

# Medicamentos Genéricos

## Generic Medicines

Prof. Dr. Iván Saavedra S.<sup>1</sup>  
Srta. Adiel Saldaña V.<sup>2</sup>  
Sr. Cristián Ruminot L.<sup>3</sup>

### Resumen

---

Se analiza la actual definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para medicamento genérico bioequivalente, la adopción de este concepto por parte de los países de mayor desarrollo sanitario y la situación de Chile al respecto.

A través de ejemplos de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia (BD/BE) hechos en Chile, se discuten los conceptos de equivalencia terapéutica, calidad, seguridad y eficacia del medicamento y se da a conocer el listado de drogas que, de acuerdo a la legislación chilena, deberán ser sometidos a este tipo de estudios para probar equivalencia terapéutica y aquellos de la bioexención que podrán optar al estudio *in vitro* o *test de disolución*.

También se discute la situación de los medicamentos a los cuales no es necesario hacerles estudios de BD/BE para demostrar equivalencia, como los inyectables endovenosos, jarabes y otros y también qué se recomienda hacer con los productos de origen biotecnológico para demostrar su intercambiabilidad con el original.

---

*Palabras clave:* genéricos, equivalencia terapéutica, biodisponibilidad/ bioequivalencia.

---

### Abstract

---

The present definition of the World Health Organization (WHO) for generic bioequivalent drug, the adoption of this concept by the countries of best sanitary development and the situation of Chile on the matter, are analyzed.

Through examples of studies of bioavailability and bioequivalence (BD/BE) done in Chile we discuss the concepts of therapeutic equivalence, quality, safety and effectiveness of the drugs. We also list drugs that according to Chilean legislation must be submitted to this kind of studies and those will be able to choose *in vitro* studies (for example dissolution tests) in order to prove therapeutic equivalence. Also the situation of

---

<sup>1</sup> Químico Farmacéutico, Profesor Asociado, Programa de Farmacología Molecular y Clínica. ICBM. Facultad de Medicina. Universidad de Chile, Correspondencia: isaavedr@med.uchile.cl o PO Box 70111, Santiago 7

<sup>2</sup> Químico Farmacéutico, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.

<sup>3</sup> Estudiante del 6° año de Medicina. Programa de Farmacología Molecular y Clínica. ICBM. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

the drugs which do not require BD/BE studies, as for example intravenous injections, syrups and others is discussed. Finally, we recommended what to do with products of biotechnological origin.

---

*Key words: generic, therapeutic equivalence, bioavailability, bioequivalence.*

---

## INTRODUCCIÓN

Hasta el momento en Chile, a diferencia de otros países de la Comunidad Europea (UE), América del Norte, Brasil y Japón, el uso de medicamentos genéricos bioequivalentes o intercambiables no existe debido a que no están presentes en el mercado farmacéutico nacional. Aún más, a pesar de que recientemente empieza a haber conciencia del tema en el cuerpo médico y farmacéutico, existe una verdadera confusión con la terminología de similar y genérico que usan las Autoridades de Salud, la Industria Farmacéutica, el comercio farmacéutico nacional y muchos facultativos.

En 1984 el Congreso norteamericano aprueba una ley que señala que los genéricos bioequivalentes son de igual calidad, seguridad y eficacia que el medicamento original y aportan beneficio económico. Posteriormente son aprobados en Canadá, Japón y varios países de la UE; España los aprueba en 1997 siendo el último país de la unión en utilizarlos.

Este trabajo pretende responder en forma muy práctica aquellas dudas que se le pueden presentar a los profesionales de la Salud sobre este tema novedoso para el país y, al mismo tiempo, demostrar con ejemplos basados en la evidencia científica, como se avala un medicamento genérico equivalente terapéutico.

## DEFINICIONES

De acuerdo a la denominación internacional dada por los expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), un medicamento genérico bioequivalente es una especialidad farmacéutica que teniendo el mismo principio activo, dosis, forma farmacéutica, características cinéticas, dinámicas y técnicas que un medicamento utilizado como

referencia legal técnica, ha demostrado ser su equivalente terapéutico o bioequivalente y por lo tanto se puede intercambiar con él.

El medicamento de referencia (o comparador) generalmente se refiere al medicamento original o producto farmacéutico innovador, el cual es la primera especialidad farmacéutica que obtiene la autorización para comercializarse, comúnmente como producto patentado (1, 2). Descubierto y desarrollado por una compañía farmacéutica de investigación, el producto innovador es aprobado por las agencias de registro de medicamentos sobre la base de antecedentes científicos y técnicos de eficacia, seguridad y calidad (3). En España, también se considera referencia al medicamento de mayor venta, debido a su mayor uso clínico, seguridad y eficacia demostrada, siempre y cuando lleve más de 10 años en el mercado farmacéutico español (4, 5).

El medicamento genérico intercambiable debe aportar a la Autoridad la demostración de su BE terapéutica con el medicamento original que le sirve de referencia. Los genéricos bioequivalentes son medicamentos de calidad, seguridad y eficacia demostrada.

La biodisponibilidad es la cantidad de un principio activo proveniente de una forma farmacéutica que llega a la circulación sistémica y la velocidad a la cual esto ocurre (1, 2).

La bioequivalencia es una cualidad de los medicamentos que indica que el principio activo contenido en dos o más formas farmacéuticas equivalentes llega a la circulación general con la misma velocidad relativa y en la misma extensión relativa (1).

El término “nombre genérico” es la denominación aceptada por la OMS, bajo los distintivos o siglas “Denominación Común Internacional” (D.C.I.) o “International Nonproprietary Names” (I.N.N.) con la cual se nombran los principios activos que llevan los medicamentos similares, copias del original. En Chile, la reglamentación vigente define al “medicamento genérico” como aquel que se distribuye o expende rotulado con el nombre genérico del principio activo, o sea, sin una marca o nombre comercial. Los medicamentos que se expenden en nuestro país son similares, con denominación genérica, pero sin pruebas de equivalencia terapéutica o de BE con el original, por lo que, desde el punto de vista de los expertos mundiales, el Instituto de Salud Pública (ISP) no registra medicamentos genéricos intercambiables con el innovador (6A).

## NUESTRA REALIDAD

Los pocos genéricos intercambiables que existen en nuestro país se encuentran en una situación de incertidumbre en términos de definición, información y resolución gubernamental y se limitan a algunos similares formulados por laboratorios nacionales y/o regionales cuyas direcciones técnicas, sin exigencias de la Autoridad Sanitaria, han decidido voluntariamente someterlos a estudios de BE, ya sea por insinuación del cuerpo médico, por razones de marketing o para comercializarlos en el extranjero. A modo de ejemplo podríamos citar los estudios de principios activos tales como ambroxol (7), carbamazepina (8), claritromicina (9), risperidona (10), teofilina (11) y ácido micofenólico (12) contenidos en medicamentos de diferentes empresas que han sido sometidos a este tipo de estudios en el Laboratorio de Farmacocinética y Biodisponibilidad del Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile (13). También existe toda una línea de medicamentos con estudios de BE de Laboratorio Chile SA (14).

La Autoridad del ISP de 1994, tuvo especial preocupación en este aspecto y transformó el D.S. 435 en el D.S. 1.876/95 en el cual incorporó el concepto de BD para registrar un medicamento

similar (6B), ordenanza que no se ha podido aplicar por la carencia de un reglamento al respecto y porque las Industrias Farmacéuticas Nacionales carecían de la norma OMS de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP). Recientemente se ha aprobado la norma para los estudios de BE originada en el ISP, consensuada entre representantes del Ministerio de Salud, Industria Farmacéutica y Universidades, para realizar en el país estudios de BE a los dieciséis principios activos contenidos en numerosos similares del mercado nacional que aparecen en el cuadro 1, esta modificación reglamentaria fue aprobada por el Ministerio de Salud (15, 16). Sin embargo, todavía no existen las normas para autorizar a los laboratorios que realizan los estudios los estudios de BD/BE.

GMP es un conjunto de normas contenidas en los informes 32 y 33 de los expertos de la OMS que se recomiendan a las industrias de productos farmacéuticos (16).

Chile, al igual que los países mencionados debería contar con una política de genéricos intercambiables. Ello permitiría acceder a beneficios tales como: una disminución de un 20-25% en el costo con respecto al medicamento original, sin disminución en la seguridad y eficacia y un fuerte apoyo al uso racional del medicamento, al contar con un sistema de listado de medicamentos intercambiables basado en la evidencia científica (17). Experiencias realizadas en conjunto entre universidades, hospitales y centros de salud en países como EEUU y España corroboran el beneficio económico tanto para el paciente como para el sistema de salud que trae consigo la implementación de un sistema de prescripción y dispensación de medicamentos genéricos intercambiables (18).

La patente otorgada por los estados adscritos a la Organización Mundial del Comercio (OMC) a la **Compañía investigadora**, asegura la venta exclusiva del medicamento innovador, por un período de tiempo limitado (20 años), como una forma de retribuirle la inversión económica en investigación científica efectuada al desarrollar el producto farmacéutico. Es así como sólo una vez que se termina esta garantía podrán aparecer en el mercado los medicamentos genéricos intercambiables o los similares no cambiables (19).

## CALIDAD, SEGURIDAD Y EFICACIA

A nuestro juicio la responsabilidad del aseguramiento de la calidad, seguridad y eficacia del medicamento, que en la actualidad está entregada a las empresas farmacéuticas, importadores, distribuidores y tenedores, (4C), debería ser compartida con la Autoridad Sanitaria. El Departamento de Control Nacional del ISP debería transformarse en una Agencia de Medicamentos semejante al Food and Drugs Administration (FDA de USA), EMEA (EU) o ANVISA (Brasil) u otras Agencias con un alto desarrollo científico tecnológico, con una legislación que le permita controlar la calidad, seguridad y eficacia, regular los precios y los excesos en la promoción y propaganda y todas aquellas fallas de nuestro actual sistema y, con plena autonomía de la autoridad política.

El medicamento genérico intercambiable debe mostrar su BE terapéutica con el producto original, hasta tal punto de poder ser intercambiado con él, sin merma ni modificación significativa de los efectos terapéuticos y adversos. Mundialmente se acepta el principio científico *“a igual perfil farmacocinético de un mismo principio activo contenido en dos diferentes medicamentos, los efectos farmacológicos también son iguales”*. Basándose en ello en la práctica la forma más común de demostrar BE entre dos formulaciones distintas de un mismo fármaco es a través de un estudio clínico de BD relativa o comparativa del medicamento similar con el medicamento estándar de comparación. La investigación de BD para establecer la BE nos indican la cantidad y velocidad con que un principio activo pasa desde la forma farmacéutica en la que está formulado a la circulación sanguínea general; esto es apreciado por medio de la comparación estadística de los parámetros farmacocinéticos concentración máxima (C<sub>máx</sub>) y área bajo la curva de niveles plasmáticos versus el tiempo pos administración (ABC) como se puede apreciar en las figuras 1, 2 y 3. Dicha comparación se establece en el rango de 80 a 125 % fijando en un 90 % el límite de confianza. Por consiguiente, los estudios de BE demuestran de manera fehaciente que un medicamento genérico, tiene la misma eficacia

terapéutica, que el original de marca (20,21) y las mismas reacciones adversas y no otras (seguridad). Los estudios de BE se realizan en voluntarios sanos, bajo el rigor del método científico, el sometimiento a comités de ética y a los acuerdos internacionales de investigación científica realizada en seres humanos (22, 23).

El estudio de BE en voluntarios sanos puede ser reemplazado por estudios de disolución *in vitro*, siempre y cuando exista investigación científica que demuestren una excelente correlación entre los estudios *in vivo* con los estudios *in vitro* y el medicamento se encuentre clasificado en el sistema internacional de clasificación biofarmacéutica (BCS) como fármaco de alta solubilidad y permeabilidad. Este grupo de principios activos contenidos en productos farmacéuticos que podrán optar a bioexención de estudios *in vivo* para demostrar equivalencia terapéutica en Chile, se encuentran en el cuadro 2. Para los medicamentos de baja solubilidad y alta permeabilidad, de alta solubilidad y baja permeabilidad y aquellos con ambas cualidades bajas, son recomendados los estudios *in vivo* de BE (24).

La BE no tiene aplicación en inyectables endovenosos, jarabes, aerosoles, polvos de uso tópico y en toda forma farmacéutica cuya droga venga disuelta en agua o se coloque directamente en el torrente sanguíneo. En estos casos, tanto la FDA como EMEA, reemplazan la equivalencia terapéutica por la equivalencia farmacéutica, exigiendo pruebas farmacéuticas de Farmacopea, comparativas del similar respecto al original (1, 26).

Otros métodos para comprobar BE los constituyen los estudios farmacodinámicos (medición de efecto) o los estudios clínicos (medición de la eficacia). En general estos estudios son poco usados por ser de escasa validez científica, presentar problemas éticos y tener costos elevados. Se recomiendan cuando no es posible realizar estudios de BD y para los productos biológicos o biotecnológicos.

Los productos biológicos poseen procedimientos de elaboración y también composición del medicamento altamente compleja, lábil y variable. En general el procedimiento de elaboración es complicado, patentado y secreto; la analítica es altamente compleja. Por estas razones para registrar genéricos biotecnológicos en el FDA, EMEA, ANVISA, sólo se aceptan los estudios clínicos. Por lo tanto, se recomienda un nuevo registro, o sea un producto diferente o nuevo. No deben existir similares (27)

La aplicación de la política de medicamentos producto de la Reforma de la Salud, que considera la elaboración de genéricos intercambiables, presenta las siguientes ventajas frente a la actual situación. Seguridad para el paciente al evitar recidivas, fracasos en el tratamiento, intoxicaciones, etcétera. Disminución del precio con relación al medicamento innovador ya que bajan el gasto en investigación y desarrollo, de registro y de vigilancia epidemiológica. Disminución de los costos familiares en salud. Disminución de los días no trabajados. Disminución de los costos de las Instituciones de Salud. Evita la cambiabilidad de medicamentos en farmacias ya que el médico receta innovador o su genérico intercambiable (25).

## CONCLUSIONES

Los genéricos bioequivalentes son aquellos medicamentos que aparecen una vez vencida la patente del innovador y que se fundamentan en los estudios de equivalencia terapéutica y/o equivalencia farmacéutica con un estándar o con el innovador del mercado que el fabricante realiza para asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de su producto. Como sólo se ha invertido capital en este tipo de investigación científica tienen un precio menor que los medicamentos originales.

El cambio de un medicamento original proveniente de una sola fuente por uno similar proveniente de varias fuentes debe hacerse sobre la base de estudios de equivalencia terapéutica y/ o farmacéutica, o sea, por un genérico bioequivalente o equivalente terapéutico.

Los estudios de biodisponibilidad para la bioequivalencia (BD/BE) son recomendados para las formas farmacéuticas extravasculares que postulan a transformarse de similares a genéricos intercambiables.

**Cuadro 1. Lista de principios activos, contenidos en productos farmacéuticos, que deberán someterse a estudios de biodisponibilidad in vivo comparativos de BD/BE in vivo para demostrar bioequivalencia (Resolución del Ministerio de Salud de noviembre de 2005).**

1. Ac. Valproico
2. Carbamazepina
3. Carbonato de Litio
4. Ciclosporina
5. Digoxina
6. Etinilestradiol
7. Espiro lactona
8. Fenitoína
9. Glibenclamida
10. Isorbide
11. Metotrexato
12. Nifedipino
13. Tamoxifeno
14. Teofilina
15. Tolbutamida
16. Verapamilo

**Cuadro 2. Lista de principios activos contenidos en productos farmacéuticos que podrán optar en Chile a bioexención de estudios in vivo para demostrar equivalencia terapéutica.**

Amilorida	Amoxicilina	Benznidazol
Biperiden	Ciclofosfamida	Clomifeno
Clomipramina	Clorfenamina	Cloxacilina Na
Dexametasona	Diazepam	Dietilcarbamazina
Doxiciclina	Eritromicina	Fenoximetilpenicilina
Isoniazida	Levamisol	Levodopa
Levonorgestrel	Levotiroxina	Metoclopramida
Noretisterona	Pirazinamida	Prometazina
Propranolol	Quinina	Salbutamol

**Figura 1. Concentraciones plasmáticas promedio de Claritromicina v/s tiempo, en 16 voluntarios sanos, para dos formulaciones de liberación modificada. Tiempo (hrs.)**

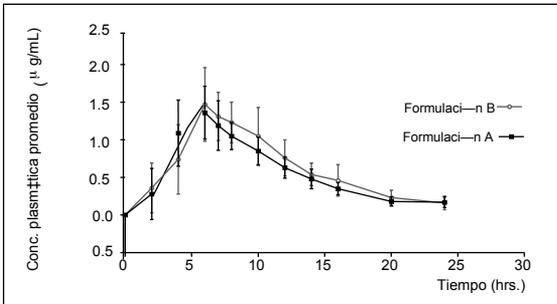


Fig. 1 En esta figura se muestra una comparación de las concentraciones plasmáticas promedio logradas en 22 voluntarios sanos después de administrarles dos formulaciones similares de Claritromicina (A y B), innovador y similar, con su respectiva desviación estándar. Luego de los análisis estadísticos respectivos, se concluyó que ambas formulaciones eran bioequivalentes entre sí (9).

**Figura 2. Concentraciones plasmáticas de Carbamazepina de 3 similares respecto al innovador**

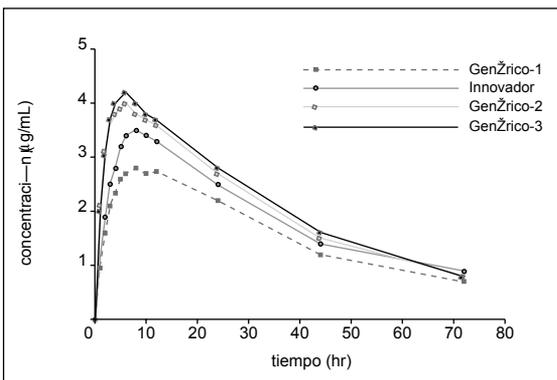


Fig. 2. En esta figura se muestra una comparación de las concentraciones plasmáticas promedio logradas en 24 voluntarios sanos después de administrarles 4 formulaciones similares de Carbamazepina, innovador y similares. Luego de los análisis estadísticos respectivos, se concluyó que los similares 2 y 3 eran

bioequivalentes con el innovador y el similar 1 era inequivalente (8).

**Figura 3. Concentraciones plasmáticas de ácido micofenólico v/s tiempo de dos productos farmacéuticos similares**

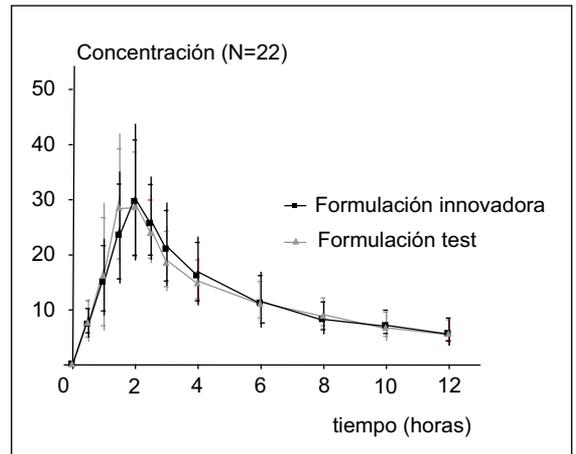


Fig. 3 En esta figura se muestra una comparación de las concentraciones plasmáticas promedio de dos formulaciones similares de ácido micofenólico, innovador y similar estudio realizado en 22 voluntarios sanos. Luego de los análisis estadísticos respectivos, se concluyó que el producto test es bioequivalente con el innovador (12).

## Referencias

1. WHO. *Multisource (Generic) Pharmaceuticals Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability*. WHO. Technical Report. Series N° 803. Geneva (1996). Code of Federal Regulations, Title 21, part 320. "Bioavailability and bioequivalence Requirements", Washington. 1998.
2. Arias, T. 1999. "Glosario de medicamentos", 1ª Edición, OPS/OMS.
3. U.S. Food and Drug Administration, Title 21 Code of Federal Regulation (CFR) Part. 320, Office of General Register National Archives and Records Administration (2001).
4. Bosch X. 1999. "Spain tries to slow the cost of prescription medications". B.M.J. 319: 11.
5. Moreno A., Cuellar S., Diez M., García M., Portolés A., Vargas E., Raposo C., y Zaragoza F. 2000.

- ¿Genéricos? : 100 Preguntas más frecuentes. Editores Médicos S. A. (EDIMSA). Madrid.
6. Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos. D. S. 1.876 / 1995. Ministerio de Salud: A) Art. 4º (l1) pág. 12. B) Art. 4º, (v1) pág. 13. C) Art. 109º pág. 49. D) Art. 4º (u1) pág. 13.
  7. Saavedra I, Gaete L, Carrillo M, Ortiz M, Avila L, Leyton S, Rojas L, Gallardo N, Muñoz F y Saldaña A. "Bioequivalencia de una formulación nacional de Ambroxol". 2003 Rev. Chilena Enf. Respir; 19:21-27.
  8. Saavedra I, Passalacqua A, Chávez H, Biagini L y Galdames D. 1990. "Carbamazepina: Biodisponibilidad de cuatro productos farmacéuticos orales". Rev. Méd. Chile; 118: 1123-28.
  9. Gaete L, Schatloff O, Anziani F, Serrano C, Ceballos V, Bello MP, Ortiz M, Saavedra I y Yatabe Y. 2003. "Estudio de bioequivalencia entre dos formulaciones de claritromicina comprimidos de liberación modificada existentes en el mercado chileno". Rev. Chil. Infect.
  10. Gaete L, Solís J, Venegas P, Carrillo M, Schatloff O y Saavedra I. 2003. Estudio de biodisponibilidad comparativa de dos formulaciones de Risperidona existentes en el mercado chileno. Rev Méd Chile 131: 527 – 534.
  11. Biagini L, Zamora P, Chavez H y Saavedra I. "Biodisponibilidad de cuatro preparados de teofilina de liberación sostenida del mercado nacional". 1990. Rev. Méd. Chile; 118:1241-1246.
  12. "Saavedra I, Gaete L, Saavedra M, Cáceres D. Estudio de Biodisponibilidad relativa de una formulación oral de micofenolato Mofetil (MMF). Junio 2005. Informe Técnico Laboratorio de Farmacocinética, Programa de Farmacología Molecular y Clínica del ICBM, Facultad de Medicina Universidad de Chile.
  13. Catálogo de Productos 2004/2005 Laboratorio Chile, pag. 401 – 412. Ed. Online en [www.laboratoriochile.cl](http://www.laboratoriochile.cl)
  14. Sección de Farmacocinética y Biodisponibilidad, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Independencia 1027, Independencia, Santiago, Chile. POBOX 70111 Santiago – 7.
  15. Listas de principios activos contenidos en productos farmacéuticos que deben establecer equivalencia terapéutica mediante estudios in vivo e in vitro. Resolución exenta Nº 726 del 14 de noviembre de 2005.
  16. ISP. Norma que define criterios para establecer equivalencia terapéutica a productos farmacéuticos en Chile, Edición Unidad de Asuntos Farmacéuticos, Ministerio de Salud, Noviembre de 2005. Resolución Exenta Nº 727 del 14 de Noviembre de 2005.
  17. Catálogo de Medicamentos. Genéricos Intercambiables. Manual para el público consumidor y personal de Farmacias. Consejo de Salubridad General. México – Salud 2.000.
  18. Díez M. "Genéricos Claves para su conocimiento y comprensión". 1999. Editores Médicos SA. Madrid, España.
  19. Organización Mundial del Comercio/ Organización Mundial de la Salud. Los acuerdos de la OMC y la salud pública. Impreso en la secretaria de la OMC, 2002, pág. 196.
  20. Guidance for Industry. "BA and BE Studies for Orally Administered Drug Products. General Considerations". Draft Guidance, US. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research. 1999.
  21. Marzo A, Balant LP, 1995. "Bioequivalence: an undapted reappraisal addressed to application of interchangeable multisource pharmaceutical products. Arzneimittelforschung; 45: 109 – 115.
  22. Disanto, RA. 1987. Pruebas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia. En: Genaro, A. Remington Farmacia, 17º Ed. Argentina, Editorial Médica Panamericana vol.2, 1929 – 1940.
  23. Saavedra I. 1988. "Conceptos de farmacodinamia y farmacocinética en la perspectiva clínica". En, Farmacología Clínica en Medicina Interna. Rosselot, E. & Biagini, L. (eds.) Series Clínicas de la Sociedad Médica de Santiago, Editorial Mediterráneo, VII (1): 15-27.
  24. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drugs Evaluation and Research. Guidance for Industry: Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on de Biopharmaceuticals Classification System. Office Training Communications, Division Communications Management, Drug Information Branch HFD 210, Rockville, Maryland 20857, August 2000.
  25. Política de Medicamentos. Resolución exenta Nº 726 del 14 de Noviembre de 2005.
  26. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Evaluation of Medicines for Human Use. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). London 26, Julio 2001, pág. 13.
  27. I Saavedra & L Quiñones. 2006. "Intercambiabilidad de medicamentos de origen biológico (Biofármacos): consideraciones acerca de la aprobación de formulaciones biosimilares (biogénicos) en Chile". En prensa .Rev Méd Chile.