijado para este nivel es el 1. (p.13)

Medicamentos clasificados de acuerdo a su riesgo sanitario

Existen distintas clasificaciones de Riesgo Sanitario, a fin de realizar una selección de los principios activos a los cuales se les da prioridad y se exigen estudios de bioequivalencia in vivo. Se han confeccionado tablas para clasificar un listado de diferentes principios activos, según su riesgo sanitario, con su puntaje asignado, correspondiente a los principios activos en estudio, tal como se muestra a continuación:

Tabla 4. Clasificación de algunos principios activos que requieren equivalencia según su riesgo sanitario

Fármaco	Riesgo Sanitario
Abacavir	Alto
Ácido Valproico	Alto
Amiodarona	Alto
Carbamazepina	Alto
Ciclosporina	Alto
Clopidogrel	Alto
Clozapina	Alto
Digoxina	Alto
Didanosina	Alto
Efavirenz	Alto
Estavudina	Alto
Fenitoína	Alto
Fluoxetina	Alto
Imatinib	Alto
Indinavir	Alto
Isotretinoína	Alto
Lamivudina	Alto
Lamotrigina	Alto
Leflunomida	Alto
Lopinavir + Ritonavir	Alto
Nelfinavir	Alto
Sirolimus	Alto
Tacrolimus	Alto
Verapamilo	Alto
Warfarina	Alto
Zidovudina	Alto
Atenolol	Intermedio

Azatioprina	Intermedio
Bromocriptina	Intermedio
Carbidopa + Levodopa	Intermedio
Carvedilol	Intermedio
Exemestano	Intermedio
Haloperidol	Intermedio
Irbersartan	Intermedio
Levotiroxina	Intermedio
Tamoxifeno	Intermedio

Fuente: Ministerio de Salud de Panamá, (s.f), p.1-11

Medicamentos para el tratamiento de padecimientos graves

Los estudios de bioequivalencia son requeridos también para los medicamentos que son tabletas orales, ya sean de liberación inmediata o modificada; estos son utilizados en enfermedades graves y necesitan mantener concentraciones plasmáticas estables, pues implican un riesgo sanitario para los pacientes. Dentro de los medicamentos incluidos se pueden encontrar: hormonales, antineoplásicos, cardiotónicos, antiepilépticos, inmunosupresores y antivirales. (Cofepris, 2008, p. 2)

Tabla 5. Medicamentos para enfermedades graves que requieren estudios de bioequivalencia

Principio activo	Grupo terapéutico
Abacavir	Antivirales
Anastrozol	Hormonal
Atazanavir	Antivirales
Bicalutamida	Antineoplásico
Capecitabina	Antineoplásico
Digoxina	Cardiotónico
Didanosina	Antivirales
Efavirenz	Antivirales
Emtricitabina	Antivirales
Estavudina	Antivirales
Exemestano	Antineoplásico
Imatinib	Antineoplásico
Indinavir	Antivirales

Lamivudina	Antivirales
Leflunomida	Inmunosupresor
Letrozol	Antineoplásico
Lopinavir	Antivirales
Nelfinavir mesilato	Antivirales
Nevirapina	Antivirales
Primidona	Antiepiléptico
Ritonavir	Antivirales
Saquinavir	Antivirales
Tenofovir	Antivirales

Fuente: Cofepris, 2008, p. 2

Mediante la Disposición ANMAT, No 3185/99, se estableció la incorporación de los principios activos: Serolimus, Tacrolimus y Micofenolato de mofetilo, los cuales se encuentran dentro de la categoría de inmunosupresores, y del programa de requerimientos de estudios de Bioequivalencia/ Biodisponibilidad; esto se debe a que este grupo incluye fármacos de dosis críticas, a causa de la variabilidad de las concentraciones séricas que son importantes hasta el momento en el que se normaliza la función del órgano trasplantado.

Los inmunosupresores en pacientes con trasplantes presentan una farmacocinética distinta en los voluntarios sanos, debido a que la absorción puede cambiar en los períodos del trasplante, también por el tipo de injerto trasplantado, edad, raza y otras enfermedades relacionadas. Por ello, un estudio de bioequivalencia, no necesariamente es el adecuado para indicar una equivalencia terapéutica; además, las concentraciones medias en voluntarios sanos no implican las mismas en los pacientes que presentan esta condición. (Varo, 2009, p.11)

El uso de genéricos en el trasplante hepático, no permite un perfil de bioequivalencia, debido a la farmacocinética del fármaco, pues esta depende de la calidad del injerto, el flujo biliar, la función gastrointestinal y las interacciones que pueden existir con el uso concomitante de otros medicamentos. Mientras que el impacto que puede tener la aparición de rechazo en el trasplante renal es diferente y menor al hepático. (Varo, 2009, p.21)

Por otra parte, la Asociación Americana de Trasplante se inclina a favor de la utilización de genéricos de ciclosporina en aquellos pacientes que son de bajo riesgo, en tanto, el paciente y el médico tengan el conocimiento del cambio que se está realizando, a fin de determinar, mediante el

análisis, que se obtienen los niveles plasmáticos esperados. En el caso de los pacientes con alto riesgo, no se recomienda realizar el intercambio del inmunosupresor por uno genérico, debido a que no hay suficiente investigación sobre estos casos. (Varo, 2009, p.24)

Las agencias reguladoras internacionales solo aprueban los genéricos a los cuales se les efectúen estudios, aplicados en las personas trasplantadas y en escenarios donde hay interacciones medicamentosas relacionadas con esta condición. También, es importante tomar los valores de niveles plasmáticos rutinarios cuando se sustituyen los medicamentos inmunosupresores originales por los genéricos, ya que en el caso de no cumplirse este requisito, es inaceptable la intercambiabilidad, debido a un incremento en la incidencia del rechazo agudo en pacientes tratados con ciclosporina genérica, usada para el trasplante renal. Por otra parte, en el trasplante hepático todavía no existe una evidencia científica que avale su intercambio. (Varo, 2009, pp. 29-30)

Cuando se puede realizar la bioexención, el medicamento puede demostrar su equivalencia terapéutica por medio de estudios *in vitro*, mientras que no sobresalga el riesgo sanitario alto de los medicamentos o con un margen terapéutico estrecho. Valga destacar que los estudios de equivalencia son costosos, principalmente los realizados *in vivo*, por tal razón en Costa Rica solamente se exigen para los que tienen un riesgo sanitario alto, intermedio o con rango terapéutico estrecho. (Pereira, 2015, p.22)

Por otra parte, mediante la bioexención, los criterios del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, se presentan, principalmente, en aquellos medicamentos de clase I (alta solubilidad y alta permeabilidad) que se liberan de manera rápida (más del 85% en media hora); sin embargo, también puede ocurrir en medicamentos clase II (baja solubilidad y alta permeabilidad) y los de clase III (alta solubilidad y baja permeabilidad), que satisfacen con algunas características respecto de la velocidad de disolución y la semejanza en los perfiles de disolución comparativos.

Bioexención basada en la SCB

Las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata que se encuentran dentro de la Clase I de esta clasificación (donde más del 85% del principio activo es liberado en 30

minutos), pueden ser excluidas de los estudios in vivo cuando se demuestra la equivalencia entre el fármaco multifuente y el de referencia, mientras que no tengan excipientes que puedan modificar la absorción del medicamento, por lo tanto solo requiere de un estudio *in vitro*. (DIGEMID, 2006, pp. 2-3)

La OMS ha propuesto la evaluación de la bioexención para los Clase II, cuando el fármaco multifuente se disuelve de manera rápida; es decir, el 85% o más, en un pH de 6.8, en un tiempo de 30 minutos o menor y, también, si el perfil de disolución es parecido al del producto de referencia, en un pH de 1.2, 4.5 y 6.8. Asimismo, los de Clase III pueden estar exentos, cuando el multifuente y el referencia se disuelven de manera rápida (85% o más, en 15 min o menos, con un pH 1.2, 4.5 y 6.8). Por último, los de Clase IV no se pueden excluir de los estudios de equivalencia in vivo.

También, existen ciertos factores que pueden afectar la realización de bioexenciones en los productos, tales como los siguientes:

Excipientes

En los medicamentos que son de Clase I, pueden existir algunos excipientes capaces de alterar el grado de absorción; sin embargo, al usar excipientes aprobados por la FDA, se evita ese problema en las formulaciones altamente solubles y permeables en formas farmacéuticas que se disuelven rápidamente. Debido a lo anterior, la cantidad de excipientes existentes en el producto debe coincidir con la función que se pretende, por ejemplo: un lubricante. (CDER, 2015, p.9)

En los casos donde se adicionan nuevos excipientes o en grandes cantidades, en las formas de dosificación orales de liberación inmediata, se puede solicitar información añadida que compruebe la falta de un impacto sobre la biodisponibilidad del medicamento; esto se ejecuta mediante un estudio de biodisponibilidad relativa, empleando una solución acuosa como referencia. Dentro de los excipientes que pueden causar inconvenientes al ser agregados en grandes cantidades, se encuentran los tensioactivos, como el polisorbato 80, y edulcorantes, como el manitol y sorbitol.

Para los fármacos de Clase III, a diferencia de la Clase I, se requiere que los excipientes sean los mismos, tanto en el producto de estudio como en el de referencia, debido a que puede haber mayor impacto sobre la absorción de estos medicamentos por contar con una baja permeabilidad. Por ello, la composición tanto cualitativa como cuantitativa debe ser parecida a la de referencia.

Prodrogas

La permeabilidad de los profármacos se tiene que medir cuando este se convierte de profármaco a fármaco, principalmente después de la permeación en la membrana intestinal, mientras que cuando ocurre antes, la permeabilidad se debe determinar. También, la disolución y el pH, tanto en la prodroga como la droga, pueden ser importantes. (pp.9-10)

Excepciones

Los casos donde no se pueden realizar bioexenciones según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica son los siguientes:

Margen terapéutico estrecho

Incluye los medicamentos que contienen sustancias de fármacos, ligadas a una concentración de fármaco terapéutico o monitorización farmacodinámica, y/o aquellos cuyo etiquetado indica que es una droga de un rango terapéutico estrecho. Algunos de los medicamentos pertenecientes a este grupo son: digoxina, litio, fenitoína, teofilina y warfarina. (p.10)

Fármacos destinados para ser absorbidos en la cavidad oral

Para las formas de dosificación destinadas a la absorción en la cavidad oral, como tabletas sublinguales o bucales, no es conveniente eximir las de los estudios in vivo. Por otra parte, se puede considerar una bioexención para una tableta que se desintegra oralmente, basándose en SCB, solo cuando la absorción de la cavidad oral está excluida. (p.10)

Adicionalmente, el Decreto 32470-S (2005), el Capítulo V menciona aquellos requisitos que deben cumplir los medicamentos para ser exentos de los estudios de bioequivalencia in vivo.

CAPÍTULO V

Exoneración de presentación de requisitos de bioequivalencia

Artículo 16.—El Ministerio puede obviar el requisito de bioequivalencia si es un producto que no requiere estudios de equivalencia terapéutica, cuando se demuestre que:

- 1) Es un producto para administrar como solución acuosa por vía intravenosa que contiene el mismo principio activo en la misma concentración molar que el producto de referencia. Estos estudios tampoco son requeridos cuando el producto es un equivalente farmacéutico administrado por otras vías parenterales como solución acuosa y contiene los mismos principios activos en la misma concentración molar y los mismos o similares excipientes en concentraciones semejantes con respecto al producto de referencia. Ciertos excipientes pueden ser distintos, siempre que el cambio no afecte la seguridad y eficacia del producto.
- 2) Es un producto farmacéuticamente equivalente en forma de solución para administración oral que contiene el mismo principio activo en la misma concentración que el producto de referencia y que contiene únicamente excipientes que no afectan el tránsito gastrointestinal, la permeabilidad gastrointestinal y por lo tanto, la absorción o la estabilidad del principio activo en el tracto gastrointestinal.
- 3) Es un producto farmacéuticamente equivalente en forma de polvo para reconstitución como una solución y la cual cumple uno de los criterios anteriores.
- 4) Es un equivalente farmacéutico en forma de gas.
- 5) Es un equivalente farmacéutico en forma de solución acuosa de uso óptico u oftálmico, que contiene el mismo principio activo en la misma

concentración molar y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables. Ciertos excipientes pueden ser diferentes, siempre que el cambio no afecte la seguridad y eficacia del producto.

- 6) Es un equivalente farmacéutico en forma de solución acuosa para administración tópica y contiene el mismo principio activo en la misma concentración molar y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables.
- 7) Es un equivalente farmacéutico en aerosol o nebulizador para inhalaciones o rociador nasal, en forma de solución administrado con o sin esencialmente el mismo dispositivo, que contiene el mismo principio activo en la misma concentración y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables. El producto puede incluir diferentes excipientes, siempre que el cambio no afecte la seguridad y eficacia del producto.

Para los incisos 5), 6) y 7) del presente artículo, se requiere que el solicitante demuestre que los excipientes en el producto son esencialmente los mismos y están en concentraciones comparables a los del producto de referencia. En caso de que esta información no pueda ser proporcionada por el solicitante, se requiere que el solicitante lleve a cabo estudios in vivo o in vitro para demostrar que las diferencias en los excipientes no afectan el desempeño del producto.

Artículo 17.—El Ministerio puede obviar el requisito de bioequivalencia in vivo para un producto en particular que pertenezca al listado priorizado entre los que requieren estudios in vivo, si el producto farmacéutico:

- 1) Es un producto al que le aplica una excepción de estudios in vivo basada en la comparación de perfiles de disolución para concentraciones (potencias) menores, ya que cumple todos los siguientes criterios:
 - 1.1) Es un producto farmacéutico para uso oral, con forma sólida y de liberación inmediata.
 - 1.2) Es un producto de concentración menor por forma dosificada que el producto que previamente ha demostrado la bioequivalencia in vivo.
 - 1.3) Posee igual forma farmacéutica y es producido con igual origen, fabricante y titular con respecto a otro aprobado con estudios de bioequivalencia in vivo.
 - 1.4) Demuestra que no existen diferencias significativas con respecto al producto aprobado mediante la presentación de los resultados de un estudio comparativo de perfiles de disolución.
 - 1.5) Contiene principios activos que poseen una relación lineal de sus parámetros de biodisponibilidad dentro del rango de dosis terapéuticas.
 - 1.6) La forma farmacéutica no posee cubierta entérica o liberación modificada.
 - 1.7) Es un producto al que le aplica una excepción de estudios in vivo basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. (p.5)

Según la clasificación biofarmacéutica de la OMS, existe la Lista de Medicamentos Esenciales, donde se encuentran clasificados según sus cuatro clases. El grupo PARF y la OMS recomiendan que cada uno de los países utilice estos criterios y clasificación para instaurar u optimizar las legislaciones sobre medicamentos en el ámbito de la biodisponibilidad y la

bioequivalencia, con el fin de que los estudios se realicen de manera efectiva y evaluando los casos donde son necesarios. (DIGEMID, 2006, p. 3)

Tabla 6. Medicamentos según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

Clase I	
Tienen bioexención	No tienen bioexención
Lamivudina	Warfarina
Zidovudina	
Clase II	
	Carbamazepina
	Nevirapina
	Verapamilo
	Fenitoína sódica
Clase III	
Abacavir	Levotiroxina
Atenolol	
Didanosina	
Clase IV	
	Efavirenz
	Nelfinavir
	Ritonavir
	Saquinavir
	Indinavir

Fuente: DIGEMID, 2006, p.3

Nota: Elaboración propia de la autora

Para realizar los estudios de equivalencia terapéutica, se necesitan un producto de referencia para compararlo con el producto de estudio. Por esto, el Ministerio de Salud estipuló cuáles son los medicamentos de referencia; es decir, aquellos que son innovadores y con los cuales se tiene que comparar el medicamento genérico a la hora de realizar los estudios de equivalencia terapéutica.

Tabla 7. Productos de referencia que se deben utilizar para realizar la comparación del principio activo en los estudios de equivalencia terapéutica

Principio activo	Producto de referencia
Abacavir	Ziagenavir®
Ácido Valpróico (sales de valproato)	Valpakine® Depakene® (Solución oral) Depacon® (Solución inyectable) Epival®
Amiodarona	Cordarone®
Anastrozol	Arimidex®
Atazanavir	Reyataz®
Atenolol	Tenormin®
Azatioprina	Imuran®
Bicalutamida	Casodex®
Bromocriptina	Parlodel®
Capecitabina	Xeloda®
Carbamazepina	Tegretol®
Carvedilol	Coreg®
Ciclosporina	Sandimmun Neoral® Modusik-a-ofteno® (solución oftálmica)
Clopidogrel	Plavix®
Clozapina	Leponex®
Didanosina	Videx® EC
Digoxina	Lanoxin® Lanoxin Elixir Pediátrico®
Emtricitabina	Truvada® (Emtricitabina + Tenofovir) Atripla® (Efavirenz + Emtricitabina + Tenofovir disoproxil fumarato) Complera® (Emtricitabina + Rilpivirina + Tenofovir disoproxil fumarato) Stribild® (Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabina + Tenofovir disoproxil fumarato)

Efavirenz	Sustiva®
Estavudina	Zerit®
Exemestano	Aromasin®
Fenitoína	Dilantin® (cápsula liberación modificada) Epamin® (suspensión oral) Epamin Parenterico® (solución inyectable)
Fluoxetina	Prozac 20®
Haloperidol	Haldol® Haldol Decanoas® (solución inyectable)
Indinavir	Crixivan®
Irbesartan	Aprovel®
Isotretinoína	Roaccutane®
Imatinib	Glivec®
Lamivudina	Combivir® (Lamivudina + Zidovudina) 3TC®
Lamotrigina	Lamictal®
Leflunomida	Arava®
Letrozol	Femara®
Levodopa-carbidopa	Sinemet® Stalevo® (Levodopa + carbidopa + Entacapona)
Levotiroxina	Eutirox®
Lopinavir	Kaletra® (Lopinavir + Ritonavir)
Micofenólico (ácido y sales)	Cellcept® (Micofenolato de Mofetilo) Myfortic® (Micofenolato de Sodio)
Nelfinavir	Viracept®
Nevirapina	Viiramune®
Primidona	Mysoline®
Ritonavir	Kaletra® (Lopinavir + Ritonavir)

	Norvir®
Saquinavir	Invirase®
Sirolimus	Rapamune
Tacrolimus	Pogra®
Tamoxifeno	Nolvadex-D®
Tenofovir	Viread®
Topiramato	Topamac®
Verapamilo	Isoptin®
	Tarka® (Verapamilo + Tandolapril)
Warfarina	Coumadin®
Zidovudina	Retrovir®

Fuente: Ministerio de Salud, 2008.

En Costa Rica, existen productos a los cuales se les han realizado los estudios correspondientes que garantizan su equivalencia terapéutica, donde la comparación del producto se cumplió con el producto de referencia estipulado. Para esto el Ministerio de Salud elaboró una tabla con todos los productos que actualmente son intercambiables en el país.

Tabla 8. Listado oficial de medicamentos que son equivalentes terapéuticos en Costa Rica

Principio activo (denominación común internacional)	Nombre Comercial	Forma farmacéutica	Concentración	Laboratorio fabricante	Producto de referencia / Laboratorio titular
Abacavir	Abacavir 300 mg Tabletas	Tabletas	300 mg	Mylan Laboratories Limited, India	Ziagenavir Tabletas 300 mg HEALTHCARE.
Azatioprina	Azatioprina 50 mg tabletas recubiertas	Tableta	50 mg	Cristália Produtos Químicos Farmacéuticos Ltda, Brasil.	IMURAN 50 mg tabletas. GLAXOSM ITHKLINE.

Capecitabina	Capecitabina Sandoz 500mg tabletas con película	Tableta	500 mg	Hetero Labs Ltd., India	Xeloda 500 mg comprimido. ROCHE
Carbamazepina	Carbamazepina Normon 200 mg comprimidos EFG	Comprimido	200 mg	Laboratorios Normon, S.A., España	Tegretol 200 mg /tableta. NOVARTIS.
Carbamazepina	Carbamazepina Normon 400 mg comprimidos EFG	Comprimido	400 mg	Laboratorios Normon, S.A., España	Tegretol 400 mg /tableta. NOVARTIS.
Carvedilol	Coryol 6.25 mg tabletas	Tableta	6.25 mg	Laboratorios Salutas Pharma GmbH, Alemania.	Coreg 6.25 mg Comprimidos. ROCHE.
Carvedilol	Carvedilol Normon 6.25mg comprimidos EFG	Comprimidos	6.25 mg	Laboratorios Normon S.A., España	Coreg 6.25mg comprimidos. ROCHE
Carvedilol	Carvedilol 6.25mg Tabletas	Tableta	6.25mg	Gutis Ltda, Costa Rica	Coreg 6.25 mg Comprimidos. ROCHE.
Carvedilol	Ecopress Carvedilol 25 mg Tabletás	Tableta	25 mg	Laboratorios Stein S.A., Costa Rica	Coreg 6.25 mg Comprimidos. ROCHE.
Carvedilol	Ecopress Carvedilol 12.5 mg Tabletás	Tableta	12.5 mg	Laboratorios Stein S.A., Costa Rica	Coreg 12.5 mg Comprimidos. ROCHE.
Carvedilol	Ecopress Carvedilol 6.25 mg Tabletás	Tableta	6.25 mg	Laboratorios Stein S.A., Costa Rica	Coreg 6.25 mg Comprimidos. ROCHE.
Clopidogrel	Clopidogrel (Bisulfato) 75 mg Tableta recubierta	Tableta	75 mg	Laboratorios Stein S.A., Costa Rica	Plavix 75 mg comprimido recubierto. SANOFI.
Clopidogrel	Clopidogrel 75 mg Sandoz Tabletás Recubiertas	Tabletas Recubiertas	75 mg	Sandoz Private Ltda., India	Plavix 75 mg Comprimidos Recubiertos. SANOFI.
Clopidogrel	Clopidogrel Winthrop	Comprimido Recubiertos	75 mg	Sanofi Winthrop Industrie, Francia	Plavix 75 mg tableta. SANOFI.

Clopidogrel	Oneclapz 75 clopidogrel tabletas 75mg	Tableta	75 mg	Aurobindo Pharma Limited, India	Plavix 75mg comprimido recubierto. SANOFI WINTHROP
Efavirenz	Efavirenz Tabletas Recubiertas 600 mg	Tabletas	600 mg	Mylan Laboratories Limited, India	Stocrin MSD 600 mg Comprimidos Recubiertos
Haloperidol	Haloperidol 5mg tabletas	Tabletas	5 mg	Laboratorios Stein S.A., Costa Rica	Haldol 5 mg tableta. JANSSEN CILAG.
Irbesartan	Irbesartan Winthrop 150 mg Comprimidos Recubiertos	Comprimido	150 mg	Sanofi Aventis Industrie, Francia.	Aprovel 150 mg comprimido recubierto. SANOFI.
Irbesartan	Irbesartan Winthrop 300 mg Comprimidos Recubiertos	Comprimido	300 mg	Sanofi Aventis Industrie, Francia.	Aprovel 300 mg comprimido recubierto. SANOFI.
Irbesartan	Irbesartan 150mg tableas recubiertas con película	Tableta	150 mg	Hetero Labs Ltd., India	Aprovel 150 mg comprimido recubierto. SANOFI.
Irbesartan	VASSLUTEN 150 mg Tabletas	Tabletas	150 mg	Global Farma S.A. Guatemala	Aprovel 150 mg tabletas. SANOFI WINTHROP
Lamotrigina	Lamotrigina Normon 100 mg comprimidos dispersables/masticables EFG	Comprimido dispersables / masticables	100 mg	Laboratorios Normon, S.A., España	Lamictal 100 mg /comprimido. GLAXOSMITHKLINE
Lamotrigina	Lamotrigina Normon 50mg comprimidos dispersables/ masticables EFG	Comprimido	50 mg	Laboratorios Normon, S.A., España	Lamictal 50 mg comprimido dispersables/ masticables. GLAXOSMITHKLINE
Lamotrigina	Lamotrigina Normon 25mg comprimidos dispersables/masticables EFG	Comprimido dispersables / masticables	25 mg	Laboratorios Normon, S.A., España	Lamictal 25 mg /comprimido. GLAXOSMITHKLINE
Lamivudina	Lamivudina 150 mg tabletas recubiertas	Tableta	150 mg	CHEMO Centroamericana S.A., Costa Rica	3TC tabletas 150 mg. GLAXOSMITHKLINE

Lamivudina	Lamivudina tabletas recubiertas 150mg	Tabletas	150 mg	Mylan Laboratories Limited, India	3TC Comprimidos con cubierta pelicular. GLAXO WELLCOME OPERATIONS
Levodopa/ carbidopa anhidra	Levodopa/ Carbidopa Anhidra 100 mg/25 mg Tabletadas	Tabletas	Levodopa 100 mg/ Carbidopa Anhidra 25mg	Laboratorios Stein S.A., Costa Rica	Sinemet Comprimidos 100 mg/25 mg MERCK SHARP & DOHME.
Lopinavir/ ritonavir	Lopinavir y Ritonavir tabletas recubiertas 200mg/50 mg	Tabletas Recubiertas	Lopinavir 200mg Ritonavir 50mg	Mylan Laboratorios Limited, India	Kaletra 200mg/50mg tableta recubierta.
Micofenolato de mofetilo	Micofenolato de Mofetilo 250 mg Sandoz	Cápsulas	250 mg	Sandoz Private Limited, India	Cellcept 250mg cápsulas. ROCHE.
Nevirapina	Nevirapina tabletas USP 200mg	Tabletas	200 mg	Mylan Laboratories Limited, India	VIRAMUNE 200mg BOHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICAL S.
Tacrolimus	Tacrolimus 1 mg Sandoz Cápsulas	Cápsula	1 mg	Sandoz Private Ltda, India.	Prograf Cápsulas 1 mg. ASTELLAS.
Tacrolimus	Tacrolimus 0.5mg Sandoz cápsulas	Cápsula	0.5 mg	Sandoz Private Limited, India	Prograf Cápsulas 0.5 mg. ASTELLAS.
Verapamilo clorhidrato	Verapamilo Clorhidrato 80mg Tabletadas Recubiertas	Tabletas Recubiertas	80 mg	Gutis Ltda., Costa Rica	Isoptin 80 mg Tabletadas. ABBOTT.
Warfarina	Apo Warfarina 5mg tabletas	Tableta	5mg	Apotex Inc., Canada	Coumadin 5 mg / tableta. BRISTOL MYERS SQUIBB.
Warfarina	Apo Warfarina 1mg tabletas	Tableta	1mg	Apotex Inc., Canada	Coumadin 1 mg / tableta. BRISTOL MYERS SQUIBB.
Zidovudina	Zidovudina 300mg, tabletas recubiertas	Tableta	300mg	Mylan Laboratorios LDTA., India.	Retrovir 300mg comprimidos recubiertos. GLAXOSMITHKLINE

Fuente: Ministerio de Salud, 2017.

CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Los medicamentos innovadores son los que presentan todas las investigaciones necesarias para demostrar la eficacia y seguridad terapéutica de la molécula; estos se utilizan como producto de referencia. Por ello, a fin de realizar los estudios de equivalencia terapéutica, se requiere comparar el genérico con el innovador y así poder establecer el intercambio de un medicamento genérico por uno original.

Los estudios de bioequivalencia son importantes para demostrar que los medicamentos genéricos (en ciertos casos) son seguros, eficaces y que van a generar el mismo efecto farmacológico; esto conduce a crear un buen tratamiento farmacéutico para los pacientes con mayor adherencia terapéutica, equivalente al uso del original.

Las bioexenciones permiten plantear la equivalencia terapéutica solamente mediante ensayos de disolución *in vitro*, sin necesidad del estudio de bioequivalencia *in vivo*, esto implica menor variabilidad en los datos obtenidos, y también existe más probabilidad de determinar las diferencias entre los dos fármacos, cuando aplica, y no es necesario el uso de humanos, lo cual evita la probabilidad de generar efectos tóxicos en los voluntarios del estudio y, por tanto, menores costos.

La selección de los principios activos que requieren estudios de equivalencia terapéutica se realiza según diferentes criterios, evaluados caso por caso, por lo tanto, son aquellos a los cuales se les brinda prioridad, ya que pueden representar un riesgo para los individuos, debido a los efectos adversos que pueden generar, o por la falta de respuesta farmacológica.

Pocos de los principios activos a pesar que requieren los estudios de equivalencia terapéutica, la mayoría desde el año 2009, son intercambiables. Por lo tanto, todavía falta un gran avance en cuanto a los requisitos de bioequivalencia y una mayor exigencia para que sea un requisito a la hora de registrar los medicamentos que se encuentran dentro del listado oficial de principios activos priorizados.

Recomendaciones

Aunque en Costa Rica existen normativas que regulan los estudios de bioequivalencia y también son requisito para el proceso de inscripción, control y registro de medicamentos, es imperativo realizar la implementación de estos estudios, a fin de asignarles mayor importancia y exigencia a los medicamentos que requieren estudios de equivalencia terapéutica. Por esta razón, pocos de los productos comercializados en el país tienen equivalencia terapéutica y, a pesar de que 49 principios activos los requieren, no se les aplicado aún, lo cual es importante para asegurar que los fármacos presentes en el mercado sean de calidad, eficaces y seguros, y cuenten con la misma actividad farmacológica que el medicamento innovador. Por ende, productos como la Levotiroxina, solo se comercializan en su versión innovadora.

En Costa Rica, para la ejecución de los estudios de equivalencia, se requiere capacitar a los profesionales, relacionados con el tema, a fin de obtener los resultados adecuados en los estudios, tanto en el sector público como en el privado, y, también, se deben conocer las normativas del país, así como los criterios establecidos y recomendados por la FDA, la OMS, la EMA y la Red PARF. Estas normas son necesarias para desarrollar los estudios de equivalencia terapéutica, empezando por los principios activos, incluidos en la lista priorizada y, luego, incorporando todos los demás, que también son de riesgo sanitario para el país.

Relacionado a lo anterior, es importante tanto para el área farmacéutica de realizar los estudios de equivalencia, como para el área de comunitaria y hospitalaria de informarse sobre los medicamentos que tienen estudios de equivalencia, así como todo lo relacionado a los medicamentos que los requieren y que son de riesgo sanitario para el paciente, por lo que es necesario un medio de información que recopile todo lo relacionado a los estudios de equivalencia para brindar a los pacientes un buen tratamiento farmacológico ideal para su condición patológica.

Referencias

- Akhiyat, S., Ehrlich, A., Eleryan, M., Moreale, J y Rengifo, M. (junio 2016). Biosimilars: potential implications for clinicians: *Revista Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 9, 135-142.
- Ávila, L., Iturriaga, V., Quiñones, L. y Saavedra, I. (junio 2011). Estudios de bioexención (in vitro) para establecer equivalencia de medicamentos: *Colegio Médico de Chile*, 51(2), 66-79.
- Betés, M. (2008). *Farmacología para fisioterapeutas*. España: Médica Panamericana.
- Bogiel, M., Duda, J., Marzec, A., Pawlowska, M., Sieradzki, E. y Tejchman, B. (2009). Usefulness of the Parent Compound Determination in Bioequivalence Evaluation of Clopidogrel Generic Products: *Editio Cantor Verlag*, Alemania.
- Bolaños, R., Brown, E., Concha, A., Molzon, J., Pereira, C. y Pound, N. (2011). *Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia para los Productos Farmacéuticos*. Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC
- Brito, Y. (2015). *Clasificación Biofarmacéutica Provisional de los Ingredientes Farmacéuticos Activos de los Sólidos Orales de Liberación Inmediata del Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba*. Universidad Central Marta Abreu de las Villas, Cuba.
- Caja Costarricense del Seguro Social. (2012). *Estudios de Bioequivalencia: Medicamentos genéricos y los estudios de bioequivalencia*. Hospital San Juan de Dios, Servicio de Farmacia, Centro de Información de Medicamentos y Farmacoterapéutica.
- Campos, M. (2009). *Factores que afectan la competitividad de la industria farmacéutica en Costa Rica: regulación y normativa*. Universidad Iberoamérica, Costa Rica.
- Cedrés, M., Estévez, F. y Parrillo, S. (2012). Estudios de bioequivalencia in vivo para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. *Revista Médica Uruguay*, 28 (3), 165-173.

- CDR. (2015). Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Estados Unidos.
- Chen, M., Conner, D., Davit, B., Jiang, W., Lionberger, R. y Makhlof, F. (Diciembre 2014). Novel Bioequivalence Approach for Narrow Therapeutic Index Drugs, 97(3), 286-291.
- Cofepris. (2008). Criterios para determinar el tipo de prueba de intercambiabilidad, para considerar a un medicamento como genérico. Programa de medicamentos genéricos, México.
- Delgado, O., Pínteño, M., Puigventós, F y Ventayol, P. (2007). Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia: Revista Médica Clínica Barcelona, 129 (19), 736-745.
- DIGEMID. (2006). Bioequivalencia: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. Tomado de http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Cenadim/B11_2006_02.pdf
- Dongo, V. (Diciembre 2009). Ley N.º 29459 Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios: Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, 26 (4), 517-529.
- Estévez, F., Parrillo, S. y Cedrés, M. (Setiembre 2012). Estudios de bioequivalencia in vivo para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos: Revista Médica Uruguay, 28 (3), 165-173.
- Fonseca, L. (2006). Avances Regulatorios en BE/BD. Instituto de Investigaciones Farmacéuticas, Universidad de Costa Rica
- Fuentes, X. (1998). Bioquímica clínica y patología molecular. Barcelona: Reverté, S.A.
- Gennaro, A. (2003). Remington: La ciencia y práctica de farmacia. Uruguay: Médica Panamericana.

- Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, P. (2014). Metodología de la investigación. México: McGRAW-HILL.
- Hernández, G., Moreno, A., Porras, A y Zaragoza, F. (2010). Tratado de Medicina Farmacéutica/ Treatise on Pharmaceutical Medicine. Madrid: Médica Panamericana
- Huayanay, L. (2012). Bioequivalencia en medicamentos: Revista Médica Herediana, 23(4), 221-222.
- Juárez, J. (marzo 2016). Dispensación y equivalencia terapéutica: Revista Diagnóstico, 55(1), 13-16.
- La Gaceta. (2010). Reglamento para el registro sanitario de los medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica. Tomado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/marco-regulatorio/984-reglamento-para-registro-sanitario-de-medicamentos-que-requieren-demostrar-equivalencia-terapeutica/file>
- La Gaceta. (2010). Suspensión de presentación de requisito de estudios de equivalencia in vivo. Tomado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/marco-regulatorio/1331-suspension-temporal-de-la-presentacion-de-requisitos-de-estudios-de-equivalencia-in-vivo/file>.
- La Gaceta. (2011). Requisitos para medicamentos bioequivalentes. Tomado de http://www.gaceta.go.cr/pub/2011/06/27/COMP_27_06_2011.pdf
- Laosa, O., Guerra, P., López, J., Mosquera, B. y Frías, J. (2009). Estudios de bioequivalencia: la necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos: Revista Peruana. Medicina experimental y salud pública, 26 (4), 553-555.
- Lara, J. y Vindas, A. (2010). Marco científico legal para la instauración de un laboratorio de bioequivalencia en Costa Rica. Universidad Iberoamérica, Costa Rica.
- Lorenzo, P. (2008). Farmacología Básica y Clínica. Madrid: Médica Panamericana

- Madrigal, G. (noviembre 2015). Análisis de los criterios patentabilidad de medicamentos en Costa Rica a partir de información de patentes: Revista CENIC. Sección de ciencias químicas, 46, 161-167.
- Maio, R y Moreale, J. (agosto 2012). Entendiendo los estudios de bioequivalencia: Revista Biomedicina, 7 (2), 6-14.
- Marcia, E. (2013). Uso de fármacos antiepilépticos genéricos en el tratamiento de la epilepsia: ventajas, limitaciones y regulaciones.
- Martínez, A., Salas, M. y Zavaleta, C. (Marzo 2016). Bioequivalencia de medicamentos in vivo e in vitro (Bioexención): Revista Diagnostico, 55(1), 17-27.
- Ministerio de Salud. (2016). Listado Oficial Acumulado de Principios Activos Priorizados. Tomado de https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/bioequivalencia/DRPIS_principios_activos_junio_2016.pdf
- Ministerio de Salud. (2017). Lista oficial de Medicamentos con Equivalencia Terapéutica (LOMET). Tomado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/listados-oficiales?id=615>
- Ministerio de Salud. (2008). Listado Acumulado de Productos de Referencia. Tomado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/listados-oficiales?id=141>
- Ministerio de Salud Panamá. (s.f). Medicamentos que requieren demostrar intercambiabilidad. Tomado de http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/publicacion-general/medicamentos_que_requieren_demostrar_intercambiabilidad_0.pdf
- Pereira, Z. (setiembre 2015). Oferta y demanda de estudios de equivalencia terapéutica (in vitro e in vivo) de medicamentos en Costa Rica. Tecnología en Mancha, 29(1), 18-27.
- Porras, M. (2014). Estudio de bioequivalencia simulada del dexketoprofeno, prueba fabricada por Laboratorio Nacional contra un producto de referencia por medio de realización de perfiles

de disolución y determinación de su cinética de disolución, orden y constante de disolución. Universidad Iberoamérica, Costa Rica.

Placencia, M. (2010). La Bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos/multifuentes: estudio comparativo en países latinoamericanos. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú.

Rodríguez, M. (2000). Decreto N° 28466-S. Tomado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/marco-regulatorio/983-reglamento-de-inscripcion-control-importacion-y-publicidad-de-medicamentos/file>

Ruelas, E. y García, J. (2008). Acuerdo por el que se adiciona y modifica la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles. México, D.F

Saavedra, I. (2010). Estudios de biodisponibilidad para establecer bioequivalencia de medicamentos. Universidad de Chile, 50(1), 11-23.

Saénz, M. (2005). Reglamento para el registro sanitario de los medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica. La Gaceta, Costa Rica.

Sánchez, A. (2014). Farmacología clínica. Manual de Enfermería, 6(2).

Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud (1997). Normas de buenas prácticas de manufactura. Bolivia: Ministerio de Salud y Deportes

Varo, E. (2009). Fármacos inmunosupresores Genéricos en Trasplantes. Universidad de Santiago de Compostela, Colombia.

Apéndices

Apéndice A. Registro sanitario de medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica

El siguiente reglamento tomado de La Gaceta (2005) donde incluye las normativas para realizar el registro sanitario de aquellos medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica, estipula lo siguiente:

CAPÍTULO II

De la equivalencia terapéutica de los medicamentos

Artículo 5°—Todo producto multiorigen o innovador de origen alterno que de acuerdo con los criterios sanitarios sea clasificado como de riesgo sanitario y se encuentre en el listado priorizado, debe demostrar la equivalencia terapéutica para su registro, a través de documentación relacionada con estudios *in vivo* e *in vitro*, según aplique.

Artículo 6°—El Ministerio exigirá la equivalencia terapéutica *in vivo* siguiendo la ponderación del riesgo sanitario, mediante la publicación en el diario oficial La Gaceta del listado priorizado.

Artículo 7°—El listado priorizado constará de tres secciones:

- 1) Productos que requieren demostrar su bioequivalencia a través de documentación de estudios *in vivo* e *in vitro*. Estos productos podrán ser considerados equivalentes terapéuticos cuando demuestren la bioequivalencia con documentación de estudios *in vivo* e *in vitro* y presenten lo dispuesto en este reglamento.
- 2) Productos a los que se les exigirá provisionalmente la presentación de documentos de bioequivalencia *in vitro*, pero que posteriormente deberán demostrar su bioequivalencia *in vivo*. Dichos productos no

podrán ser considerados equivalentes terapéuticos hasta tanto no demuestren la bioequivalencia in vivo y presenten lo dispuesto en este reglamento.

- 3) Productos que requieren demostrar su bioequivalencia únicamente a través de documentación de estudios in Vitro. Los productos incluidos en esta sección, podrán ser considerados equivalentes terapéuticos cuando demuestren la bioequivalencia in vitro y presenten lo dispuesto en este reglamento.

Dicho listado será actualizado como mínimo una vez al año, incorporando los productos no incluidos previamente en ninguna de las tres secciones e incorporando gradualmente los productos de la sección 2 en la sección 1.

Artículo 8°—Para el registro sanitario por primera vez o la renovación de los medicamentos multiorigen o innovadores de origen alterno que requieran demostrar la equivalencia terapéutica, se requiere el cumplimiento de las siguientes condiciones:

- 1) El producto propuesto debe ser un equivalente farmacéutico del producto de referencia.
- 2) Debe cumplir con los requerimientos de las Buenas Prácticas de Manufactura según lo establecido en la reglamentación costarricense o en la normativa de la OMS que tenga el mismo nivel de exigencia. Para ello debe presentarse un documento emitido por la autoridad sanitaria del país de origen del (los) fabricante (s) del producto propuesto, que indique tal condición.
- 3) Debe demostrar su bioequivalencia in vivo e in vitro con respecto al producto de referencia, presentando la documentación descrita en el

capítulo III del presente Reglamento y según lo establecido en el listado priorizado y la Guía de cambios post-registro.

- 4) Las indicaciones de uso del producto propuesto deben haber sido aprobadas previamente para el producto de referencia.
- 5) La información de seguridad incluida en el etiquetado debe ser acorde y exhaustiva con respecto a la del producto de referencia.

Artículo 9º—Todos aquellos productos que hayan sido registrados como equivalentes terapéuticos y que sufran cambios que, según la Guía de cambios post-registro, ameriten la presentación de nueva documentación de bioequivalencia, deberán presentar los requisitos descritos en el capítulo III, atendiendo también lo dispuesto en el presente reglamento, en la normativa de registro sanitario y en la Guía de cambios post-registro.

Artículo 10.—El Ministerio podrá emitir un Certificado de equivalencia terapéutica una vez que haya constatado las condiciones descritas en el presente capítulo. Dicho certificado será vigente hasta la fecha de vencimiento del registro sanitario, sin embargo éste podrá quedar sin efecto si se cumple al menos una de las siguientes situaciones:

- 1) El registro sanitario del producto sea cancelado.
- 2) Le sea suspendida o revocada alguna de las certificaciones de Buenas Prácticas de Manufactura y Buenas Prácticas de Laboratorio.
- 3) Existan una o más alertas, técnicamente comprobadas, que indiquen falta de equivalencia del producto.

- 4) Existan cambios asociados al producto que según la Guía de cambios post registro, requieran presentar nueva documentación para demostrar la equivalencia terapéutica según la normativa vigente.
- 5) Sea comprobada la existencia de impurezas que puedan influir sobre la seguridad y eficacia del medicamento.

Artículo 11.—Sólo los productos que hayan demostrado su equivalencia terapéutica siguiendo lo dispuesto en el presente reglamento podrán denotar su carácter de equivalentes terapéuticos en el etiquetado.

CAPÍTULO III

De los documentos requeridos en materia de bioequivalencia

Artículo 12.—Para demostrar la bioequivalencia de un producto multiorigen o un producto innovador de origen alterno, se debe presentar al Ministerio la siguiente documentación:

- 1) Informe final del estudio utilizado para obtener la certificación de bioequivalencia, según el anexo I.
- 2) Documento emitido por la autoridad sanitaria o el organismo autorizado para tal efecto en el país de origen, en el que se certifique que el o los centros de investigación involucrados cumplen con la normativa de Buenas Prácticas de Laboratorio establecida en dicho país, o bien con la normativa recomendada por la OMS en esta materia. Si el país donde se realizó el estudio no emite lo solicitado, se permitirá presentar un Certificado emitido por la autoridad sanitaria del país donde están ubicados los centros involucrados en el estudio, que indique que están autorizados para llevar a cabo ese tipo de estudios.

3) Documento emitido por la autoridad sanitaria o el organismo autorizado para tal efecto en el país de origen, en el que se certifique que el estudio fue realizado cumpliendo con la normativa de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés) en materia de Buenas Prácticas Clínicas, sólo en el caso de estudios de bioequivalencia in vivo. En caso de que el país donde se realizó el estudio no emita dicho documento, se permitirá la presentación de una declaración jurada del investigador principal que indique explícitamente lo siguiente:

a) Número de identificación del protocolo.

b) Nombre del Patrocinador.

c) Título del protocolo.

d) Nombre del (los) Centro(s) de Investigación involucrado(s). e) Dirección exacta, teléfono(s), fax y correo electrónico del investigador principal.

f) Declaración de que el estudio fue realizado cumpliendo con la normativa de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés) en materia de Buenas Prácticas Clínicas, sólo en el caso de estudios de bioequivalencia in vivo.

4) Documento emitido por la autoridad sanitaria del país de origen en el que se certifique que el medicamento en cuestión ha demostrado la bioequivalencia con respecto al producto que dicho país ha elegido como referencia, a través de estudios in vivo e in vitro, según aplique cumpliendo lo dispuesto en el listado priorizado. En caso de que el país donde se realizó el estudio no emita dicho documento, se permitirá la presentación de una declaración jurada del investigador principal que indique explícitamente lo siguiente:

- a) Número de identificación del protocolo.
- b) Nombre del Patrocinador.
- c) Título del protocolo.
- d) Nombre del (los) Centro(s) de Investigación involucrado(s). e) Dirección exacta, teléfono(s), fax y correo electrónico del investigador principal.
- f) Declaración de que el medicamento en cuestión ha demostrado la bioequivalencia con respecto al producto de referencia, a través de estudios in vivo e in vitro, según aplique cumpliendo lo dispuesto en el listado priorizado.

Dicha documentación deberá ser presentada por única vez, independientemente de si se trata de un registro por primera vez o de una renovación, siempre y cuando el medicamento en cuestión no haya sufrido cambios que requieran realizar nuevos estudios, en cuyo caso deberá atenderse las disposiciones en materia de cambios post registro. En el caso de fabricación por terceros, esta documentación deberá ser emitida por el país del titular del producto.

A excepción del informe final mencionado en el Inciso 1), todos los demás documentos requeridos en el presente artículo, deben presentarse debidamente legalizados si vienen firmados desde el exterior.

Artículo 13.—En el caso de que el producto de referencia con el que se demuestra la bioequivalencia no sea exactamente igual al definido como tal por el Ministerio, se deberá presentar además los resultados del estudio comparativo de perfiles de disolución entre los dos productos de referencia, en el cual se concluya explícitamente que no existen diferencias significativas entre ambos medicamentos.

CAPÍTULO IV

De los criterios para la selección del producto de referencia

Artículo 14.—El Ministerio seleccionará el producto de referencia según los siguientes criterios en orden de prioridad:

- 1) La primera elección deberá ser siempre el producto innovador fabricado en el primer país de origen, el cual cuenta con un expediente completo sobre su calidad, eficacia y seguridad, siempre que éste sea el mismo registrado y comercializado en Costa Rica.
- 2) La segunda elección deberá ser siempre el producto innovador fabricado, registrado y comercializado en Costa Rica.
- 3) La tercera elección deberá ser el producto innovador fabricado en origen alternativo, registrado y comercializado en Costa Rica.
- 4) La cuarta elección y en caso de que no se cumplan las condiciones anteriores, el Ministerio podrá elegir como producto de referencia el producto innovador fabricado en el primer país de origen u origen alternativo, o bien el producto de referencia sugerido en las listas de la OMS, aunque no haya sido comercializado en Costa Rica.
- 5) La quinta elección corresponde al producto líder del mercado que haya demostrado su calidad, eficacia y seguridad.

Artículo 15.—En caso de que el producto de referencia nacional deje de ser comercializado en el país, el Ministerio podrá elegir un nuevo producto de referencia entre aquellos productos equivalentes terapéuticos al mismo, siguiendo el mismo orden de prioridad del artículo anterior.

CAPÍTULO VI

Disposiciones finales

Artículo 18.—Los medicamentos que se hayan registrado con documentación de bioequivalencia *in vitro*, requerirán al momento de su renovación y cuando el listado priorizado así lo requiera, la presentación de documentación que demuestre su bioequivalencia *in vivo*.

Asimismo, los medicamentos que se registren por primera vez y que requieran la presentación de la documentación de bioequivalencia *in vivo* e *in vitro* a esa fecha, según lo dispuesto en el listado priorizado, deberán cumplir con tales requisitos desde ese primer registro.

ANEXO I

Informe final de los estudios *in vivo* e *in vitro*

De forma independiente al tipo y diseño del estudio de bioequivalencia ejecutado, los resultados deben reportarse en un informe final.

Debe reportarse la información de la totalidad de datos obtenidos. En el caso particular de los estudios *in vivo* se deben incluir los abandonos, retiros, discontinuaciones, así como la debida justificación de datos faltantes.

En caso de que se requieran presentar informes de estudios *in vivo* e *in vitro*, para un producto particular y según el listado priorizado, éstos podrán ser aceptados por separado.

Cada página del informe final debe estar numerada y debe contener los siguientes apartados:

1. Título del estudio.
2. Número de identificación del protocolo realizado.
3. Nombre, dirección y número de teléfono del (los) centro(s) donde se desarrolló el estudio.
4. Nombre, título, dirección y número de teléfono de las siguientes personas:
 - 4.1. Investigador principal.
 - 4.2. Investigadores colaboradores.
 - 4.3. Autor (es) del informe.
 - 4.4. Promotor (patrocinador).
 - 4.5. Monitor designado.
5. Período en que se ha llevado a cabo el estudio.
6. Documento de certificación del monitor designado sobre la autenticidad del conjunto del informe final.
7. Descripción de los productos referencia y prueba: denominación común internacional (DCI), o en su defecto, otra denominación genérica internacionalmente reconocida y nombre químico, nombre comercial, composición cuali – cuantitativa del producto de prueba, composición cualitativa del producto de referencia, lote, dosis, vía de administración, reconstitución (si aplica), condiciones de conservación, fecha de vencimiento, laboratorio fabricante, país de origen, número total de dosis de cada producto administradas en el estudio (si aplica).

8. Copia de la carta de aprobación del protocolo por el Comité Ético independiente (si aplica). 9. Resumen de los procedimientos llevados a cabo para la realización del estudio in vitro e in vivo. 10. Criterios de toma de decisión.

11. Resultados del estudio comparativo de perfiles de disolución. 12. Resultados (sólo para estudios in vivo):

12.1. Secuencia y período de la administración por sujeto.

12.2. Datos por sujeto y por producto del estudio.

12.3. Parámetros farmacocinéticos individuales y promedio.

12.4. Curvas individuales, promedio y tablas.

13. Análisis farmacocinético (sólo para estudios in vivo).

14. Análisis estadístico.

15. Conclusiones.

16. Bibliografía.

17. Anexos:

17.1. Informe de la validación del procedimiento analítico.

17.2. Cromatogramas individuales (si aplica).

17.3. Exámenes de laboratorio clínico, valores de referencia y pruebas específicas (si aplica).

17.4. Certificado (s) de análisis del producto de referencia y el producto propuesto que demuestre la equivalencia farmacéutica entre ambos, para ello debe demostrar que éste último:

17.4.1. Contiene el mismo principio activo que el producto de referencia, sin embargo, los excipientes o ingredientes farmacológicamente inactivos pueden variar siempre y cuando éstos no tengan un efecto sobre la seguridad y eficacia del producto.

17.4.2. Es idéntico al producto de referencia en concentración o contenido de principio activo por unidad de dosis, forma farmacéutica y vía de administración.

17.4.3. Cumple con las mismas especificaciones de identidad, concentración, pureza y calidad del producto de referencia.

Artículo 19.—Rige seis meses después de su publicación. (pp.2-7)

Apéndice B. Principios activos que requieren demostrar estudios de bioequivalencia in vivo

Otras de las normas de importancia, tomadas de la Resolución No 555, del 9 de diciembre del 2008, emitidas por el Consejo Técnico de Inscripción de Medicamentos, publicado en La Gaceta N° 246; mencionan algunos de los principios activos que requieren demostrar estudios de bioequivalencia in vivo, complementados con *in vitro* y de los que solo requieren los estudios *in vitro*; estas se explicitan a continuación:

1°—Que mediante Decreto Ejecutivo N° 28466-S del 8 de febrero del 2000, publicado en *La Gaceta* N° 42 del 29 del febrero del 2000, el Poder Ejecutivo emitió el “Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos”.

2°—Que el artículo 30 del citado Reglamento, dispone la publicación en el Diario Oficial *La Gaceta* de la lista de productos farmacéuticos o medicamentos multiorigen que sean considerados por el Consejo Técnico de Inscripciones de Medicamentos como de “riesgo sanitario”.

3°—Que el Decreto Ejecutivo N° 32470-S, del 4 de febrero del 2005, Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos que Requieren Demostrar la Equivalencia Terapéutica, fue publicado en *La Gaceta* N° 149 del 4 de agosto del 2005.

4°—Que el fin del acto administrativo lo constituye la salud de la población, la cual es un bien de interés público tutelado por el Estado, que con fundamento en la Constitución Política y la Ley General de Salud, es el Ministerio de Salud el Órgano Estatal con potestad para regular primordialmente lo que corresponde a la Salud Pública, cuyo cambio de paradigma permite avanzar de la atención de la enfermedad hacia la promoción de la salud, posicionando la salud como valor social, mediante el ejercicio efectivo de la rectoría y el liderazgo institucional.

5°—Que la selección del listado de principios activos, fue elaborada de acuerdo al puntaje obtenido al aplicar los criterios epidemiológicos y clínicos, farmacológicos, físico-químicos y especiales, haciendo énfasis en los criterios farmacoepidemiológicos y los clínicos, puesto que se tomaron en cuenta los criterios reconocidos internacionalmente más importantes, y se mantiene el lineamiento de seleccionar principios activos de mayor riesgo sanitario.

6°—Que en sesión N° 1700 de las ocho horas del 26 de noviembre del 2008, artículo N° 3 el Consejo Técnico de Inscripción de Medicamentos, aprobó en forma unánime la actualización del listado de principios activos de medicamentos multiorigen que deben demostrar bioequivalencia/biodisponibilidad, para que se tramite su publicación. Por tanto,

EL CONSEJO TÉCNICO DE INSCRIPCIÓN DE
MEDICAMENTOS,

RESUELVE:

1°—Actualizar la lista de principios activos contenidos en medicamentos multiorigen que deben cumplir con las pruebas de bioequivalencia/biodisponibilidad publicada en *La Gaceta* N° 6 del 09 de enero del 2008, según lo dispuesto en el Decreto Ejecutivo N° 28466-S del día 8 de febrero del 2000, Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos, publicado en *La Gaceta* N° 42 del 29 del febrero del 2000 y el Decreto Ejecutivo N° 32470-S del 04 de febrero del 2005, Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos que Requieren Demostrar Equivalencia Terapéutica, publicado en *La Gaceta* N° 149 del 4 de agosto del 2005.

SECCIÓN N° 1

Principios Activos Contenidos en Medicamentos Multiorigen que Deben Demostrar su Bioequivalencia por medio de Estudios IN VIVO en Seres Humanos, Complementados con Perfiles de Disolución Comparativos IN VITRO con el Producto de Referencia:

N°	Principio activo (Denominación Común Internacional)
1	Carbamazepina
2	Ciclosporina
3	Nelfinavir mesilato
4	Ácido Valproíco (sales de Valproato)
5	Verapamilo clorhidrato
6	Anastrozol
7	Didanosina
8	Digoxina
9	Fenitoína
10	Lamotrigina
11	Levodopa + carbidopa
12	Levotiroxina
13	Tamoxifeno
14	Warfarina
15	Zidovudina
16	Abacavir
17	Azatioprina
18	Capecitabina
19	Carvedilol
20	Clopidogrel
21	Efavirenz
22	Estavudina

Nº	Principio activo (Denominación Común Internacional)
23	Indinavir
24	Isotretinoína
25	Lamivudina
26	Lopinavir
27	Ácido micofenólico
28	Nevirapina
29	Ritonavir
30	Saquinavir
31	Tacrolimus

SECCIÓN Nº 2

Principios Activos Contenidos en Medicamentos Multiorigen a los que se les exige la Presentación de Perfiles de Disolución Comparativos IN VITRO con el Producto de Referencia:

Nº	Principio activo (Denominación Común Internacional)
1	Amiodarona
2	Atenolol
3	Bicalutamida
4	Bromocriptina
5	Clozapina
6	Fluoxetina
7	Haloperidol
8	Irbersartán
9	Leflunomida
10	Primidona

NOTA: Para algunos de los principios activos existen formas químicas específicas tales como sales o ésteres. En la presente resolución se respeta la Denominación Común Internacional de cada principio activo, y debe entenderse que será a cada forma química del principio activo base, a quien se le aplica el requerimiento señalado en la sección correspondiente de la presente resolución.

2°—Que el presente listado constituye una actualización en la que se incluyen nuevos principios activos priorizados de riesgo sanitario tanto en la sección 1 como en la 2, así como el traslado hacia la sección 1 de los principios activos que estaban en la 2 sección 2 del listado publicado en *La Gaceta* N° 6 del 9 de enero 2008.

3°—De acuerdo a una logística de implementación gradual del requisito de equivalencia terapéutica aquellos productos farmacéuticos multiorigen que requieren renovarse, registrarse o presentar voluntariamente datos durante la vigencia de su registro, y que contienen (solos o en combinación a dosis fija) los principios activos priorizados dispuestos en las secciones 1 y 2 de la presente resolución, se establecen los siguientes plazos para la presentación de los estudios correspondientes:

•Sección 1, N° 1 al 5:

Deben presentar el estudio de perfil de disolución comparativo y el estudio de bioequivalencia, a partir del 19 de diciembre del 2009, según lo establecido en el Decreto N° 34189-S, *La Gaceta* N° 8, del 11 de enero del 2008, y resolución DRC-560-08 publicada en *La Gaceta* N° 118 del 19 de junio del 2008.

•Sección 1, N° 6 al 15:

Son principios activos que pasaron de la Sección 2 hacia la Sección 1, que cuentan con la publicación de su producto de referencia, por lo que deben presentar el estudio de perfil de disolución comparativo a partir del 19 de diciembre del 2008, y el estudio de bioequivalencia a partir del 19 de diciembre del año 2009, según lo establecido en el Decreto N° 34189-S, publicado en *La Gaceta* N° 8, del día 11 de enero del 2008 y resolución DRC-560-08, publicada en *La Gaceta* N° 118 del 19 de junio del 2008.

•Sección 1, N° 16 al 31:

Deben presentar el estudio de perfil de disolución comparativo y el estudio de bioequivalencia a los 12 meses a partir de la publicación del producto de referencia oficial correspondiente.

•Sección 2, N° 1 al 10:

Deben presentar un estudio de perfiles de disolución comparativo a los 6 meses a partir de la publicación del producto de referencia oficial correspondiente. (pp.2-3)

