

ANUARIO CIENTÍFICO

2004

Volumen 2

Suplemento especial del Boletín InfoCEDMED

Año 2

ISSN 1684-1867

CECMED

Director: Dr Jesús Saiz Sánchez
emial: saiz@cecmecmed.sld.cu
Teléfono: (537) 271-8645
Fax: (537) 271-4023

Edición: Vivian Fernández Sánchez
Diseño: Silvia Sentmanat Pina
Composición: Vivian Fernández Sánchez
Impresión: Alexander Blanca

Consejo Editorial

Presidente

Dr.C. Rafael Pérez Cristiá

Director del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba

Vicepresidente

Dra.C. Celeste Aurora Sánchez González

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba

Miembros

Dra. Consuelo García Gea

Instituto de Farmacia "San Pablo", Barcelona, España

Dra. Irene Goncalves Goncalves

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas, Venezuela

Dra. Santa Deybis Orta Hernández

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba

Dra. Loida Oruña Sánchez

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba

Dra. Diadelys Rémirez Figueredo

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba

Dra. Isabel R. C. Rojas Gattorno

Centro Nacional de Biopreparados, Cuba

MSc. Arlene Rodríguez Silva

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Cuba

Dr Jesús Saiz Sánchez

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba

Dra. Miriam Velásquez Navarro

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas, Venezuela

Sumario

EDITORIAL / 5

EL ENSAYO DE DISOLUCIÓN PUEDE SER UNA HERRAMIENTA PARA DETERMINAR INTERCAMBIABILIDAD TERAPÉUTICA / 6

Lic. Graciela Pérez Ramos, Msc. Maydelín Blanco Rodríguez, Dr. Sergio Consuegra Molina

CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE RIESGOS ASOCIADOS AL USO DE MEDICAMENTOS / 7

MSc. Julián Rodríguez Álvarez, MSc. Sandra Álvarez Guerra

MODIFICACIONES DEL REGISTRO, UN RETO REGULADOR. CAMBIOS QUE AFECTAN LA DISOLUCIÓN Y LA BIOEQUIVALENCIA DE LOS MEDICAMENTOS / 12

Dra. Celeste Aurora Sánchez González

EVALUACIÓN Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS EN CUBA / 21

DrC. Celeste Aurora Sánchez González

TENDENCIAS ACTUALES SOBRE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS Y SU IMPACTO EN LA DEMOSTRACIÓN DE INTERCAMBIABILIDAD / 30

Jorge Duconge, Phd Msc., Eduardo M. Fernández Sanchez, Phd

PATENTES DE MEDICAMENTOS INNOVADORES. LIMITANTE PARA EL ACCESO A LOS GENÉRICOS? /39

Dr. Martha María Fors López, DrC. Celeste Sánchez González

Editorial

La sustitución en la práctica médica de productos innovadores por medicamentos genéricos o de fuentes múltiples y de éstos últimos entre sí, es una necesidad sanitaria. La falta de estabilidad en el suministro de un medicamento del mismo fabricante y la constante incorporación de productos conocidos por parte de la industria farmacéutica nacional en cumplimiento de su plan de sustitución de importaciones, son características del panorama farmacéutico cubano. Por esta razón cobran especial importancia las regulaciones relativas a la “Intercambiabilidad terapéutica de los medicamentos genéricos”

En el marco de la Jornada por el XV Aniversario Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), culminada en el mes de abril, fue organizada la I Conferencia Nacional de Reglamentación Farmacéutica, para profundizar y contribuir al perfeccionamiento del desempeño de la actividad reguladora sobre los medicamentos. A tal efecto fueron seleccionados 8 temas, siendo uno de ellos el de Intercambiabilidad, para lo que se desarrolló el I Taller Nacional de “Intercambiabilidad Terapéutica de Medicamentos Multiorigen” (Genéricos)

Para evaluar la temática fue creada una comisión en la que participó activamente un grupo de especialistas, que en reiteradas sesiones de trabajo trataron los aspectos de Políticas y Estrategias, Ensayos in vivo, Ensayos in vitro y Productos de Comparación. En todos los casos se efectuó una revisión del estado del arte actual de la materia, la identificación de necesidades y con este diagnóstico se formularon 25 recomendaciones, analizadas en sesiones plenarias con 50 participantes de 19 instituciones involucradas en la investigación, la fabricación y la regulación de formas farmacéuticas tributarias de este tipo de demostración.

La Comisión estuvo integrada por:

Eduardo Fernández	IFAL	Alejandro Saúl	CIDEM
Jorge Duongé	IFAL	Carlos González	CENATOX
Julián Rodríguez	CENCEC	Graciela Pérez	CECMED
Martha Fors	CENCEC	Deybis Orta	CECMED
Sergio Gil	QUIMEFA	Maritza Mainegra	CECMED
Lídice Ramón	QUIMEFA	Jorge Campistrous	CECMED
Néstor Pérez	CIQ	Celeste Sánchez	CECMED (Coordinadora)

A todos ellos el CECMED y este Comité Editorial agradecen su dedicación y recomendaciones y hacen público el reconocimiento en ocasión de la publicación del segundo volumen del Anuario Científico del 2004, también como suplemento especial del Boletín Infocemed.

Los artículos recopilados y puestos a su disposición en esta edición son representativos del rigor científico que ha caracterizado el trabajo, así como de la permanente búsqueda de soluciones en aras del completamiento normativo y del nivel de implementación requerido, que permitan estructurar un sistema regulador para la demostración de equivalencia terapéutica en los medicamentos de uso en el país, en concordancia con los requerimientos actuales del mercado farmacéutico internacional.

EL ENSAYO DE DISOLUCIÓN PUEDE SER UNA HERRAMIENTA PARA DETERMINAR INTERCAMBIABILIDAD TERAPÉUTICA

Lic. Graciela Pérez Ramos, MSc. Maydelín Blanco Rodríguez, Dr. Sergio Consuegra Molina

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

Las cápsulas y las tabletas representan más del 30 % de los medicamentos que componen el Cuadro Básico de nuestro país, con vistas a facilitar su control de calidad y motivados además por el lugar que han ido alcanzando los ensayos in vitro en estas dos últimas décadas, el CECMED elaboró la regulación: *Requisitos para aplicar, diseñar, y/o aprobar un ensayo de disolución en cápsulas y tabletas de liberación inmediata*, la cual tiene como objetivos.

- Establecer los requisitos que deben tenerse en cuenta en el caso de tabletas y cápsulas de liberación inmediata al diseñar un ensayo de disolución ó de aceptar uno que ya esté diseñado.
- Proporcionar información acerca de los métodos requeridos para comparar los perfiles de disolución.
- Servir de guía a los productores y especialistas involucrados en los procesos de registro sanitario de los medicamentos.
- Establecer que a menos que otra cosa se especifique, para obtener el Registro Sanitario, todos los medicamentos que se presenten en las formas farmacéuticas mencionadas antes requieren de la presentación de un ensayo de disolución.
- Ayudar a determinar los casos excepcionales en los que el ensayo de disolución puede sustituir un estudio de bioequivalencia in vivo y los casos en que puede ser usado para demostrar intercambiabilidad terapéutica.
- Esclarecer los elementos a tener en cuenta para elevar la robustez del ensayo al nivel de conservar su validez aún después de ciertos cambios en el proceso productivo posteriores a la aprobación.

En la misma además, se abordan los casos especiales, donde se incluyen:

1. Los medicamentos que presentan sustancias activas poco solubles en agua (clases 2 y 4).
2. Los medicamentos que se presentan en forma de cápsulas de gelatina duras y blandas y el caso de las tabletas cubiertas de gelatina que disminuyen su perfil de disolución con el tiempo.

También se recogen criterios actualizados sobre como debe tratarse la correlación in vivo in vitro, desde el punto de vista de mejorar significativamente el valor del ensayo de disolución in vitro como herramienta de control de calidad con vistas a predecir el rendimiento in vivo de un medicamento.

Se incluye la Validación y verificación de las especificaciones de disolución como aspecto necesario para tener la certeza de que el mismo es lo suficientemente sensible como para poder garantizar la calidad de los lotes que están siendo estudiados.

Para la elaboración de la citada regulación, se consultaron fuentes científicas de un alto grado de actualización, además de que a partir del 9 de abril del presente año se comenzó oficialmente la circulación externa de la misma en el marco de la I Conferencia de reglamentación farmacéutica y I Taller de regulación sanitaria de diagnósticos, lo cual tiene como objetivo que las partes involucradas tengan la posibilidad de emitir sus criterios y enriquecer la misma con la amplia experiencia que existe actualmente en nuestra industria sobre este tema. Nuestra meta más alta es que esta regulación sirva de herramienta de trabajo a los fabricantes y guía a los evaluadores de medicamentos.

CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE RIESGOS ASOCIADOS AL USO DE MEDICAMENTOS

MSc. Julián Rodríguez Álvarez, MSc. Sandra Álvarez Guerra

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, CENCEC

Resumen

El estudio de los riesgos asociados al uso de medicamentos constituye uno de los principales objetivos en el desarrollo de los nuevos fármacos y una preocupación de todas las partes que intervienen en este proceso, dígase, promotores, industria farmacéutica y Agencias Reguladoras de Medicamentos. Estos estudios se inician desde fases muy tempranas antes de su comercialización con las investigaciones preclínicas, clínicas y se continúan en la fase postcomercial con los estudios de farmacovigilancia.

Por tales motivos el trabajo se enmarcó en realizar una búsqueda bibliográfica referida a aquellos aspectos relacionados con los riesgos generados por el uso de medicamentos. Como resultado se evidenció que los principales criterios vinculados a riesgos son: las reacciones adversas, las interacciones medicamentosas, el margen o ventana terapéutica de los medicamentos y los generados en pacientes con enfermedades crónicas, además de las poblaciones especiales.

Introducción

Dado el escaso control que existía sobre los medicamentos que se comercializaban, los distintos países del mundo se dieron la tarea de implementar mecanismos de control y regulación. Tal es el caso de los EEUU que a principios del siglo 20, en 1938, la Food and Drug Administration (FDA) planteó, que los productores de medicamentos son los responsables de garantizar la seguridad de sus productos¹. No obstante en la década del 60 se produjeron una serie de eventos trágicos, como el caso de la Talidomida, que condujo a la necesidad de incrementar las exigencias que garantizaran la seguridad y eficacia de los medicamentos.

Desde entonces el estudio de los riesgos asociados al uso de los medicamentos constituye un aspecto fundamental para la toma de decisión, al otorgar el registro comercial a los medicamentos, y por tal motivo es una línea prioritaria de trabajo para las Agencias Reguladoras de Medicamentos (ARM) la evaluación de los riesgos causados y el desarrollo de estrategias encaminadas a reducirlos al mínimo².

En Cuba la evaluación del riesgo asociado al uso de medicamentos ha sido una preocupación permanente. A través del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) se ha desarrollado el control de esta actividad, donde desde su creación en 1989 se han generado acciones con el objetivo de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos³.

Por las razones antes expuestas nuestro trabajo tuvo como objetivo: Realizar un estudio de los principales aspectos relacionados con el riesgo generado por el uso de medicamentos.

Metodología

Con vistas a proporcionar un sustento teórico adecuado al tema abordado en este estudio se realizó un análisis exhaustivo de la bibliografía nacional e internacional, haciéndose énfasis en el tema de: Riesgos asociados a medicamentos.

Desarrollo

La evaluación de riesgo constituye uno de los elementos estratégicos en el desarrollo de cualquier producto, puesto que la obtención de toda la información relacionada con la seguridad del producto en investigación es una preocupación constante para todas las partes involucradas en el proceso de investigación y desarrollo de nuevos productos.

Para llevar a cabo un proceso exhaustivo en la evaluación de seguridad de productos en desarrollo se hace indispensable la implementación del concepto gerencia de riesgos. El cual es definido por la FDA⁴ como: el proceso interactivo de la valoración del riesgo y las formas para minimizarlo.

Dicho proceso, está conformado por cuatro partes y recorre el ciclo de vida del medicamento, pues se inicia en la valoración de los riesgos antes de la autorización para la comercialización en la fase de investigación-desarrollo del medicamento y se continúa en la fase postcomercial del mismo basándose en:

- Valoración de los beneficios y riesgos de los medicamentos.
- Desarrollo e implementación de las herramientas que permitan minimizar los riesgos y preservar los beneficios.
- El empleo de herramientas para la evaluación de eficacia.
- La reevaluación del balance riesgo-beneficio y los ajustes, según sea necesario, a las propias herramientas creadas para la minimización de los riesgos para posteriores mejoramientos del balance riesgo-beneficio.

Dada la importancia del proceso, diferentes entidades regulatorias por ejemplo, la FDA, en mayo del presente año, con el objetivo de brindar una orientación metodológica para el desarrollo de esta activi-

dad emitió guías para la industria las cuales se basan en la:

- “Valoración de los riesgos antes del registro comercial del medicamento”.
- “Desarrollo y puesta en marcha de un plan de minimización de los riesgos”.
- “La Buena Práctica de Farmacovigilancia”.

Con estos documentos se brinda una actualización del estado del arte, facilitándole a la industria farmacéutica el diseño de estrategias de desarrollo que garantizan una evaluación de seguridad adecuada^{5,6}.

Factores asociados con la generación de riesgos medicamentosos

Además de las reacciones adversas propias de los medicamentos, existen otros factores que incrementan o producen riesgos durante el uso de medicamentos como son: las interacciones medicamentosas, el margen terapéutico de los medicamentos y los riesgos asociados a patologías existentes, así como los generados en poblaciones especiales.

Reacciones Adversas

La Conferencia Internacional de Armonización (ICH) define como Reacción Adversa: a la reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o trata una enfermedad o para modificar cualquier función biológica. Nótese que esta definición tiene implícita la relación causalidad entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción⁷.

En la actualidad las reacciones adversas producidas por los medicamentos han constituido un problema sanitario importante, basta señalar que el 41% de los pacientes tratados con medicamentos presentan alguna reacción adversa, que entre el 1,5% y el 35% de los pacientes hospitalizados sufren igualmente de reacciones

adversas, que además constituyen entre el 1,1% y el 8,4% de la causa de los ingresos hospitalarios además del 0,32 % de las muertes en hospitales. Si a esto le añadimos los resultados encontrados en un estudio⁸ donde se utilizó un sistema informático para la notificación espontánea de reacciones adversas y se detectó que en el 12% de los pacientes hospitalizados las reacciones adversas alargaron la estancia hospitalaria en 3,5 días, es suficiente la evidencia de la magnitud del problema que se está tratando. A pesar de esto en muchos casos se hace necesario establecer una relación riesgo/beneficio con el uso de determinados medicamentos en patologías determinadas, ejemplo: El cáncer, atendiendo a la carencia de alternativas terapéuticas y la gravedad de la patología.

Lo descrito hasta aquí muestra la necesidad de disponer de una metodología para la clasificación de las Reacciones Adversas (RA), por lo que centraremos la atención en mostrar una clasificación en cuanto a la frecuencia y magnitud de estas.

Atendiendo a la frecuencia de las RA se clasifican en:

- Muy frecuente: cuando se presenta en más del 10% de los pacientes tratados.
- Frecuente: entre 1% y 10% de los pacientes tratados.
- Poco frecuente: entre 1% y 1 por 1.000 de los pacientes tratados.
- Rara: entre 1 por 1.000 y 1 por 10.000)
- Muy rara (<1 por 10.000).

Por otra parte la gravedad de una RA puede expresarse por las repercusiones sobre la actividad cotidiana del paciente o por sus repercusiones clínicas. Desde el punto de vista de la actividad cotidiana, una reacción adversa leve no afecta esta actividad, pero la moderada la altera y la intensa no la permite. En cuanto a su repercusión clínica, se considera grave, toda reacción mortal, que pueda poner en peligro la

vida, que implique una incapacidad o una invalidez, que motive una hospitalización o que motive una prolongación de la hospitalización⁹.

Además de estos aspectos absolutos relacionados con la gravedad de una reacción deben tenerse en consideración, aquellos dados por criterios relativos de gravedad. Como por ejemplo, no es igual una agranulocitosis por un antineoplásico que por un analgésico, ni es igual la somnolencia o inestabilidad producida en un paciente ingresado que en uno que realiza actividades peligrosas o que conduce un vehículo.

Interacciones Medicamentosas

Es necesario en este aspecto definir que, una interacción medicamentosa es cualquier alteración, en el sentido que sea, de la respuesta previsible a la acción de un fármaco, ya sea consecuencia o no de la acción concurrente en el organismo de otra sustancia química no producida por el mismo^{10,11}.

Además hay que destacar que son múltiples los factores que conllevan a una interacción farmacológica, uno de estos es el relacionado con la terapéutica, y dentro de éste se destaca: el entorno clínico, los fármacos con actividad farmacológica múltiple, la amplia prescripción de medicamentos, la automedicación, el incumplimiento terapéutico y el abuso tanto en el uso de los medicamentos como en el empleo del alcohol y del tabaco.

Un ejemplo que recoge algunos de estos aspectos tratados es el caso de los antipiréticos como la aspirina, la cual tiene un amplio espectro de interacciones con la mayoría de los grupos farmacológicos.

Margen terapéutico

El concepto de margen o ventana terapéutica plantea: el cociente entre la concentración máxima efectiva no tóxica y la concentración tóxica mínima y se introduce

10 Consideraciones generales

para expresar la seguridad relativa de las drogas¹².

El resultado de este cociente generalmente se utiliza para tomar medidas de precaución durante el uso de los medicamentos y es un elemento de mucho peso a la hora de establecer criterios de exigencias para la realización de estudios de bioequivalencia, tal es así que, en algunas ARM como es el caso de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina se tiene en cuenta este criterio para dar una clasificación de magnitud del riesgo, donde se plantea como riesgo sanitario alto: la probabilidad de que aparezcan complicaciones de la enfermedad, amenazantes para la vida o la integridad psicofísica de la persona, y/o de reacciones adversas graves cuando la droga no está dentro de la ventana terapéutica¹³.

Siendo así resulta de gran preocupación el uso de medicamentos con un margen terapéutico estrecho (menor de 2 según lo establecido por la ANMAT) puesto que los mismos podrían caer dentro de las concentraciones tóxicas de una manera muy fácil. Un ejemplo claro es la Ciclosporina que tiene un margen terapéutico entre 1 y 2.

Riesgos asociados a patologías existentes, así como los generados en poblaciones especiales

El riesgo vinculado a determinadas patologías recobra su mayor importancia en aquellas enfermedades donde se afectan determinados sistemas que intervienen en los procesos de absorción, distribución y eliminación de los medicamento. En estos casos, como resultados de estas anomalías se producen dosis tóxicas que ocasionan altos riesgos para los pacientes que están siendo tratados. Un ejemplo de esta situación son los pacientes con insuficiencia renal crónica los cuales tienen seriamente

afectado una de las principales vías de eliminación de los medicamentos¹⁴.

Otro elemento a considerar es el relacionado con la utilización de medicamentos en determinadas poblaciones especiales como son las embarazadas, lactantes y los pacientes pediátricos y geriátricos. Esta problemática está dada sobre todo por la carencia de estudios que demuestren la seguridad y eficacia de los medicamentos en estas poblaciones. Por estos motivos en muchos de los casos se categorizan los riesgos de forma que el uso de medicamentos es de manera controlada. Algunos ejemplos demostrativos son: en el embarazo, donde se establecen categorías de riesgo, ejemplo la “clase A”, que son aquellos medicamentos para los cuales existen estudios controlados en mujeres que no han demostrado riesgo en el 1er y 3er trimestre, por consiguiente pueden utilizarse según sea necesario; además el uso de medicamentos en niños cuando la mayoría de estos están registrados para uso en adultos y no se conoce con certeza los posibles riesgos en esta población.

Conclusiones

- La valoración del riesgo constituye uno de los aspectos de mayor importancia durante el ciclo de vida de un medicamento, motivo por el cual se hace necesario desarrollar esfuerzos encaminados a la gerencia de estos.
- Los principales aspectos relacionados con la generación de riesgos medicamentosos son: las reacciones adversas, las interacciones medicamentosas, los medicamentos de estrecho margen terapéutico, las poblaciones especiales, así como, los pacientes que presentan patologías de base.

Referencias Bibliográficas

1. Food and Drug Administration. A brief legislative history of the Food Drug and Cosmetic Act. Washington, US Government Printing Office, 1974.
2. OMS/OPS. Evaluación de medicamentos multifuentes: Énfasis en los medicamentos antirretrovirales. OMS/OPS. Washington, DC. 2002.
3. Rafael PC. et al. Requisitos para las nuevas solicitudes de inscripción, renovación y modificación en el registro de medicamentos de uso humano, 2000.
4. FDA. Guidance for Industry. Premarketing Risk Assessment. U.S. Food Drug Administration. USA. 2004.
5. FDA. Guidance for Industry. Development and Use of Risk Minimization Action Plans. U.S. Food Drug Administration. USA. 2004.
6. FDA. Guidance for Industry. Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment. U.S. Food Drug Administration. USA. 2004.
7. ICH. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A. Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process. 1994.
8. Dormann, H., Muth-Selbach, U., Krebs, S., Criege-Rieck, M., Tegeeder, I., Schneider, H.T., Hahn, E.G., Levy, M., Brune, K., Geisslinger, G.: Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalization: computerized monitoring versus stimulated spontaneous reporting. *Drug Safety* 2000, 22: 161-168. 6.
9. Meyboom, R.H.B., Egberts. Madurga, M., Soucheiron, C.: Buenas prácticas de farmacovigilancia: una propuesta. En: Grupo IFAS (ed.): "Nuevas perspectivas de la fármaco vigilancia en España y en la Unión Europea". Jarpoyo, Madrid, 1998, pp. 113-130.
10. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de especialidades farmacéuticas. Madrid, 1996.
11. Stockley, I.H.: *Drug Interactions*. Ed. Blackwell Scientific Publications, 1991.
12. Goodman Gilman's *Las bases Farmacológicas de la terapéutica*. 9ª. Ed. Interamericana. México, 1996
13. ANMAT. La ANMAT y la Bioequivalencia. Boletín para Profesionales, agosto 2002.
14. Flores, J: *Farmacología humana*. 2ª. Edit. Masson, Barcelona, 1992.

MODIFICACIONES DEL REGISTRO, UN RETO REGULADOR. CAMBIOS QUE AFECTAN LA DISOLUCIÓN Y LA BIOEQUIVALENCIA DE LOS MEDICAMENTOS

Dra. Celeste Aurora Sánchez González

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

Resumen

Se caracterizó la situación reglamentaria nacional sobre modificaciones al registro de medicamentos y en particular para los cambios que afectan la disolución y la bioequivalencia. Se brindaron elementos sobre el estado del arte internacional al respecto y las tendencias de clasificación de los cambios al registro por la Organización Mundial de la Salud, la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos y la Unión Europea.

Se identificó la necesidad de normar las modificaciones en Cuba, unificando las clasificaciones actuales y brindando los detalles de la información a presentar para su solicitud y las características de cada modificación. Fueron caracterizadas las limitaciones actuales conjuntamente con la necesidad de desarrollar una regulación específica para estos cambios, y el cronograma de ejecución para ello que transita por la etapa de circulación del anteproyecto hasta el mes de Agosto.

Se destacó el papel jugado por el Grupo de Intercambiabilidad Terapéutica creado para la I Conferencia de Reglamentación Farmacéutica de abril del presente año en el análisis de la problemática y la propuesta de soluciones.

Se muestran tablas resúmenes para ilustrar la caracterización internacional de las normativas de modificaciones que afectan la disolución y la bioequivalencia en las autoridades reguladoras de Estados Unidos y la Unión Europea.

Introducción

Durante el período de tiempo en el cual es válido el registro de un medicamento, que en nuestro país se extiende a 5 años, o en el de su renovación que le da vigencia por períodos de 5 años más, resulta lógico que el Titular esté interesado en realizar determinadas variaciones en el producto para facilitar y mejorar su fabricación, control,

u optimizar y diversificar su envase. También puede concluir estudios de estabilidad que demuestren que el mismo mantiene sus especificaciones por períodos de tiempo superiores a los aprobados y en general, puede presentarse la necesidad de modificar el registro en aspectos legales/ administrativos, en su rotulado e información, calidad, seguridad y eficacia debido al desarrollo científico técnico, el mejoramiento continuo de los sistemas de calidad, los resultados de la vigilancia post-comercialización, la globalización y otros muy diversos factores.

Se hace necesario entonces disponer de claras metodologías para definir las modificaciones, el nivel de información que debe presentarse en cada caso a la Autoridad Reguladora de Medicamentos Nacional (ARM), la que en Cuba es el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), ya sea para su evaluación y aprobación previa o para su notificación y las formalidades que deben ser cubiertas para este proceso.

Una condición limitante en toda modificación es que el producto registrado debe mantenerse siendo esencialmente el mismo, severos cambios originan un medicamento nuevo, y no resulta una tarea fácil delimitar claramente estas fronteras. En dependencia de la magnitud de la modificación son necesarias más o menos evidencias que respalden la semejanza con el producto anterior a los mismos y al respecto las ARM tienen que jugar el importante

papel de establecer las normativas a seguir tanto por los fabricantes, como sus propios evaluadores, que se enfrentan cotidianamente a estas situaciones. La comparación con el producto antes de realizarse las modificaciones para concluir sobre la intercambiabilidad terapéutica entre ellos puede ser una demostración requerida en determinados casos.

Este trabajo tiene como objetivo caracterizar la reglamentación nacional referida a las modificaciones del registro, en particular a los cambios que afectan la disolución y la bioequivalencia y brindar elementos sobre el estado del arte internacional al respecto, para facilitar con ello la mejor interpretación del entorno normativo a partir del cual se produce la propuesta de regulación nacional de Modificaciones al Registro de Medicamentos.

Estado del Arte

En nuestro trabajo caracterizaremos las tendencias que se siguen para las modificaciones al registro de un medicamento de uso humano en función de la situación en el país y las normativas emitidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) y la Unión Europea como representativos de las principales.

Hemos podido constatar que existen coincidencias en el tratamiento internacional de que las modificaciones, las situaciones que originan los cambios son típicas y las particularidades se basan fundamentalmente en la clasificación, la adopción de un enfoque cuantitativo y/o cualitativo para definir las y en la documentación y estudios que se requieren en consecuencia. Específicamente los cambios que afectan la liberación en las formas sólidas repercu-

ten en la disolución y en los casos extremos pueden afectar la bioequivalencia.

Situación en Cuba

Hasta la fecha en la reglamentación farmacéutica nacional son cuatro los documentos normativos vigentes que se refieren a las modificaciones del registro, siendo en orden cronológico, el Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano¹; los Requisitos para la Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano², el Reglamento para la Aplicación de la Lista Oficial de Precios a los Servicios Técnicos Productivos que presta el CECMED³ y en particular para los productos biológicos la regulación de Cambios al Proceso de Producción de productos Biológicos Registrados. Comparación de productos Biológicos⁴. (A esta última no nos referiremos ya que la disolución ni la bioequivalencia son típicas de los productos biológicos). No obstante, el nivel de definición de las modificaciones para medicamentos es insuficiente y como caso particular, los cambios que afectan la disponibilidad del medicamento en el organismo medida con métodos *in vitro* tales como la disolución o *in vivo* como la bioequivalencia para las formas farmacéuticas sólidas con absorción sistémica son todavía menos abordados en nuestro entorno normativo.

El *Reglamento de Registro de Medicamentos de Uso Humano* -actualizado en el año 2000- definió los tipos de modificaciones en el país como Tipo I y II. Las primeras son las que requieren de la aprobación del CECMED, siendo ellas los cambios en el Nombre del producto; Fabricante; Razón social del Titular de Registro y/o del fabricante; Presentación; Envase primario; Composición; Especificaciones de calidad;

14 Modificaciones del registro

Proceso de producción o en los materiales de partida en productos biológicos y biotecnológicos; Métodos de análisis del principio activo y del producto terminado; Período de validez; Condiciones de almacenamiento; Indicaciones; Vía(s) de administración y Posología. Las de Tipo II no requieren de aprobación antes de su implementación sino solamente de su notificación al CECMED, correspondiendo a modificaciones en el Sistema de loteo y del Diseño de los materiales de envase impresos. El reglamento normó también el de tiempo del proceso de revisión de solicitudes de modificación, que en dependencia de los ciclos del proceso por la información adicional necesaria puede ser de 90, 300 o 450 días.

Por su parte los *Requisitos de Inscripción, Renovación y Modificación del Registro de Medicamentos de Uso Humano* actualizados en el año 2000 establecieron el procedimiento para solicitar una modificación por el Titular del Registro en el marco del período de vigencia concedido e incluyeron un modelo para ello. La documentación requerida se describió de forma muy general como la documentación que avale la modificación según las disposiciones vigentes, sin especificar las evidencias indispensables ni el criterio regulador vigente y se relacionaron otros elementos necesarios para el trámite como la Constancia de pago de la cuota de modificación vigente; Muestras de impresos si procede y para cambio o inclusión de fabricantes la necesidad de presentar adicionalmente Certificados de Cumplimiento de Buenas Prácticas del los nuevos fabricantes en los casos que éstos no se hubieran presentado antes en el CECMED y la cesión parcial o total de derechos del titular a favor de los nuevos fabricantes. Para nueva indicación o un cambio en la vía de administración se solicitó la Información Preclínica y Clínica

relativa, pero también sin detallar. Se estableció la facultad del CECMED de solicitar la información complementaria de considerarlo necesario.

El Reglamento para el Cobro de los Servicios Científico Técnico que brinda el CECMED, emitido en el año 2001, definió la Modificación al Registro como todos los cambios que se realizan a un producto, proceso o entidad registrada o licenciada y que en dependencia de lo reglamentado al respecto, pueden requerir solamente la información al CECMED o la solicitud de un trámite para su aprobación y dejó claro que puede presentar diferentes niveles atendiendo a la complejidad y magnitud que implique. Así definió también dos niveles con tarifas de pago diferenciadas para la Modificación del Registro de Medicamentos y Biológicos. El Nivel I para aquellas del producto, proceso, métodos de ensayo, estudios de estabilidad, empleo de nuevos envases y en general todos los cambios que originan modificaciones en la calidad, seguridad y/o eficacia del producto registrado y las de Nivel II para las Variaciones en el nombre del producto, nombre del los fabricantes o de su Titular, cambios en los impresos, en los materiales de envase secundarios y en general en todos los casos en los que no se modifica la calidad, la seguridad ni la eficacia de los productos registrados.

Resulta evidente la ausencia de exhaustivos lineamientos unificados dirigidos a las modificaciones al registro, por lo que en estos momentos, para dar respuesta a la problemática identificada se encuentra en fase de circulación por el CECMED hasta el mes de agosto, un anteproyecto de regulación de Modificaciones al Registro de Medicamentos el que será discutido en sesión plenaria con los regulados conjuntamente con las observaciones que se le formulen en el mes de septiembre. El resto

del cronograma de trabajo se encuentra listo y en el mismo se prevé contar con esta herramienta a inicios del 2005. El mismo fue confeccionado por la autora sobre la base del diagnóstico que resume el presente trabajo y las tendencias internacionales relevantes que a continuación se caracterizan.

OMS

En realidad los lineamientos de cambios se encuentran insuficientemente desarrollados por esta organización. En su manual para ARM titulado "Autorización de Comercialización de Productos Farmacéuticos con Especial Referencia a los Productos de Fuentes Múltiples (Genéricos)"⁵ se incluye un anexo sobre las variaciones a los aspectos farmacéuticos de los productos registrados que pueden realizarse sin aprobación previa, en el que se detallan las condiciones para 14 situaciones en las cuales considera que se pueden realizar cambios sin aprobación previa. Actualmente la OMS está enfrascada en la circulación de un proyecto de regulación sobre cambios, por lo que todavía no ha emitido lineamientos específicos para el tema ni en particular para disolución y bioequivalencia, los que por su magnitud, obviamente no se encuentran entre los que pueden implementarse sin la aprobación de la ARM.

FDA

Posee esta agencia una tradición normativa de los cambios al registro y disponen de guías para la orientación de industria. Con las reformas producidas en 1997⁶ la clasificación adoptada los reconoce como Mayores, Moderados y Menores y se establecieron los 4 tipos de informes a presentar a la FDA según sea el caso⁷. Así, los cambios mayores requieren de aprobación

antes de implementarse para lo que debe entregarse un "Suplemento de Aprobación Previa" existiendo la posibilidad de que se solicite en determinados casos su Revisión Expedita. Los cambios moderados requieren de la presentación de un "Suplemento de Cambios que están siendo efectuados", el que puede ser en 30 días o no. En el primer caso (30 días) el producto no se puede distribuir si dentro de este plazo la FDA informa al solicitante que se requiere de un Suplemento de Aprobación Previa, en el segundo se puede realizar la distribución del producto, pero la misma debe suspenderse si la FDA desaprueba el cambio. Para los cambios menores la exigencia consiste en la descripción del mismo en un "Informe Anual". A partir de estas Guías para la Industria, -que es formato normativo adoptado- se establece que es obligación del titular evaluar el efecto de un cambio antes de distribuir un producto fabricado con su aplicación de acuerdo con sus especificaciones y la necesidad de realizar ensayos adicionales; evaluar su equivalencia con el producto anterior y los efectos adversos sobre la identidad, fortaleza, calidad o potencia del producto y recomienda que siempre que esta evaluación indique que alguno de ellos haya sido afectado, se presente un "Suplemento de Aprobación Previa" con independencia de la categoría de informe requerida. En esta guía se norman los cambios en los componentes y la composición, proceso de fabricación, especificaciones, sistema cierre contenedor, rotulado, cambios diversos y cambios múltiples relacionados.

Las guías para la industria para formas posológicas orales de liberación inmediata y modificada, que datan de los años 95 y 97 respectivamente^{8,9} y que se identifican como SUPAC de forma abreviada, contemplan los cambios en los componentes y la composición, en los sitios de fabricación,

16 Modificaciones del registro

en el tamaño de los lotes y en la fabricación (equipamiento y proceso) en cuanto a la documentación necesaria sobre ensayos químicos, de fabricación y control para cada nivel y la documentación química, de disolución y bioequivalencia. Los cambios son categorizados en dependencia de su impacto potencial en nivel 1, 2 y 3 con un enfoque que incorpora elementos cuantitativos. Toma en cuenta el margen terapéutico del producto y la solubilidad y permeabilidad de las sustancias.

Sobre el tema resulta también una normativa de importancia la referida a las condiciones bajo las cuales se puede solicitar la exención de estudios de bioequivalencia, basado en la clasificación biofarmacéutica de las sustancias¹⁰.

En la Tabla No. 1 se muestran los cambios que afectan bajo determinadas condiciones en las formas de liberación inmediata a la disolución y/o la bioequivalencia, conforme esta guía (SUPAC-IR).

Para los casos de formas posológicas orales de liberación modificada las condiciones se hacen más complejas ya que se evalúa adicionalmente si el excipiente controla o no la liberación y se incluyen en la disolución diferentes formas de liberación como prolongada y postergada. El número de situaciones en las que se necesitan evidencias adicionales es mayor, por lo que se amplía la tabla anterior sumándose los casos que se pueden observar en la Tabla No. 2.

Unión Europea

Para la Unión Europea las variaciones al registro son clasificadas en 2 grupos, considerando de Tipo I los cambios menores y II, los mayores. A su vez los cambios menores (I) pueden ser A y B, en dependencia de si requieren aprobación previa o no para su aplicación respectivamente. Los

lineamientos vigentes al respecto¹¹ contemplan una amplia descripción del cambio, sus condiciones como método de limitar sus fronteras y entre una y otra, y la documentación necesaria. El enfoque para clasificarlas es cualitativo.

Se destaca esta normativa por relacionar minuciosamente las posibles situaciones en las que se producen variaciones, así como la información para respaldar que el producto sigue siendo el mismo. En la Tabla No. 3 exponemos las situaciones en las que conforme las tendencias europeas se considera que una modificación afecta la disolución y de ellas, las que también involucran la bioequivalencia.

En la Comisión de Intercambiabilidad que sesionó en los meses de enero a abril del presente año con motivo de celebrarse la I Conferencia de Reglamentación Farmacéutica en ocasión de la Jornada por el XV Aniversario del CECMED, se analizó la situación reglamentaria del país al respecto con la participaron más de 50 expertos de 19 instituciones, entre ellas el CECMED, el Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL), el Grupo Empresarial QUIMEFA, el Centro para el Desarrollo de Medicamentos (CIDEM), el Centro Nacional de Toxicología y el (CENATOX) y el Centro Nacional de Ensayos Clínicos (CENCEC) entre otros. Fueron evaluados ampliamente los aspectos a superar sobre esta materia, contemplando todos los aspectos caracterizados en el presente trabajo. Sus discusiones y propuestas han constituido un punto de partida básico para nuestras conclusiones.

Conclusiones

- En la reglamentación nacional no existe una única clasificación de las modificaciones, ya que según el reglamento y los

requisitos de registro son Tipo I y II y en el Reglamento de Tasas Nivel I y II.

- No está descrito con el nivel de detalle requerido la documentación y estudios que deben presentarse para solicitar cada modificación. No están definidos los casos en los que el cambio afecta el comportamiento de la disolución y deben presentarse perfiles comparativos entre la formulación propuesta y la aprobada. No está definida la evaluación del impacto de una modificación que afecte la bioequivalencia, la documentación a presentar y en qué casos y circunstancias podría exonerarse la presentación de resultados in vivo.
- Los actuales criterios de exigencia en el registro de medicamentos en el país no contemplan algunos aspectos de importancia para normar las modificaciones conforme las tendencias internacionales actualizadas. Por este motivo se propuso por el Grupo de Intercambiabilidad Terapéutica en la Conferencia de Reglamentación Farmacéutica el inicio de un proceso de fortalecimiento de las medidas reguladoras encaminadas entre otras, al control de los materiales de partida.
- Falta una reglamentación unificada y específica para las modificaciones al registro en la que se describan todos los posibles cambios, sus características, clasificación y la documentación a presentar en detalle y que tome en consideración las tendencias internacionales vigentes. Esto trae como consecuencia la necesidad de desarrollar y poner en circulación por el CECMED como se acomete en la actualidad una regulación sobre cambios post registro para productos de acción sistémica que implican nuevos estudios in vitro o in vivo (fundamentalmente disolución y/o de bioequivalencia), lo que constituye la solución a la problemática identificada.

Referencias Bibliográficas

1. Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano en la República de Cuba. MINSAP. Resolución No. 169/2000. Ciudad de La Habana, 4 de Octubre del 2000.
2. Requisitos para las Solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano. Resolución No. 168/2000. MINSAP. Ciudad de La Habana, 4 de Octubre del 2000.
3. Reglamento para la aplicación de la Lista Oficial de Precios para los Servicios Científico Técnicos que brinda el CECMED. Resolución No. 9/2001. CECMED. Ciudad de La Habana, 25 de Marzo del 2001.
4. Cambios al Proceso de Producción de Productos Biológicos Registrados. Comparación de Productos Biológicos. Resolución CECMED No. 40 / 2003 que aprueba y pone en vigor la Regulación 33-2003. CECMED: Ciudad de La Habana, 13 de Mayo del 2003.
5. Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (generic) Products. A manual for a Drug Regulatory Authority. Regulatory Support Series, No. 5. WHO. Geneva, 1999.
6. Public Law 105-115. Food and Drug Administration Modernization Act. USA, 1997.
7. Guidance for Industry. Changes to an Approved NDA or ANDA. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). April 2004. CMC. Revision 1. Available in: <http://www.fda.gov>.

18 *Modificaciones del registro*

8. Guidance for Industry. Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Control, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation. (SUPAC-IR). US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 1995. Available in: <http://www.fda.gov>.
9. Guidance for Industry. Modified Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Control, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation. (SUPAC-MR). US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research 1997. Available in: <http://www.fda.gov>.
10. Waivers of in vivo BA and BE studies for IR solid oral dosage forms based on a BCS. FDA Guidance for Industry, Federal Drug and Food Administration. Rockville, MD, 2002. Available in: <http://www.fda.gov>.
11. The rules governing medicinal products in the European Union. Notice to Applicants. Volume 2A. Procedures for marketing authorization. Early Edition. July 1997.

Tabla 1. Cambios que afectan la Disolución y/o Bioequivalencia. FDA. SUPAC-IR

Cambio	Descripción	Afecta Disolución	Afecta Bioequivalencia
En componentes y composición	Nivel 2, incluyen cambios en los excipientes entre un 5 y un 10%	Sí	No
	Nivel 3, cambios en los excipientes mayores del 10%	Sí	Sí
Sitio de fabricación	Nivel 3, a diferentes lugares de fabricación	Sí	No
Tamaño del lote	Nivel 2, más de 10 veces el tamaño del lote piloto	Sí	No
Cambios en la fabricación (Equipamiento)	Nivel 2 diferente diseño y principios de operación	Sí	No
Cambios en la fabricación (Procesos)	Nivel 2 para cambios de tiempos de mezclado y velocidades de operación mayores de los aprobados en el registro	Sí	No
	Nivel 3, para cambios en el tipo de proceso	Sí	Sí

Tabla 2. Cambios adicionales que afectan la Disolución y/o Bioequivalencia. FDA. SUPAC-MR

Cambio	Descripción	Afecta Disolución	Afecta Bioequivalencia
En componentes y composición (excipientes que controlan la liberación)	Nivel 2, especificaciones y cambios en los excipientes entre el 5 y el 10%	Sí	No
	Nivel 3, adición o supresión de excipientes que controlan la liberación cambios en los excipientes en más del 10%	Sí	Sí
Sitio de fabricación	Nivel 2, a un predio contiguo	Sí	No

20 *Modificaciones del registro*

Tabla 3. Cambios al Registro que afectan la Disolución o la Bioequivalencia en la Unión Europea

Cambio	Descripción	Afecta Disolución	Afecta Bioequivalencia
En la especificación del ingrediente farmacéutico activo o material inicial o reactivo empleado en su proceso de manufactura	Para estrechar los límites de la especificación y la adición de un nuevo parámetro de ensayo	Sí	Sí
Sustitución de un excipiente por uno comparable		Sí	Sí
Cambio en la especificación de un excipiente	Para estrechar los límites de la especificación y la adición de un nuevo parámetro de ensayo	Sí	Sí
Síntesis o el recobrado de un excipiente no farmacopeico descrito en el dossier de registro.			
Cambio en la síntesis o el recobrado de un excipiente no farmacopeico descrito en el dossier de registro.		Sí	No
Cambio de la especificación de un IFA o excipiente que no era de la farmacopea (Europea o Nacional) y pasó a formar parte de la misma	Para cumplir con la Farmacopea Europea o con la Nacional de un Estado Miembro de la Unión Europea, o con una actualización de las mismas	Sí	No
Cambio en el peso de la cubierta de las tabletas, o de la concha de las cápsulas	Para productos orales de liberación inmediata, prolongada y gastro-resistentes	Sí	Sí
Cambio en las dimensiones de las tabletas, cápsulas, supositorios o tabletas vaginales	Sin cambios cualitativos o cuantitativos en la composición y la masa media. (*)	Sí	Sí

EVALUACIÓN Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS EN CUBA

DrC. Celeste Aurora Sánchez González

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

Resumen

Se identificó la importancia actual de los medicamentos genéricos para los cuidados de salud a partir de su precio que facilita el acceso, la clasificación con las que se reconocen internacionalmente y las categorías de novedad a las que responden en Cuba. Fueron relacionados los elementos del expediente de registro que deben presentarse de acuerdo con las normativas vigentes en el país y sobre cuya base se realiza la evaluación. Los relativos a la calidad se detallaron en cuanto a su alcance, entre ellos los estudios de estabilidad aplicables, la información y textos para impresos, el cumplimiento de buenas prácticas de fabricación y en particular la demostración de equivalencia terapéutica.

Fueron expuestos también los criterios con los que se realiza la evaluación, la metodología de solicitud, los plazos establecidos para el proceso de inscripción en el registro para los productos genéricos y las cuotas que deben abonarse, ambos en comparación con lo vigente para los nuevos productos.

Se describió la composición de la comisión que en el marco de la Jornada por el XV Aniversario de la creación del CECMED fue creada para analizar y profundizar en el tema de Intercambiabilidad terapéutica de genéricos. Se relacionaron las 23 recomendaciones de esta comisión para el perfeccionamiento y desarrollo de la evaluación de medicamentos genéricos en el país, las que pueden interpretarse en mejor medida a partir del análisis realizado sobre el estado del arte internacional y nacional que previamente se resumió.

Introducción

Los medicamentos genéricos, llamados también de fuentes múltiples o multiorigen¹ cobran mayor importancia en los cuidados de salud a nivel mundial y en los mercados internacionales. La causa para ello es fundamentalmente que pueden constituir alternativas seguras y efectivas en relación con los medicamentos innova-

dores y ayudan tanto a los consumidores como a los gobiernos a reducir los costos de prescripción. En el año 2000 el 44% de las prescripciones dispensadas en Estados Unidos correspondieron a genéricos².

Resulta indiscutible que el precio de los medicamentos determina la posibilidad para su acceso en el mundo. El acceso es uno de los 3 pilares de toda política nacional de medicamentos y es de esencial importancia. Un tercio de la población mundial –sobre todo de los países pobres– todavía no tiene acceso a medicamentos esenciales. Se estima que en países en desarrollo entre el 24 y 65% del costo sanitario total es representado por el gasto en medicamentos; en los países ricos, más del 70% de las preparaciones farmacéuticas cuentan con financiación pública, mientras que en los países en desarrollo los propios pacientes pagan entre el 50% y el 90% de los medicamentos. Esto es particularmente grave para aquellos que viven en pobreza extrema y los pobres. En América Latina el 61% de la población rural vive en la pobreza de acuerdo con informes de la FAO³.

El término de medicamento genérico implica el producto farmacéutico que puede fabricarse y comercializarse libremente, ya que ha expirado la patente u otro derecho de exclusividad de la compañía innovadora que lo desarrolló, se han llamado también copias y medicamentos similares⁴. El nombre del genérico puede ser la Denominación Común Internacional (DCI) de su ingrediente farmacéutico activo⁵ o un nombre de fantasía o marca, y los mismos

no siempre se presentan en la misma forma farmacéutica y/ o fortaleza del producto innovador. Dado que muchos países no han implementado las leyes de patentes y han producido copias a productos con patentes vigentes, la Organización Mundial de la Salud (OMS) se refiere preferentemente a productos farmacéuticos multi-origen o de fuentes múltiples, haciendo alusión solamente a la diversidad de su origen y evitando conflictos de carácter legal.

Más del 80% de los medicamentos de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS cuenta con alternativas genéricas y en el caso de nuestro país, la producción nacional de genéricos supera esta cifra. Sin embargo, los medicamentos genéricos han suscitado importantes controversias; las principales críticas se les han realizado en el marco técnico, calificándolos de obsoletos y de faltos de calidad, con lo que se pone en duda su efectividad y más aún, que puedan sustituir en la práctica clínica al producto innovador, o sea que sean equivalentes e intercambiables terapéuticamente⁶.

El mecanismo adecuado para el aseguramiento de calidad de estos productos y en general para todos los medicamentos, es la regulación farmacéutica y su efectiva implementación por la entidad sanitaria a cargo de su promulgación y puesta en vigor, la Autoridad Reguladora de Medicamentos Nacional (ARM) que en nuestro país es el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CEC-MED).

Este trabajo tiene como objetivo realizar una caracterización de la metodología y las normativas bajo las cuales se conduce en Cuba el registro de medicamentos genéricos y fundamentar las recomendaciones que la Comisión de Intercambiabilidad Terapéutica realizó para su mejoramiento.

Respaldo regulador. Características de las solicitudes de registro de genéricos

En nuestro país, los medicamentos genéricos son clasificados con las categorías de novedad C y D de acuerdo con los Requisitos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano vigentes, la primera para productos de importación y la segunda para los de producción nacional, siendo éstas las últimas categorías y las menos novedosas⁷. Los medicamentos de categoría C son definidos como aquellos con uno o más principios activos que se emplean por primera vez en Cuba, pero son de uso reconocido en el extranjero y los D con uso nacional establecido, elaborado con una nueva formulación y/ o un nuevo fabricante.

Conforme las actuales exigencias, no se dispone de una regulación independiente y específica para el registro de este tipo de productos como sucede en muchos países, los requisitos son generales para las 4 categorías de novedad y se especifica en una tabla la información necesaria en cada caso. Las características de la documentación a presentar en el registro sanitario se ilustra en la Figura No. 1, y consiste en toda la Parte I del expediente o Información Administrativa, la Parte II o Información Químico-Farmacéutica-Biológica y la demostración de intercambiabilidad terapéutica, si procede.

La Información Administrativa se requiere “íntegra del solicitante y conforme los requisitos”, lo que significa que el Solicitante tiene que suministrar todos sus datos generales, los del productor, si fuera diferente y a la información general del producto con muestras de los impresos y de la información del medicamento propuestos, incluyendo la literatura interior (prospecto o inserto) e información para médicos o monografía. Para los productos nacionales

se presentan las propuestas de textos para impresos, confeccionadas conforme las disposiciones vigentes⁸. También es necesaria la presentación de las muestras de todo el material informativo promocional que se desee utilizar en el país.

La Información que avala la calidad del medicamento, llamada Químico Farmacéutica y Biológica, correspondiente a la Parte II del expediente, también tiene que presentarse completamente para el registro de genéricos. Ésta abarca la composición, la formulación, especificaciones de calidad de principios activos, materiales primas auxiliares, producto en proceso, producto terminado y material de envase en contacto directo con el producto (envase primario). Incluye además la descripción del método de producción y envase empleado, estudios de estabilidad que respalden el período de vigencia establecido y que cumplan con lo establecido en las regulaciones aplicables en vigor, materiales de referencia, validación, certificados analíticos y sus características para principios activos, producto en proceso, si procede, producto terminado y sustancias de referencias.

Los estudios de estabilidad aplicables a los productos genéricos se describen en las Regulaciones para Estudios de Estabilidad de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) y de productos farmacéuticos nuevos y conocidos aprobadas por el CECMED en sus Resoluciones 23 y 24 de septiembre del año 2000^{9,10}. En el primer caso se exigen siempre y cuando el IFA se fabrica con un método propio del fabricante y cuando no se ajusta a las especificaciones farmacopeicas. En el segundo caso se aplica en lo que se refiere a productos conocidos y de formas farmacéuticas convencionales. Las particularidades de los estudios de estabilidad para productos genéricos consisten principalmente en la

aceptación de un menor número de lotes en los estudios y de estudios de vida de estante realizados por menores períodos de tiempo, los que pueden amparar plazos de validez de hasta el doble del tiempo estudiado.

Está establecido que para los productos genéricos se presentarán estudios demostrativos de la intercambiabilidad terapéutica con relación al producto de comparación en correspondencia con las normativas vigentes del CECMED al efecto¹¹. La regulación que brinda estas pautas se titula "Requerimientos para la Demostración de Intercambiabilidad Terapéutica para el Registro de Productos Multiorigen"¹², donde se describen los casos en los que se no se requieren estudios por resultar obvia, los que sí deben demostrarla y los estudios in vitro (de disolución) o in vivo (de bioequivalencia, farmacodinámicos o de ensayos clínicos) requeridos para cada caso. En general, la demostración de equivalencia se realiza mediante el ensayo de bioequivalencia, para la cual existe en el país una regulación desde 1999¹³. La comparación con un producto de referencia está definido que se realice con el innovador internacional propuesto por la OMS¹⁴.

Criterios de evaluación

Se aplica para su evaluación el enfoque de la OMS, de que los genéricos deben satisfacer en su registro el conjunto de criterios referidos al cumplimiento por su fabricante de buenas prácticas de fabricación y control de calidad; la información y rotulado; y su equivalencia terapéutica¹⁵. Todos los datos técnicos que la OMS recomienda para la evaluación reguladora forman parte de los requisitos de registro vigentes.

Hasta el presente no se aplican en el país los criterios para sustituir los ensayos in

vivo por estudios in vitro, tal y como sucede en la ARM de Estados Unidos, la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA), a partir de la clasificación biofarmacéutica de los productos tomando en cuenta su solubilidad y permeabilidad¹⁶. No están especificadas tampoco las situaciones bajo las cuales es imprescindible la presentación de estudios de bioequivalencia ni se rechazan solicitudes por no estar incluidos, esto se analiza por el CECMED caso a caso.

En los requisitos de registro está previsto que cuando los medicamentos de la categoría D sufran modificación en los parámetros farmacocinéticos debido a cambios en su forma farmacéutica, excipientes o cualquier otra causa, se deberá presentar toda la información de farmacocinética clínica y los ensayos clínicos que avalen la eficacia de la posología y además si procede, información preclínica.

Los aspectos referidos a la protección de la propiedad intelectual y los acuerdos de la Organización Mundial del Comercio no están presentes en los requisitos para registrar genéricos, a excepción de la marca del producto, por lo que posibles conflictos con el innovador no tienen a este nivel de la regulación una respuesta o solución.

Metodología de solicitud, plazos y cuotas

La metodología para la solicitud del registro de un producto genérico es la misma que la de un nuevo producto y se rige por el Reglamento de Registro Sanitario de Medicamentos vigente¹⁷. Aunque no existe una vía particular o única para este tipo de productos puede decirse que la establecida es la de los genéricos, ya que los mismos constituyen la mayor parte de los productos que se registran y de las solicitudes que se reciben. Así por ejemplo, podemos

ilustrar nuestro planteamiento con las cifras de los medicamentos no biológicos registrados en 4 años (1999-2002), la que fue en total de 370 productos para el 97,6 % de los registrados. Esto explica el por qué en nuestro caso -que puede ser diferente del de otras ARM de otros países- aunque no se disponga de carriles especiales para genéricos, si los mismos fueran a establecerse, corresponderían a otro tipo de productos.

Los plazos para la evaluación son diferentes para los genéricos y los nuevos productos, lo que está respaldado por el reglamento vigente. El período de tiempo que dura una evaluación para los medicamentos de las categorías C y D es de 120 días hábiles, 330 ó 480 en dependencia de si la documentación está completa y satisfactoria con la presentación de la solicitud y/o en dos oportunidades más a las que el Solicitante tiene derecho. El tiempo que dura una evaluación para medicamentos de las categorías A y B es superior, de 150 días hábiles, 360 o 510.

Las cuotas para el registro también se encuentran diferenciadas, siendo de 1 200 pesos para los genéricos nacionales y dólares estadounidenses para los productos de importación, para los genéricos de importación categoría C la cuota de inscripción es de 1 200 dólares estadounidenses, ya que tienen una mayor complejidad. Estas cuotas son inferiores a la de los productos nuevos que es de 1 500 pesos o dólares estadounidenses¹⁸.

Comisión de Intercambiabilidad Terapéutica. Conferencia de Reglamentación Farmacéutica

Con motivo de cumplir el CECMED en el año 2004 15 años de fundado, fueron seleccionados 8 temas de gran importancia e impacto nacional e internacional para

profundizar en el estado del arte actual, analizar los problemas existentes, e identificar los aspectos a superar con propuestas concretas para lograrlo. Entre ellos se escogió el de Intercambiabilidad Terapéutica de Genéricos. Se conformó una comisión presidida por el CECMED e integrada por instituciones a cargo de la investigación-desarrollo-producción y comercialización de medicamentos genéricos y de la docencia universitaria, compuesta por Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM), Centro Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC), Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL), Centro Nacional de Toxicología (CENATOX) a cargo de la ejecución de estudios de bioequivalencia, Centro de Investigaciones Químicas (CIQ), Grupo Empresarial Químico Farmacéutico (QUIMEFA) y Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF). En la misma se analizaron temas relacionados con cuatro aspectos fundamentales:

- Políticas y Estrategias;
- Estudios in vitro;
- Estudios in vivo;
- Productos de comparación o referencia.

Esta comisión, después de varias sesiones de trabajo y de realizar un taller con sede en QUIMEFA y con la participación de representantes de la Organización Panamericana de la Salud, los Laboratorios Farmacéuticos y del resto de las instituciones que la integraban, propuso a la dirección del CECMED y a la sesión final de la Conferencia lo siguiente:

1. Los productos que se encuentran en el mercado y para los cuales no se realizaron las correspondientes demostraciones de intercambiabilidad son por definición no intercambiables y, a menos que otra cosa se determine por intereses sanitarios, no se les exigirá en su renovación que lo demuestren.
2. Definir los criterios para la clasificación de riesgo de los medicamentos para ingresar a los listados de prioridad de demostración de su intercambiabilidad terapéutica. Entre los mismos se propone que sean tomados en consideración los informes de reacciones adversas detectadas.
3. Definir las prioridades de exigencia de estudios de equivalencia terapéutica a productos nacionales y de importación, incluyendo, entre otras las siguientes acciones:
 - Clasificación de los 865 productos del Cuadro Básico de Medicamentos Nacional según su grado de riesgo y definición en consecuencia de la política al respecto con los registros y otras formas de autorización para los nuevos genéricos tributarios de demostración de intercambiabilidad;
 - Dar a conocer por el CECMED oficialmente y considerando términos de tiempo razonables, los productos que se encuentren circulando y que requieran demostrar su intercambiabilidad;
 - Divulgación a la industria nacional y apropiado respaldo legal al listado de medicamentos armonizado con Venezuela para los cuales ambos países solicitarán estudios de bioequivalencia.
4. Inclusión en la reglamentación de medicamentos multiorigen, la presentación de evidencias sobre ausencia de conflicto con los innovadores patentados en el país.
5. Se requieren propuestas y adopción de una política nacional sobre la clasificación biofarmacéutica y las excepciones de estudios de bioequivalencia sobre esta base.
6. Creación de una Comisión Mixta que revise los productos nacionales exis-

26 Evaluación y registro

- tentes en cuanto a factibilidad de clasificación biofarmacéutica para dimensionar la magnitud de los que puedan demostrar su intercambiabilidad terapéutica por esta vía.
7. Identificar al menos con fines de referencia interna, los productos registrados que si tienen demostrada su intercambiabilidad con un innovador reconocido.
 8. Evaluar la perspectiva divulgación de los productos intercambiables por las vías que se consideren adecuadas.
 9. Se recomienda al CECMED definir y hacer pública la política nacional sobre alternativas farmacéuticas y estudios de bioequivalencia.
 10. Definir y publicar el tratamiento regulador para los ensayos de disolución requeridos para formas farmacéuticas diferentes de tabletas y cápsulas, que los requieren.
 11. Se recomienda que en los planes de desarrollo de la industria se tomen en consideración los elementos que implica la demostración de intercambiabilidad de genéricos y otros relacionados que hasta el presente no habían sido de exigencia regular, por ejemplo, incremento del número de ensayos de disolución, necesidad de productos de comparación y patrones de calibración para ensayos de disolución.
 12. Desarrollo de estrategias nacionales que faciliten el reclutamiento de voluntarios sanos para los estudios de bioequivalencia y otros estudios in vivo.
 13. Se propone a la QUIMEFA la creación de un Grupo de Trabajo de apoyo a intercambiabilidad tomando en cuenta la prioridad e importancia de esta temática.
 14. Actualizar la regulación de intercambiabilidad terapéutica vigente en cuanto al listado de productos de referencia para que recoja los nuevos reconocidos por la OMS y aquellos para los cuales no existe el producto de comparación.
 15. Actualizar la Regulación de Bioequivalencia emitida por el CECMED en el año 1998, antes de la de Intercambiabilidad y con más de 5 años a la fecha. Con este taller se inició la circulación de la regulación actualizada.
 16. Desarrollar una regulación sobre estudios de disolución in vitro que permitan la demostración de calidad e intercambiabilidad (cuando proceda) para las formas farmacéuticas sólidas orales de tabletas y cápsulas. En este taller se inició la circulación de la regulación.
 17. Desarrollar y poner en circulación por el CECMED una regulación sobre cambios post registro para productos de acción sistémica que implican nuevos estudios in vitro o in vivo (fundamentalmente disolución y/o de bioequivalencia).
 18. En la medida de las posibilidades debe completarse y armonizarse la regulación de medicamentos vigentes (entre ella los requisitos de registro) en cuanto a los aspectos que interrelacionan con la intercambiabilidad terapéutica (por ejemplo, especificaciones de ingredientes farmacéuticos activos de isomería y formas de cristalización, especificaciones y fuentes de suministro de excipientes, y otras).
 19. Iniciar un proceso de fortalecimiento de las medidas reguladoras encaminadas al control de los materiales de partida por constituir la base y el inicio del control sobre la intercambiabilidad terapéutica de los genéricos.

20. Desarrollar entre el CECMED y el Grupo QUIMEFA seminarios sobre esta temática para fomentar la cultura al respecto y garantizar la continuidad de este intercambio.
 21. Desarrollar cursos nacionales regulares (incluye académicos) en el que se incorporen los elementos científicos y reguladores vigentes para la evaluación de genéricos y la demostración de su intercambiabilidad terapéutica, a los efectos de fomentar la cultura al respecto y preparar a los especialistas involucrados en la investigación-desarrollo y el registro de estos productos.
 22. Divulgar al tema y fomentar la cultura al respecto mediante acciones tales como la preparación al menos de un número especial de los boletines InfoCECMED y CINFA sobre la temática de evaluación de genéricos, demostración de intercambiabilidad terapéutica mediante estudios in vivo e in vitro.
 23. Desarrollar y poner a disposición de los interesados, base de datos especializadas sobre el tema de Intercambiabilidad y equivalencia terapéutica.
2. La base reguladora existente debe actualizarse con elementos tales como nuevos productos de referencia, especificaciones y control de ingredientes farmacéuticos activos, estudios de disolución y modificaciones al registro que hagan necesarias nuevas evidencias de intercambiabilidad.
 3. Son necesarios programas de trabajo conjuntos del CECMED, la industria de genéricos del país y otras instituciones para fortalecer la aplicación, la cultura y la divulgación del respaldo de intercambiabilidad terapéutica necesario para los medicamentos genéricos, los que constituyen la mayoría de los que se registran.

Conclusiones

1. La metodología y las normativas con las que actualmente se realiza la evaluación de los genéricos en el país son susceptibles de mejorar con medidas recomendadas, tales como el establecimiento sobre bases científicas de prioridades sanitarias para la exigencia de la demostración de intercambiabilidad terapéutica y el análisis de la asimilación de alternativas de ensayos in vitro para la sustitución de ensayos in vivo.

Referencias Bibliográficas

1. Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (generic) Products. A manual for a Drug Regulatory Authority. Regulatory Support Series, No. 5. WHO. Geneva, 1999.
2. Buehler G.J. "The process of approving generic drugs". Centre for Drug Evaluation and Research. FDA. United States of America, 2002.
3. Tendencias en el Campo Farmacéutico. Documento para debate. Acción Internacional para la Salud. Oficina de Coordinación AIS LAC. Perú, 2001.
4. T. D Arias. Glosario de Medicamentos. Desarrollo, Evaluación y Uso. OPS, Washington, 1999.
5. International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical Substances. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2002.
6. Genéricos e Intercambiabilidad. Acción Internacional para la Salud. Oficina de Coordinación AIS LAC. Lima, Perú, Marzo 2001.

7. Requisitos para las Solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano. Resolución No. 168/2000. MINSAP. Ciudad de La Habana, 4 de Octubre del 2000.
8. Requerimientos para Textos de Materiales de Envase Impresos e Información en Medicamentos de Uso Humano de Producción Nacional. Regulación No. 14.98. CECMED. Ciudad de La Habana, 1998.
9. Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Nuevos Ingredientes Farmacéuticos Activos. Resolución No. 35/2000 que aprueba y pone en vigor la Regulación No. 24-2000. CECMED. Ciudad de La Habana, 28 de Septiembre del 2000.
10. Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Farmacéuticos nuevos y Conocidos. Resolución No. 34/2000 que aprueba y pone en vigor la Regulación No. 23-2000. CECMED. Ciudad de La Habana, 28 de Septiembre del 2000.
11. C. Sánchez, Respaldo de la reglamentación farmacéutica cubana para la intercambiabilidad terapéutica de los medicamentos genéricos. Revista Cubana de Farmacia. Vol. 38, No. 1, Enero-Abril, 2004.
12. Requerimientos para la Demostración de Intercambiabilidad Terapéutica para el Registro de Productos Multiorigen. Resolución No. 20/2001. CECMED. Ciudad de La Habana, 13 de Junio del 2001.
13. List of Comparator Products. WHO Drug Information. Vol. 13, No. 3, 1999. Pág.: 159-162.
14. Requerimientos para estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia. Regulación No. 18-99 puesta en vigor mediante la Resolución No. 13/99. CECMED. Ciudad de La Habana, 13 de Julio de 1999.
15. WHO. Multisource (generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. WHO Technical Report Series No. 863. Geneva, 1996.
16. Waivers of in vivo BA and BE studies for IR solid oral dosage forms based on a BCS. FDA Guidance for Industry, Federal Drug and Food Administration. Rockville, MD, 2002. Available in: [http:// www.fda.gov](http://www.fda.gov).
17. Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano en la República de Cuba. MINSAP. Resolución No. 169/2000. Ciudad de La Habana, 4 de Octubre del 2000.
18. Reglamento para la aplicación de la Lista Oficial de Precios para los Servicios Científico Técnico que brinda el CECMED. Resolución No. 9/2001. CECMED. Ciudad de La Habana, 25 de Marzo del 2001.

Tabla 1. Requisitos de información a presentar según categoría de novedad del medicamento en Cuba

Categoría	Información Administrativa(I)	Información Quimicofarmacéutica y Biológica (II)	Información Preclínica (III)	Información Clínica (IV)
NUEVOS PRODUCTOS				
A	Integra del solicitante y conforme los Requisitos	Integra del solicitante y conforme los Requisitos	Integra del solicitante y conforme los Requisitos	Integra y conforme los Requisitos. Adicionalmente para productores extranjeros, ensayos clínicos nacionales
B	Integra del solicitante y conforme los Requisitos	Integra del solicitante y conforme los Requisitos	Integra del solicitante y conforme los Requisitos	Integra y conforme los Requisitos, demostrando las ventajas de la asociación con relación al uso individual de los principios activos. Adicionalmente para productores extranjeros, ensayos clínicos nacionales
GENÉRICOS				
C	Integra del solicitante y conforme los Requisitos	Integra del solicitante y conforme los Requisitos	Resúmenes y copias de publicaciones nacionales e internacionales	Resúmenes y copias de publicaciones nacionales e internacionales
D	Integra del solicitante y conforme los Requisitos	Integra del solicitante y conforme los Requisitos	No se requiere	No se requiere

Fuente: Requisitos de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos, 2000.

TENDENCIAS ACTUALES SOBRE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS Y SU IMPACTO EN LA DEMOSTRACIÓN DE INTERCAMBIABILIDAD.

Jorge Duconge, PhD MSc., Eduardo M. Fernández Sanchez, PhD

Instituto de Farmacia y Alimentos

Resumen

Un sistema de clasificación biofarmacéutica ha sido propuesto y está actualmente bajo consideración por autoridades reguladoras en diversas partes del mundo, incluyendo nuestro país, donde el CECMED ha comenzado a promover su interés en establecer una política nacional que marque las pautas de su futura implementación oficial. En el campo concreto de la bioequivalencia existe un enorme potencial para reducir las exigencias regulatorias a la luz de la ciencia vertida por el sistema de clasificación, y el CECMED ha dado sus primeros pasos en este sentido, mediante oportunas recomendaciones en la propuesta de regulación para ensayos de disolución. En base al lógico interés que ha despertado este tema se presentan los aspectos más relevantes de su postulación y las principales aplicaciones del mismo, con énfasis en las regulatorias, así como se ofrece un apropiado marco de actualización del estado del arte en relación con la validación de sus fundamentos científicos.

Introducción

Desde la pasada década las ciencias biofarmacéuticas han sometido a las políticas reguladoras a una verdadera revolución, en la perspectiva de armonización, tanto de sus estándares de evaluación de productos como para el tamizaje de nuevas entidades químicas. En este contexto, los requerimientos regulatorios para establecer un criterio de bioequivalencia han ido evolucionando basados en el enfoque mecanicista ofrecido por el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB), lo que posibilita simplificar y mejorar el proceso de aprobación.

Precisamente, después de intensos debates con Vinod Shah, en Parklawn Building, FDA, Rockville, durante su año sabático, el profesor Gordon Amidon concibió la idea del SCB en un intento de establecer mejores estándares evaluativos para estudios biofarmacéuticos de disolución, de biodisponibilidad (BA) y bioequivalencia (BE), que luego cobró vida cuando tuvo lugar el primer contrato de investigación de la FDA con la Universidad de Michigan (1992); al que siguió uno en 1993 para el grupo de Hans Lennernas en la Universidad de Uppsala, Suecia, sobre estudios de permeabilidad utilizando técnicas alternativas en animales y procedimientos novedosos en humanos [perfusión jejunal mediante método Loc-I-Gut®], que incrementó la base de datos disponible y ofreció nuevas perspectivas en la caracterización de moléculas en términos del SCB; y otro en 1995 en la Universidad de Maryland para la validación del SCB, que incluyó la realización de ensayos de disolución utilizando variables críticas de formulación que permitieran estudiar la incidencia de cambios en el proceso de manufactura sobre la correlación *in vitro-in vivo*, a partir de estudios de BE realizados, para testar la hipótesis del SCB con 6 fármacos representativos de las tres principales clases [1-3].

En nuestra opinión, particularmente en el área de la clasificación de compuestos, resulta en extremo importante tomar partido de un debate abierto sobre las perspec-

tivas globales del avance científico en la disciplina biofarmacéutica, permitiéndonos explorar los caminos de la implementación de tales estándares en la toma de decisión subordinada a las políticas regulatorias actuales. Es en este contexto que nos proponemos abrir una ventana para el continuo intercambio entre las diferentes esferas de acción del profesional farmacéutico con respecto a las nuevas tendencias biofarmacéuticas, en particular sobre el muy útil y revolucionario sistema de clasificación propuesto por Gordon Amidon y colaboradores¹, que nos permita establecer una política nacional de impacto inmediato sobre los lineamientos vigentes en el proceso de aprobación de un producto.

El propósito de esta iniciativa, que felizmente ha tenido su primera prueba de fuego en el marco del taller sobre intercambiabilidad [8-9 Abril 2004, QUIMEFA] promovido por el CECMED como parte de su estrategia de reordenamiento y actualización de políticas reguladoras nacionales para celebrar su XV aniversario, es colaborar con dicha institución en la tarea de ubicarnos en línea con los avances de la tecnología y la ciencia en los últimos años, identificando aquellos cambios que puedan realizarse para agilizar el proceso de desarrollo y aprobación sin sacrificar los requerimientos de calidad del producto aprobado. Este es el desafío en el que estamos inmersos, a partir de este llamado del CECMED, para hacer más factible y expedito su trabajo donde fuese innecesariamente oneroso bajo el enfoque actual. Interesantemente, en el campo concreto de los estudios de bioequivalencia o equivalencia terapéutica para sustentar un reclamo de intercambiabilidad post-cambio en cualquier etapa del ciclo de vida/desarrollo del producto (bien sea el innovador o un multiorigen), que asegure esencialmente

los mismos o similares criterios de eficacia y seguridad entre el producto que se pretende comercializar y la formulación originalmente utilizada en el ensayo clínico de eficacia, se ha encontrado que existe un enorme potencial para reducir sustancialmente el volumen de exigencias del aparato regulador a la luz de la ciencia vertida por el SCB, y para regocijo de todos el CECMED ha dado ya sus primeros pasos en este sentido, mediante oportunas recomendaciones y propuestas concretas como las contempladas en la regulación para ensayos de disolución de tabletas y cápsulas de liberación inmediata, cuyo borrador ha comenzado a circular recientemente.

Consideraciones teóricas

Basándose en relaciones de balance material en el tracto gastrointestinal, se establecen expresiones generales derivadas de la ley fundamental de Fick ($J = P \cdot C$; donde J es el flujo difusional a través de la membrana [$dM/dt \cdot 1/dA$]; P es la permeabilidad efectiva; C concentración luminal del fármaco sobre la membrana intestinal) para caracterizar la velocidad y la magnitud absorbida, asumiendo ausencia de reacciones luminarias relevantes en cada instante de tiempo¹.

- Velocidad absorción = $dM/dt = \iint P \cdot C dA$;

Integral doble sobre toda la superficie intestinal

- Magnitud absorbida = $M_{total} = \iiint P \cdot C dA dt$;

Integral temporal desde 0 hasta 3 horas [tiempo medio tránsito intestinal, T_{res}].

- Fracción de la dosis absorbida ($f_{abs.}$) = $M_{total} / Dosis = Dosis^{-1} \cdot \iiint P \cdot C dA dt$

En estas expresiones derivadas la permeabilidad resulta tiempo-, concentración- y posición-dependiente, por lo que la condi-

ción inicial es determinante y frecuentemente se acepta que su valor es un estimado local promedio.

Notablemente, la traducción directa de estas ecuaciones matemáticas en un lenguaje biofarmacéutico nos conduce a replantearnos el principio clásico de la BE al postularse que: “Sí dos productos que contienen el mismo fármaco, con la misma dosis molar, muestran similares perfiles de disolución in vivo, bajo todas las condiciones luminaras, entonces ellos presentarán los mismos valores temporales de concentraciones a nivel de la superficie intestinal para la absorción (P·C versus tiempo), con lo cual se puede asumir una equivalencia en su velocidad y magnitud de absorción”.

Bajo el principio de BE clásica se ponderan métricas estrictamente empíricas como el AUC y el C máx., por demás sensibles a cambios en el aclaramiento (procesos metabólicos) pero insensibles a modificaciones fundamentales en la formulación y/o proceso manufactura. Sin embargo, el SCB nos propone ver la BE directamente desde el tracto gastrointestinal, enfatizando en la posición de ser capaces de evaluar in vitro, en virtud del mecanismo implicado, en lugar de in vivo pero apenas empíricamente.

Dada la complejidad y variabilidad del tracto gastrointestinal (vaciamiento gástrico, contenido lumen, tránsito, pH, secreciones, etc.), el cual puede ser comparado con un altamente eficiente reactor químico, la pregunta es ¿cómo hacer progresos hacia la deseada simplificación? La respuesta a esta interrogante debe tomar en cuenta los pasos críticos que controlan el proceso de absorción. Para tales propósitos, la primera ley difusional de Fick, aplicada al movimiento del fármaco a través de la membrana intestinal ($J = P \cdot C$), es considerada como el principio funda-

mental de la absorción de un fármaco y centra su atención en las dos principales variables que la controlan: Permeabilidad y Solubilidad (concentración), siendo la concentración local determinada por el ritmo de disolución y las condiciones del medio (contenido luminal), y su límite superior expresado por la solubilidad del fármaco (C_s).

Desde el año 1992, Amidon y colaboradores¹ han desarrollado adecuados modelos no lineales de correlación entre la fracción absorbida o BA [parámetro F] con la permeabilidad intestinal, tanto para humanos [jejuno] como en animales de experimentación [jejuno ratas] y más recientemente con el uso de técnicas in vitro [Caco-2, etc.] e in silico [ClogP, log D-pH, etc.]. Asumiendo por definición que la absorción es delimitada por el proceso de permeación transmembrana (membrana apical en borde cepillo), uno puede esperar que tales correlaciones sean alcanzadas para fármacos altamente solubles en preparados de rápida disolución (ó en soluciones). Gráficamente, presenta forma exponencial simple de tipo hiperbólica dada por la expresión: $F = 1 - e^{-2(P \cdot T_{res}/R)}$, donde, R radio del segmento intestinal [$R \cong 1.75 - 2$ cm]; T_{res} , tiempo tránsito intestinal [3 horas]. A partir de este ploteo, se acepta que un fármaco con permeabilidad jejunal superior al rango de $2 - 4 \cdot 10^{-4}$ cm/s será bien absorbido, con una f_{abs} esperada mayor a 90 - 95%, respectivamente. Sí buscamos un punto de corte para la clasificación y delimitar entre pobremente absorbidos y bien absorbidos es necesario considerar al valor del Metroprolol próximo a $1 \cdot 10^{-4}$ cm/s, con una f_{abs} de hasta un 20%. Numéricamente, la relación entre la permeabilidad y la constante de velocidad de absorción (K_a) es justamente el cociente entre el área superficial de absorción intestinal y el volumen luminal del segmento considera-

do (frecuentemente $L = 10 - 20$ cm). Así, la permeabilidad representa un estimado de la K_a local, por lo que para un valor de $P = 1 \cdot 10^{-4}$ cm/s tendremos una $K_a = 0.36$ horas⁻¹ y un correspondiente $t_{1/2\text{abs}} = 2$ horas que es suficiente para garantizar una adecuada absorción del fármaco en relación con el *Tres* de 3 horas. Esta relación entre P y K_a está cualitativamente en correspondencia con los datos farmacocinéticos disponibles, y permite validar la utilización del valor para el *Metroprolol* como un adecuado punto de referencia.

La otra variable principal considerada por el SCB es la solubilidad (C_s). Según es convencionalmente aceptado, mediante apropiados estudios de determinación de solubilidad de un compuesto, para su fortaleza mayor en humanos, en un volumen ≤ 250 mL para el rango de pH fisiológico entre 1-8 (mayoría fármacos son ácidos o bases débiles con valores de pK_a en el entorno fisiológico), se considera la siguiente clasificación ampliada de solubilidad-pH: Alta solubilidad (AS), aquellos solubles en ≤ 250 mL en todo el rango de pH; Baja solubilidad (BS), aquellos insolubles en ≤ 250 mL para todo el rango de pH ($J_{\text{máx}} = P \cdot C_s$); solubilidad intermedia requerida para incluir aquellos compuestos con una solubilidad pH-dependiente. Para estos propósitos se asumen las siguientes especificaciones de solubilidad: soluble, 10 – 30 partes de solvente por cada parte de soluto [33 – 100 mg/mL]; moderadamente soluble, 30 – 100 partes de solvente por cada parte de soluto [10 – 33 mg/mL]; ligeramente soluble, 100 – 1000 partes de solvente por cada parte de soluto [1 – 10 mg/mL]; prácticamente insoluble, $\geq 10\,000$ partes de solvente por cada parte de soluto [≤ 0.1 mg/mL].

El paradigma solubilidad-permeabilidad propone 4 clases principales en la clasificación¹:

- Clase 1 alta solubilidad (AS)/ alta permeabilidad (AP)
- Clase 2 baja solubilidad (BS)/ alta permeabilidad (AP)
- Clase 3 alta solubilidad (AS)/ baja permeabilidad (BP)
- Clase 4 baja solubilidad (BS)/ baja permeabilidad (BP)

A nivel mundial, con tal vez diferencias poco relevantes de redacción en los documentos regulatorios, la definición de BA sobre la cual se sustentan los ensayos de BE clásica nos conduce a considerar BE aquellos productos cuya similitud en velocidad y magnitud de la absorción (referida al perfil de concentraciones sistémicas) es tal que no han de esperarse cambios clínicamente relevantes en eficacia y seguridad. En este sentido, lo que realmente se supone que sea regulado es la equivalencia de su velocidad y la magnitud de absorción.

Durante años los ensayos in vivo de BE, basados en mediciones PK de BA, han evolucionado como un “criterio dorado” para comparar el desempeño biofarmacéutico relativo de dos o más productos. Actualmente, con el advenimiento del SCB las cosas están cambiando considerablemente. Muchos de estos estudios in vivo pueden ser catalogados como ciertamente redundantes para los propósitos de alcanzar una decisión en base a una solicitud de aprobación (intercambiabilidad), en virtud de los fundamentos que emergen del SCB. Es notable como las pruebas de disolución in vitro han comenzado a proyectarse como alternativas viables para testar BE, en forma de patrones secundarios o subrogados al ensayo in vivo de rutina. En todos estos años fueron muy pocos casos donde se aceptaron estudios in vitro aislados para certificar una BE, pues estos eran vistos primariamente como pruebas eficientes de control de calidad del proceso de manufac-

tura, en la evaluación lote a lote de una consistencia en la fabricación, o meramente en forma de una prueba de farmacopea con especificaciones poco o nada biorrelevantes (medios no fisiológicos, pocas oportunidades de correlación in vitro-in vivo, etc.). Sin embargo, en el contexto del SCB, hemos comenzado a apreciar el valor de este enfoque mecanicista para la absorción y disolución, lo cual ha permitido diseñar metodologías más confiables, biorrelevantes y predictivas con respecto a los sistemas convencionales usados como métodos químicos de control de calidad, y esto precisamente ha estimulado a utilizar el SCB en el texto de diversas normativas regulatorias.

Metodología disolución

Clase 1: Recomendar un estándar de disolución consistente en una determinación experimental (un solo punto de muestreo), siempre que no menos del 85% sea disuelto en los primeros 15-30 minutos del ensayo, en medio ácido pH 1.2, 0.1 N HCL en un volumen de 250 mL, referente al compartimento gástrico en ayuna.

En caso de no alcanzar el 85% ($Q = 80\%$) en este intervalo, entonces se recomienda estudiar el perfil de disolución mediante múltiples determinaciones hasta lograr al menos un 85% disuelto. Esto se debe a que el ritmo de disolución resultará más lento que el ritmo de vaciamiento gástrico convirtiéndose consecuentemente en un proceso relevante para la absorción.

Un ensayo in vitro de disolución con múltiples determinaciones, un solo perfil, debe ser llevado a cabo para al menos 4 – 6 puntos de muestreo por cada ensayo, siendo el último punto aquel correspondiente al instante de tiempo para el cual se consigue 85% ($Q = 80\%$) disuelto. Durante el ensayo se recomienda cambiar progresi-

vamente pH del medio en el entorno de su relevancia fisiológica, mediante adición de los buffer correspondientes. Este ensayo se recomienda realizar utilizando el aparato I USP [100 rpm] o el aparato II USP [50/75 rpm], aunque otros aparatos (ej., aparato III, cilindros reciprocantes, y IV, flujo a través de la celda) pueden ser considerados previa consulta con la autoridad reguladora. En todos los casos se trabaja a una temperatura controlada de 37 ± 0.5 °C.

Clase 2: Un ensayo in vitro de disolución con múltiples determinaciones y múltiples perfiles en diferentes condiciones biorrelevantes del medio de disolución es requerido. Un ensayo in vitro de disolución con múltiples determinaciones debe ser llevado a cabo para al menos 4 – 6 puntos de muestreo por cada ensayo, siendo el último punto aquel correspondiente al instante de tiempo para el cual se consigue 85% ($Q = 80\%$) disuelto. Este ensayo se recomienda realizar utilizando el aparato I USP [100 rpm] o el aparato II USP [50/75 rpm], aunque otros aparatos (ej., aparato III, cilindros reciprocantes, y IV, flujo a través de la celda) pueden ser considerados previa consulta con la autoridad reguladora. El ensayo además debe realizarse en diferentes medios de disolución simulando condiciones cambiantes del TGI, con cambios relevantes de pH.

El primer ensayo debe realizarse en un medio ácido pH 1.2, 0.1 N HCL, en un volumen de 250 mL referente al estómago en ayuna, y debe considerar muestreos a 0.5; 1; 2 horas. El segundo ensayo debe realizarse replicando el ensayo previamente descrito y entonces incorporar un cambio del medio. Este ensayo debe realizarse considerando también los pH 4.5; 6.5 y 7.8, y considerando además el uso de surfactantes en el medio de disolución (ej., hasta un 5% sodio lauril sulfato) cuando

sea requerido para alcanzar el 85% disuelto en un volumen de 900 mL.

En caso de utilizar el ensayo de disolución para control de calidad y uniformidad lote a lote, se recomienda establecer una especificación de dos puntos. Una a los 15 minutos para definir un rango relevante de cantidad disuelta (Q), teniendo en cuenta el esperado patrón de liberación inmediata, y la otra a un tiempo suficiente para asegurar al menos 85% disuelto o hasta alcanzar la zona plateau del perfil de acumulación. En todos los casos se trabaja a una temperatura controlada de 37 ± 0.5 °C.

Clase 3: Igual que los Clase 1, seleccionar los medios de disolución descritos por farmacopea y compendios oficiales, en ≤ 900 mL medio. En esta clase es posible justificar una prolongación del tiempo para alcanzar 85% disuelto (Q = 80%) en ≤ 60 minutos, teniendo en cuenta que la absorción estará limitada in vivo por la baja permeabilidad del compuesto, en aquellos casos para los cuales un ritmo más rápido de disolución es esperado.

Clase 4: Igual que los Clase 2, sobre la base de un análisis caso a caso.

La disolución es generalmente un prerrequisito para la absorción y la respuesta clínica del fármaco presente en los productos sólidos orales de pretendida acción sistémica. En este sentido, una correcta analogía entre la prueba in vitro de disolución y el proceso in vivo resultará esencial para predecir la absorción mediante robustos ensayos in vitro de metodología biorrelevante (condiciones del medio, pH, hidrodinámica, etc.).

Conceptualmente, dos ejemplos son ilustrativos. El primero corresponde a un fármaco con alta solubilidad y permeabilidad [clase 1], en una formulación sólida oral de liberación inmediata. Con respecto a la disolución, un fármaco con alta solubilidad podría mostrar un perfil de disolución

donde el porcentaje remanente a disolverse se hace cada vez menor muy rápido. Mientras, por su alta permeabilidad es probable que la absorción sea completa y el C_{\max} para el producto sea observado dentro de los primeros 30 minutos post administración. Tomando un valor de referencia entre 15-20 minutos para el tiempo medio de vaciamiento gástrico, uno piensa en un producto con una permeabilidad y una solubilidad que muestran una difusión y un perfil de disolución que luce como el descrito y entonces no es difícil considerar una especificación de 85% disuelto en 15 minutos en medio gástrico [pH 1.2] para fármacos clase 1. En este ejemplo, uno puede suponer que ni la disolución ni la permeabilidad (difusión) son pasos velocidad-limitante de la absorción; con una rápida disolución (≤ 15 minutos) el vaciamiento gástrico frecuentemente es el paso limitante. Es esta la causa de la pobre o limitada correlación in vitro-in vivo esperada en tales circunstancias.

El segundo ejemplo es más interesante, y se corresponde a la denominada situación clase 2, donde la solubilidad del fármaco es más bien baja, pero la permeabilidad se mantiene alta. Si tomamos en cuenta el tiempo de residencia gástrica del producto, entonces en este caso la cantidad de fármaco que alcanzaría disolverse podría ser menor al 20-40%, aún cuando su permeabilidad sugiera un rápido perfil de difusión similar al caso anterior. Por tanto, como resulta probable que el ritmo de disolución in vivo de este producto sea más lento que el vaciamiento gástrico, se requieren condiciones más rigurosas en el diseño del ensayo disolución in vitro para mimetizar condiciones in vivo. Para este tipo de producto, se recomiendan perfiles múltiples en múltiples medios de disolución sobre el rango de pH entre 1.2 y 7.5. Estas especificaciones más estrictas tienen en

cuenta el riesgo de bioinequivalencia basado en un estándar de disolución y también toma en consideración el tiempo de tránsito intestinal y la absorción sitio-específica encontrada en este tipo de fármacos con baja solubilidad. Generalmente, en estos casos es factible encontrar correlación in vitro-in vivo siempre que la metodología in vitro mimetice al proceso in vivo y cuando la dosis no sea demasiado alta (requisito de insaturación).

El papel del SCB en el ámbito regulatorio es muy abarcador. La tabla 1 muestra resumidamente las 4 clases del SCB y los principales parámetros de interpretación, incluyendo el potencial para una correlación in vitro-in vivo y las especificaciones de disolución de significado fisiológico. De esta manera, los revisores pueden ahora referirse al SCB para establecer comprensivamente qué preguntas de rigor necesitan realizar en el proceso de aprobación de una solicitud y qué estándares son requeridos.

Este relevante sistema de clasificación es un resultado de investigaciones básicas sobre el mecanismo implicado en la absorción del fármaco, que nos conduce de vuelta a la interfase entre la química-física y la biología. Aunque la absorción ha sido estudiada ampliamente, los modelos predictivos como la teoría reparto-pH han sido de limitado valor debido a las muchas complejidades de los diversos eventos fisicoquímicos y/o fisiológicos a nivel intestinal.

El SCB descansa en pruebas de disolución in vitro, y por ende establece ciertos estándares de disolución que pueden ser utilizados como base para la solicitud de bio-exoneraciones de estudios in vivo de BA/BE. En este punto, es muy importante traer a este análisis el concepto de bio-exoneración que incluyen varias agencias reguladoras entre sus prerrogativas. Por

ejemplo, la FDA en su Code Federal Regulation 21. 320.33 considera la posibilidad de solicitud de exoneración de un estudio in vivo BE en situaciones donde resultará obvio la equivalencia entre los productos. Este instrumento de flexibilización está también presente en la normativa cubana vigente y su versión en proceso de actualización por el CECMED. Precisamente, la utilización de esta definición para el caso de soluciones orales resulta muy factible en el caso de compuestos clase 1 de alta solubilidad, alta permeabilidad (y aún en aquellos clase 3 con alta solubilidad y baja permeabilidad) en formulaciones de liberación inmediata (IR), toda vez que podemos asumir una disolución ocurriendo tan rápido para estos productos que, en la práctica estaremos comparando soluciones orales para los propósitos de una BE, por lo que se pueden simplificar las exigencias y recomendar utilizar una prueba de disolución in vitro² que sirva para confirmar lo anteriormente asumido (razonablemente aceptado es el criterio de $\geq 85\%$ en ≤ 30 minutos en ≤ 900 mL medio con aparato USP I [100 rpm] o USP II [50 rpm], y de 85% en ≤ 15 minutos, 250 mL, para aquellos de muy rápida disolución³).

En esencia, estas recomendaciones han sido ya recogidas desde 1995 en la normativa para SUPAC-IR de la FDA. En la actualidad, un estudio multicentro y multinacional de clasificación preliminar de los 123 medicamentos orales de liberación inmediata, referidos en la lista de medicamentos esenciales de la OMS⁴, ha concluido que aproximadamente un 55% de estos son clasificados como clase 1 o 3 por el SCB, y consecuentemente son candidatos a este tipo de reclamo de bio-exoneración basado en pruebas de disolución in vitro de un simple punto⁵. Incluso, el potencial elegible se eleva hasta el 67% (82 produc-

tos IR) al considerar algunos compuestos de alta solubilidad que no han sido clasificados según su permeabilidad.

Para concluir, la principal ventaja del SCB es que nos permite identificar las variables que controlan la absorción de un fármaco haciendo posible racionalizar las regulaciones para su aprobación, además de que es obvio su rol en mejorar el proceso de selección de adecuados candidatos para formulación, en la etapa de desarrollo, cuando la absorción oral es un paso crítico.

Referencias Bibliográficas

1. Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo BA. *Pharm. Res.* 1995; 12: 413-420.
2. Yu LX, Amidon GL, Polli JE, Zhao H, Metha MU, Conner DL, Shah VP, Lesko LJ, Chen ML, Lee VH, Hussain AS. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for bio-waiver extensions. *Pharm. Res.* 2002; 19: 921-925.
3. Waivers of in vivo BA and BE studies for IR solid oral dosage forms based on a BCS. FDA Guidance for Industry, Federal Drug and Food Administration. Rockville, MD, 2002.
4. WHO List of Essential Drugs, 12th. ed., revisado marzo 2004, <http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/eml2002core.pdf>
5. Kasim NA, Whitehouse M, Ramachandran CH, Bermejo M, Lennernas H, Hussain AS, Junginger HE, Stavchansky SA, Midha KK, Shah VP, Amidon GL. Molecular properties of WHO essential drug and provisional biopharmaceutical classification. *Molecular Pharmaceutics.* 2004; 1(1): 85-96.

Tabla 1. Papel del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico en el análisis del proceso de aprobación de un producto sólido oral de liberación inmediata.

Clases SCB	Clase 1 AS/AP	Clase 2 BS/AP	Clase 3 AS/BP	Clase 4 BS/BP
Control Absorción	VG	Disolución	Difusión (Permeabilidad membrana)	Caso a Caso
Potencial CIVIV	Bajo o limitado, posible CIVIV si disolución es más lenta que VG	Alto, excepto dosis elevada	Bajo o limitado	Caso a Caso
Medio disolución Estándar disolución	0.1 N HCL, pH 1.2 Simple punto	Buffers pH 3.5-6.8 Múltiples perfiles	Farmacopeas Simple perfil	Caso a Caso Caso a Caso

CIVIV, correlación in vivo-in vitro; VG, vaciamiento gástrico; AS, alta solubilidad; AP, alta permeabilidad; BS, baja solubilidad; BP, baja permeabilidad.

PATENTES DE MEDICAMENTOS INNOVADORES. LIMITANTE PARA EL ACCESO A LOS GENÉRICOS?

Dra. Martha María Fors López¹, DrC. Celeste Sánchez González²

¹ Centro Coordinador de Ensayos Clínicos

² Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

Resumen

Se realizó una caracterización del entorno internacional y nacional sobre protección de la propiedad intelectual vigente, en su relación con la fabricación de medicamentos genéricos y los esfuerzos actuales para evitar que estos derechos impidan el acceso a los medicamentos para todos. Se abordó la posición de las Autoridades Reguladoras de Medicamentos en la aprobación sanitaria para la comercialización de los productos farmacéuticos y su vinculación con las patentes y derechos de exclusividad.

Fueron planteadas posibles transformaciones del sistema legal y sanitario cubano en este sentido y se formularon recomendaciones para incluir en los requisitos de la regulación farmacéutica del país sobre el registro y la autorización de ensayos clínicos y la evaluación de medicamentos, con elementos específicos que garanticen el respeto a la propiedad intelectual por una parte, y por la otra que contribuyan a la oportuna puesta en el mercado de los medicamentos genéricos.

Introducción

El mercado mundial de genéricos se encuentra fundamentalmente en manos de países altamente desarrollados como son Estados Unidos de América, algunos países de Europa entre los cuales se destaca Alemania y en el continente asiático, Japón como país líder, los cuales controlan alrededor del 60 % del mismo. Se estima que el mercado mundial, para este grupo de productos, oscila entre \$19 y \$22 billones de dólares estadounidenses y que crece aproximadamente como promedio entre un 11 y 12 % cada año¹.

Se puede considerar que los medicamentos genéricos o de fuentes múltiples como

también han sido llamados² cuestan en promedio 40% menos que los de marca, y que en algunos casos la diferencia puede alcanzar hasta un 72%.

El interés en el crecimiento de este mercado continúa por parte de la industria farmacéutica motivado por políticas favorables, reformas reguladoras importantes y por el número creciente de productos que han perdido la protección a partir de expiración de sus patentes, lo que ha traído por consecuencia que su papel se encuentre en franco ascenso.

Todo producto farmacéutico o biotecnológico como especialidad farmacéutica está sujeto a su protección mediante patente, incluso su proceso de producción, indicaciones y muchos otros aspectos. Esta patente protege a sus dueños de que un tercero pueda producir y comercializar el producto patentado. Se supone que cuando las patentes expiran, las compañías productoras de las copias no tengan que invertir en todo el proceso de investigación y que entonces estos productos se puedan encontrar a precios mucho más asequibles. A pesar de que la idea de que los precios de los productos genéricos son más bajos es generalizada, se ha comprobado que su precio está aumentando casi dos veces más rápido que el precio los productos farmacéuticos originales. Existen varios motivos para esta tendencia y una de las razones fundamentales, es que son pocas las compañías que se dedican a la producción de este tipo de producto y por ello la compe-

tencia nos es muy grande, y la otra es el precedente creado debido al período de tiempo en que las compañías productoras tienen la exclusividad del mercado y donde los medicamentos son vendidos a precios bastante altos.

Recientemente la Organización Mundial del Comercio (OMC), ha estandarizado que las patentes otorgadas a los productos medicamentosos tengan una vigencia de 20 años, sin embargo muchos países permiten la copia de productos aun bajo patente en caso de situaciones excepcionales como son las emergencias públicas y otras razones justificadas después de una previa negociación con el titular de la patente.

El esfuerzo realizado por la OMC abarca el establecimiento de acuerdos internacionales como los acuerdos de Comercio Relacionados con la Propiedad Intelectual "Trade-Related Intellectual Property" (TRIPS) y los acuerdos de los Aspectos de los Derechos sobre la Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC) los cuales tratan de dar a los gobiernos la flexibilidad y el equilibrio necesarios para ajustar la protección otorgada y también que alcancen sus objetivos sociales, pudiendo permitir excepciones limitadas de los derechos de patente o denegar la patentabilidad en casos justificados³.

Más recientemente la Declaración de Doha relativa a los acuerdos sobre los ADPIC y la Salud Pública⁴ adoptada en noviembre de 2001 reconoció los problemas sanitarios que afligen a muchos países en desarrollo y menos adelantados y reconoció que la propiedad intelectual es importante para el desarrollo de nuevos medicamentos, así como las preocupaciones con respecto a los precios, por lo que convino que estos acuerdos no impiden ni deberán impedir que los miembros adopten medidas para proteger la salud pública, por lo que deberán ser interpretados y aplicados

de manera que la protejan y promuevan el acceso de los medicamentos para todos, haciendo uso de sus flexibilidades como son la concesión de licencias obligatorias.

La organización de Acción Internacional de Salud (HAI), en su análisis sobre el tema ha pedido a la OMS incrementar su capacidad para ayudar a los Estados Miembros a implementar los acuerdos TRIPS con la más alta protección para la salud pública, asistiendo a los países en el uso de las herramientas que para ello incluyen.

La mayoría de los países pobres presentan un cuadro de salud precario y no pueden adquirir medicamentos novedosos debido a los altos precios de mercado lo que les imposibilita su compra. Se ha comprobado que 11 millones de personas mueren cada año por enfermedades que son prevenibles o curables con los medicamentos ya disponibles que pudieran ser copiados.

Ante este cuadro, y ajustándonos a los acuerdos internacionales vigentes resulta de gran importancia conocer cuáles son las opciones de las que disponen los Estados para adquirir un producto de una fuente diferente de la patentada o fabricarlo nacionalmente en beneficio para su acceso por la ciudadanía. Las alternativas pueden resumirse en:

Permitir importaciones paralelas aplicando el principio del agotamiento internacional, y

Conceder una Licencia Obligatoria en el país importador para importar o fabricar el producto protegido cuando existan motivos para ello como los siguientes:

- Ausencia de explotación o imposibilidad de explotación en condiciones razonables;
- Interés público;
- Emergencia nacional o emergencia sanitaria;

- No obtención de la licencia en condiciones razonables

En caso específico de los medicamentos, las patentes protegen a sus dueños de que terceros puedan comercializar productos iguales pero no les confieren seguridad, eficacia y calidad por lo que en todos los casos para entrar al mercado habría que documentar ante las autoridades reguladoras de medicamentos (ARM) estos aspectos a través de estudios *in vitro* y *in vivo*, y recibir la aprobación sanitaria correspondiente mediante el registro o autorización de comercialización.

Posición de las Autoridades Reguladoras de Medicamentos

El registro de medicamentos, como forma de autorización para colocar un producto farmacéutico en el mercado tiene que considerar en su evaluación aspectos involucrados en su patente. Pueden existir por ejemplo, declaraciones del rotulado que pueden estar protegidas por patentes o derechos de exclusividad del producto.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) y su Centro para la Evaluación de Medicamentos (CDER) en su Oficina de Medicamentos Genéricos poseen un sistema de aprobación tentativa para los medicamentos cuyos innovadores poseen su patente próxima a vencer, de forma tal que cuando la misma vence, el genérico comienza a comercializarse de inmediato y no tiene que esperar por el proceso de evaluación. A tales efectos publica con regularidad la lista de medicamentos protegidos por patente y la fecha en la que la misma vence⁵.

Situación en Cuba

En el marco del XV Aniversario de la fundación del Centro Para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), y por la Comisión de Trabajo a cargo de profundizar en las demostraciones de intercambiabilidad terapéutica de los productos de fuentes múltiples, se comenzó un estudio sobre la situación de Marco legal y Metodológico de respaldo para la comercialización de un producto copia cuando el producto innovador está amparado por patentes vigentes en el país, la cual se caracteriza a continuación

La industria farmacéutica cubana, es una industria tradicionalmente productora de genéricos, aunque a partir de los años 90 ha puesto de manifiesto un incremento del desarrollo de la Industria Biológica y Biotecnológica con la producción de productos novedosos y ha acometido un importante programa de sustitución de importaciones motivado fundamentalmente por el recrudescimiento del bloqueo impuesto por el gobierno norteamericano. Todo esto hace que los acuerdos de la OMC sean de aplicación en nuestra producción nacional. Desde mayo de 1983 el Consejo de Estado de la República de Cuba aprobó el Decreto Ley No. 68 de "Invenciones, Descubrimientos científicos. Modelos industriales, Marcas y Denominaciones de origen," el cual es el documento legal sobre los derechos y las modalidades en que el mismo se adquiere mediante el registro en la Oficina Nacional de la Propiedad Industrial (OC-PI), institución que rige esta actividad en nuestro país⁶.

El análisis de este Decreto Ley permite definir la conducta a seguir por parte de los productores de genéricos para poder realizar copias sin infringir daños a terceros. La lógica metodología para desarrollar

en el país un producto que ya existe en el mundo es la de solicitar la realización de una búsqueda por parte de los especialistas de la OCPI para detectar si se producirían infracciones de derecho de titulares de productos y/o procedimientos en Cuba, conociendo si existe en nuestro país una solicitud de registro de patente o una patente otorgada que ampare el producto que nos ocupa y en que estado se encuentra en caso positivo.

Si no está solicitada ni otorgada la investigación no posee obstáculos y procede sin inconvenientes y el camino a seguir es entonces su protección. Si el producto está patentado o se ha presentado una solicitud deberá estudiarse la protección que presenta para conocer si existen interferencias y de ser ciertas las mismas solamente podrá continuarse en caso de ajustarse a los requerimientos para las licencias obligatorias antes descritos. Idénticas consideraciones aplican para la importación de productos copias.

Tanto el Decreto Ley antes mencionado como los artículos que aparecen en los acuerdos ADPIC permiten el uso de licencias obligatorias, para producir y comercializar un producto patentado sin el consentimiento del titular de la patente y es derecho del Director de la OCPI otorgarla después de analizar caso a caso la posibilidad de este otorgamiento teniendo en cuenta que se cumplan ciertas condiciones con el fin de proteger los derechos legítimos del titular. Solo es permitido solicitar una licencia obligatoria después de intentar obtener sin éxito una licencia voluntaria por parte su Titular.

A la fecha (septiembre de 2004), se encuentra en desarrollo un Proyecto de Decreto Ley "De las Invenciones, Dibujos y Modelos Industriales" para establecer las pautas esenciales de un sistema de patentes que, sin dejar de atemperarse a los están-

dares mínimos de las normas internacionales en materia de propiedad intelectual, se oriente a reducir en lo posible la privatización del conocimiento a favor del interés de las políticas públicas, lo que se traduce en el aprovechamiento de los avances de la ciencia y la tecnología por toda la sociedad y para superar las omisiones y ambigüedades de la legislación vigente.

Éste será un instrumento jurídico de gran actualidad y un potencial colaborador en el desarrollo económico, científico y tecnológico en nuestro país, así como una eficaz herramienta para la defensa de los derechos de nuestros inventores frente a la poderosa influencia de las transnacionales en su intento de hacer valer sus derechos en nuestro país, la que deberá entrar en vigor a inicios del 2005.

Bajo las regulaciones existentes, para el registro sanitario, los productores de genéricos no requieren repetir los ensayos clínicos ya realizados por el fabricante original o realizar investigaciones sobre los ingredientes que ya han sido aprobados y demostrada su seguridad y eficacia, sin embargo, se tiene que probar que el producto es bioequivalente o intercambiable terapéuticamente con relación al producto innovador, para lo cual se deben realizar estudios que permitan esta demostración que en nuestro medio están bien regulados. Como ya hemos mencionado, la patente no es limitante para realizar un ensayo clínico debido a que la protección aplica para la comercialización, pero si el fin previsto es colocar el producto en el mercado y esto se impide por la infracción de la patente concedida y vigente o solicitada, es cuestionable que esto debe reconsiderarse. El registro sanitario de medicamentos en Cuba otorgado por la ARM del país, el CECMED, no contempla hasta la fecha, ninguna disposición con relación a las patentes, siendo ésta una situación que a

criterio del Grupo de Trabajo, requiere modificarse, por lo que a partir de estas consideraciones las autoras formularon un grupo de recomendaciones aprobadas por la Comisión de Trabajo de Intercambiabilidad Terapéutica de Genéricos que permiten a los productores de genéricos nacionales que planifiquen realizar copias de productos aun con patentes vigentes, así como conocer las posibilidades que existen para producir sus productos con la metodología adecuada y amparados de forma legal y también un nuevo orden para los productos de importación. Esto constituye una contribución al acceso de medicamentos genéricos para todos.

Recomendaciones

- 1.- Que se incluya en los requisitos para realizar ensayos clínicos la declaración del estado de la patente del producto innovador en Cuba. En caso de existir esto no limitaría la aprobación del ensayo, pero dejaría claramente expuesta la situación y constituiría un alerta para el futuro registro y comercialización.
- 2.- Que se incluya entre los requisitos para otorgar el registro sanitario de un medicamento copia la constancia de ausencia de conflicto en cuanto a patentes con el producto innovador, mediante la presentación de documentos oficiales tales como:
 - Resultados de la búsqueda en la OCPI;
 - Licencia para la explotación la invención, otorgada por el dueño de la patente;
 - Licencia obligatoria para la explotación de la invención, otorgada por el Director de la OCPI a instancia de terceros, si es de importancia para la economía nacional.
- 3.- Que en el Ministerio de Salud Pública, (MINSAP) como el tercero por excelencia, se desarrollen procedimientos para permitir que la adquisición de Licencias Obliga-

torias para la explotación de invenciones, otorgada por el Director de la OCPI, tramite por mecanismos definidos.

4. Que para los casos en los que la búsqueda de patentes en Cuba haya sido positiva y no se haya podido obtener una licencia de explotación de la invención otorgada por el innovador, ni el MINSAP haya intercedido ante la OCPI para que se expida una Licencia obligatoria para la explotación de la invención, se estudie la posibilidad de desarrollar en el CECMED un carril especial de evaluación y aprobación del registro sanitario sin derecho a la comercialización, que permita la rápida puesta en el mercado del medicamento copia, una vez que la patente del innovador expire.

Referencias Bibliográficas

1. Hainews. Number 117, April-June 2001.
<http://www.haiweb.news/news.html>
2. Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (generic) Products. A manual for a Drug Regulatory Authority. Regulatory Support Series, No. 5. WHO. Geneva, 1999
3. Torpe P. Study on the Implementation of the TRIPS Agreement by Developing Countries. Estudio preparado por la Comisión de Derechos de la Propiedad Intelectual del Reino Unido. 2002.
4. Repercusión de la declaración de Doha relativa al acuerdo sobre las ADPIC y la Salud Pública. Serie "Economía de la Salud y Medicamentos". No. 12. Organización Mundial de la Salud. Departamento de Medicamentos Esenciales y política Farmacéutica. Carlos M Correa. 2002.

44 Patentes de medicamentos

5. Gary J. Beuhler, R.Ph Director. "The FDA Process for Approving Generic Drugs. Blue cross Blue Shield of Michigan. Continuing Medical Pharmacy. Education Program. CDER.FDA. October 29, 2002.
6. Decreto Ley No. 68. Gaceta Oficial de la República de Cuba. 14 de Mayo de 1983.