

SECCIÓN ESPECIAL

INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS EN EL PERÚ: PANORAMA ACTUAL Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Enma Perez-Chauca^{1,a}, Humberto Gomes Ferraz^{2,b}¹ Unidad de Posgrado en Farmacia y Bioquímica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo, Perú.² Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Universidad de São Paulo, Brasil.^a Químico farmacéutico, magister en Investigación, Desarrollo e Innovación de Medicamentos; ^b doctor en Fármacos y Medicamentos.

RESUMEN

Los medicamentos genéricos desempeñan un papel importante en los sistemas de atención de salud, ya que representan una alternativa eficaz más asequible para la población. En el Perú, se estableció un reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos genéricos (también llamados multifuentes), que define los procedimientos y requisitos a seguir para desarrollar estudios de equivalencia terapéutica *in vivo* e *in vitro*, siguiendo el enfoque de aplicación gradual y el criterio de riesgo sanitario. El cumplimiento de este reglamento permitirá un mayor acceso a medicamentos genéricos eficaces, seguros y de calidad. Mientras tanto, se siguen comercializando genéricos en ausencia de estudios de equivalencia terapéutica. Los estudios demuestran que algunos medicamentos fallaron en las comparaciones *in vivo* e *in vitro* con el medicamento de referencia. Esta implementación representa un gran desafío para los laboratorios fabricantes y los titulares de registros sanitarios a fin de demostrar la intercambiabilidad de sus productos farmacéuticos con el medicamento de referencia.

Palabras clave: Medicamentos Genéricos; Equivalencia Terapéutica; Bioequivalencia; Regulación de Medicamentos; Perú (Fuente: DeCS BIREME).

INTERCHANGEABILITY OF DRUGS IN PERU: CURRENT OUTLOOK AND FUTURE PERSPECTIVES

ABSTRACT

Generic drugs play an important role in healthcare systems as they represent an effective and more affordable alternative for the population. In Peru, a regulation of interchangeability of generic drugs (also called multisource drugs) was established to define the procedures and requirements for developing *in vivo* and *in vitro* therapeutic equivalence studies, following the gradual application approach and sanitary risk criteria. Compliance with the new regulation will allow greater access to effective, safe and quality generic drugs. Meanwhile, drugs continue to be marketed in the absence of therapeutic equivalence studies. Findings show that some drugs failed in *in vivo* and *in vitro* comparisons with the reference product. This regulation represents a great challenge for manufacturers and holders of sanitary registrations in order to demonstrate the interchangeability of their pharmaceutical products with the reference product.

Keywords: Generic drugs; Therapeutic equivalency; Bioequivalence; Drug regulations; Peru (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Cada vez más países de América Latina aplican sus políticas de medicamentos con el objetivo de garantizar la disponibilidad y accesibilidad a medicamentos seguros, eficaces y de calidad, a fin de satisfacer las necesidades de salud de la población ⁽¹⁾, y promover la sustitución de medicamentos basándose en la promoción de genéricos a un precio más bajo ⁽²⁾.

Un medicamento genérico es el medicamento que ha demostrado ser equivalente al innovador y es intercambiable con él en la práctica clínica. Por esta razón, el concepto de intercambiabilidad cobra importancia y se ha convertido en un requisito para autorizar la comercialización de los genéricos ⁽³⁾.

Citar como: Perez-Chauca E, Ferraz HG. Intercambiabilidad de medicamentos en el Perú: panorama actual y perspectivas futuras. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2021;38(2):337-44. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.7322>.

Correspondencia:

Enma Edith Pérez Chauca;
Av. Juan Pablo II 527, Urb. San Andrés,
Trujillo, Perú; eperez@unitru.edu.pe

Recibido: 10/02/2021

Aprobado: 05/05/2021

En Línea: 01/07/2021

El reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos en el Perú (Decreto Supremo 024-2018-SA) permitirá garantizar la disponibilidad de medicamentos genéricos seguros, eficaces y de calidad ⁽⁴⁾.

Este artículo aborda aspectos relacionados con los genéricos en el contexto peruano, asimismo describe la implementación de la intercambiabilidad de medicamentos, centrándose en los requisitos regulatorios y las perspectivas de la aplicación de la normativa vigente.

ANTECEDENTES Y CONTEXTO PERUANO

El término «medicamento genérico» tiene diferentes significados según la jurisdicción en la que se utilice ⁽⁵⁾. La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos, define que un genérico es idéntico a un medicamento de marca en forma de dosificación, seguridad, concentración, vía de administración, calidad, características de rendimiento y uso previsto ⁽⁶⁾. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), lo define como el producto que presenta la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos, la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia, y cuya bioequivalencia ha sido demostrada mediante estudios de biodisponibilidad adecuados ⁽⁷⁾.

En América Latina, por la diversidad de definiciones, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en lugar de «medicamento genérico» utiliza el término «producto farmacéutico multifuente», el cual no se encuentra asociado con el vencimiento de las patentes ni con el cumplimiento de la equivalencia terapéutica; por el contrario, es definido como equivalente o alternativa farmacéutica que puede ser o no equivalente terapéutico ⁽⁸⁾. A este respecto, en el Perú no existe la figura del medicamento genérico como tal; por el contrario, se ha adoptado otra definición, es decir, como el producto farmacéutico cuyo nombre coincide con la Denominación Común Internacional del ingrediente activo y no se identifica con el nombre de marca ^(8,9).

La intercambiabilidad de medicamentos en el Perú comenzó con la Política Nacional de Medicamentos del 2004, en la que se apoya la aplicación gradual de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de medicamentos de alto riesgo sanitario ⁽¹⁰⁾. La Ley 29459 del 2009, establece que los medicamentos estén sujetos a estudios de intercambiabilidad ⁽⁹⁾. En el 2011 se aprobó el reglamento de la citada ley, Reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios (D. S. 016-2011-SA), en el que se incluye el requisito de presentar estudios de equivalencia terapéutica en el procedimiento de inscripción y reinscripción para el registro sanitario de medicamentos de categoría 1 y 2 ⁽¹¹⁾. En el 2015 se publicó el proyecto del reglamento que regula la intercam-

biabilidad de medicamentos a efectos de recibir sugerencias y comentarios ⁽¹²⁾, el cual se aprobó el 15 de septiembre del 2018, mediante D. S. 024-2018-SA, y entró en vigencia seis meses después ⁽⁴⁾.

IMPLEMENTACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Con la entrada en vigencia del reglamento de intercambiabilidad, la demostración de la equivalencia terapéutica de los medicamentos genéricos constituye una «nueva exigencia» para obtener el registro sanitario en el Perú. En su elaboración se tuvieron en cuenta las directrices de la OMS, la EMA, Health Canada y la FDA, y consta de 5 títulos, 27 artículos y 9 disposiciones complementarias finales, en ella se define el procedimiento para establecer la intercambiabilidad siguiendo los criterios de riesgo sanitario de los medicamentos y la gradualidad en la presentación de los estudios ⁽⁴⁾.

La equivalencia terapéutica se determina mediante estudios *in vivo* (estudios farmacocinéticos comparativos o bioequivalencia, estudios farmacodinámicos y ensayos clínicos comparativos) o estudios *in vitro* (bioexención) entre el producto de prueba y el de referencia. El estudio de bioequivalencia es el más utilizado ^(13,14).

El medicamento de referencia o comparador es, en general, el innovador que fue autorizado por primera vez para su comercialización (generalmente como medicamento patentado); para el que se ha establecido la seguridad, eficacia y calidad; y con el que se pretende que el producto de prueba sea intercambiable en la práctica clínica ⁽¹⁵⁾. La autoridad reguladora es la encargada de seleccionar el medicamento de referencia ⁽¹⁶⁾. Para ello, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) ha establecido el orden de prioridad a seguir, comenzando por: 1) el innovador fabricado en el primer país de origen; 2) el innovador fabricado en un país de origen alterno; 3) el producto de referencia de las listas de la OMS; 4) el innovador importado de un país perteneciente al Consejo Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) o país observador ICH; y 5) el producto líder en el mercado ⁽⁴⁾. La normativa hace hincapié en el uso de un producto de referencia registrado y comercializado en el país; sin embargo, si el comparador no está disponible, DIGEMID permite adquirirlo de la lista de la OMS o proveniente de un país ICH ⁽⁴⁾. Para facilitar su identificación, el listado de productos de referencia para medicamentos en exigencia (obligatorio) ⁽¹⁷⁾ y para solicitudes voluntarias ⁽¹⁸⁾ se encuentran disponibles en el sitio web de la autoridad reguladora.

El medicamento de prueba debe presentar el mismo ingrediente farmacéutico activo (IFA), en la misma cantidad molar y forma farmacéutica, para la misma vía de administración que el IFA elegido como referencia, es decir, debe ser equivalente

farmacéutico y, además, cumplir con los respectivos estándares de calidad. De esta manera, la equivalencia farmacéutica representa un requisito importante, que deberá realizarse con muestras del mismo lote⁽¹⁹⁾. La tabla 1 presenta los requisitos que deben cumplir los medicamentos de prueba antes de someterse a los estudios de equivalencia terapéutica.

Es importante destacar que los cambios significativos en las características fisicoquímicas del fármaco, en los excipientes y en el proceso de manufactura pueden afectar la biodisponibilidad del fármaco en el medicamento genérico, comprometer su equivalencia terapéutica y, en consecuencia, su intercambiabilidad^(19,20). Tal es el caso de las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata o modificada⁽¹⁹⁾.

Otra consideración para garantizar la calidad de los medicamentos genéricos es el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura (BPM) que son, a la fecha, una de las exigencias establecidas por la DIGEMID para el otorgamiento del registro sanitario⁽²¹⁾. Además, se apoya en las inspecciones periódicas de las plantas de producción, en la validación de los procesos productivos y en el cumplimiento de los requisitos de calidad según las farmacopeas oficiales, para garantizar que el producto no diferirá entre lotes y mantendrá la misma calidad que cuando se registró como genérico⁽²²⁾.

Cuando se llevan a cabo estudios *in vivo*, se debe garantizar el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas (BPC)⁽¹³⁾. Para tal efecto, se ha establecido que los estudios realizados en el Perú se ejecuten siguiendo el reglamento de ensayos clínicos del Instituto Nacional de Salud, y los realizados en el extranjero, según las guías de BPC de la OMS, ICH o las establecidas en el Documento de las Américas de la Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica y

según los principios éticos de la Declaración de Helsinki⁽⁴⁾. En la tabla 2 se enumeran las situaciones en las que es necesario el estudio de equivalencia terapéutica.

Por otro lado, existen formas farmacéuticas que no requieren estudios de equivalencia terapéutica. Se prescinde de estos estudios cuando las formas farmacéuticas presentan la misma concentración molar del IFA, con excipientes similares y de la misma función, de tal manera que no afecte la absorción del fármaco en comparación con el medicamento de referencia. En tales casos, la equivalencia farmacéutica, la comparación de las formulaciones, el cumplimiento de las BPM y la validación de los procesos productivos sustentan la intercambiabilidad del medicamento⁽¹³⁾. Las formas farmacéuticas candidatas son las soluciones acuosas de uso parenteral, de uso oral (jarabes, elixires y tinturas), de uso óptico u oftálmico, de uso tópico, para inhalación (nebulizadores o gotas nasales), los polvos para reconstitución (soluciones) y los gases. Estas tendrán un plazo de cinco años para demostrar que son intercambiables⁽⁴⁾.

Además, en el caso de medicamentos reconocidos como intercambiables que posteriormente sufran cambios en su formulación en el lugar o proceso de fabricación, deberán presentar estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad^(4,14).

ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA Y BIOEXENCIÓN

La bioequivalencia es la comparación de las biodisponibilidades de dos productos (prueba y referencia) en términos de velocidad (representados por la concentración máxima, $C_{m\acute{a}x}$, y el tiempo al que se alcanza esa concentración máxima, $T_{m\acute{a}x}$) y el grado de absorción (representado por el área bajo la curva, ABC), después

Tabla 1. Requisitos que deben cumplir los medicamentos de prueba antes de someterse a los estudios de equivalencia terapéutica.

Aspecto	Exigencia
Unidades seleccionadas	Lotes:
	- Escala industrial ^ª o
	- Escala piloto ($\geq 10,0\%$ de escala industrial o $\geq 100\ 000$ unidades).
Criterios de calidad	Al menos doce (12) meses antes de la fecha de caducidad indicada.
	En perfiles de disolución:
	- Mínimo doce (12) unidades posológicas.
	- Al menos dos (2) lotes de fabricación (producto de prueba y referencia).
Procesos de manufactura	Medicamentos en combinaciones a dosis fija:
	- Estudios de bioequivalencia o bioexención para cada uno de los IFA.
	Cumplimiento de los requisitos de calidad de obras oficiales o técnica propia.
Criterios de calidad	Ensayos: identificación, contenido, disolución y uniformidad de contenido.
	Contenido de IFA en el producto prueba no debe diferir en +/- 5,0% en relación con el producto de referencia ^ª .
Procesos de manufactura	Garantizar que la validación de procesos de manufactura sea reproducibles.
	Cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura.

IFA: ingrediente farmacéutico activo. Fuente: Decreto Supremo 024-2018-SA.

^ª Obligatorio en estudios de bioequivalencia.

Tabla 2. Situaciones en las que es necesario el estudio de equivalencia terapéutica.

Estudio	Situación
Equivalencia terapéutica <i>in vivo</i> :	<p>Medicamentos orales de liberación inmediata:</p> <ul style="list-style-type: none"> - De uso crítico. - Con ventana terapéutica estrecha y/o curva dosis-respuesta empinada. - Con problemas de biodisponibilidad o bioequivalencia relacionada al IFA o formulaciones. - Con evidencia científica de que polimorfos del IFA, excipientes y/o procesos de manufactura podrían afectar la bioequivalencia. <p>Medicamentos no orales y no parenterales: parches transdérmicos, supositorios, gel de testosterona, anticonceptivos insertados en piel, etc.</p> <p>Medicamentos de liberación modificada.</p> <p>Productos de combinación en dosis fija: cuando al menos uno de los IFA requiere estudios <i>in vivo</i>.</p> <p>Medicamentos de aplicación oral, nasal, ocular, dérmica, rectal y vaginal.</p>
Equivalencia terapéutica <i>in vitro</i> (según el SCB)	<p>Medicamentos sólidos orales de liberación inmediata con los siguientes IFA:</p> <p>Clase I del SCB: >85,0% en 15 min «disolución muy rápida» y >85,0% en 30 min «disolución rápida».</p> <p>Criterio de excipientes: No deben contener excipientes que afectan la absorción del fármaco.</p> <p>Clase III del SCB: >85,0% en 15 min «disolución muy rápida».</p> <p>Criterio de excipientes: Deben contener los mismos excipientes en cantidades similares que el producto de referencia.</p>
Equivalencia terapéutica <i>in vitro</i> (según la proporcionalidad de dosis)	<p>Medicamentos equivalentes farmacéuticos:</p> <p>Distintas dosis de medicamentos, elaborados por el mismo fabricante, en las mismas instalaciones de manufactura, mismos procedimientos y con las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Farmacocinética lineal en el rango de dosis-respuesta. - Similar composición cualitativa de las diferentes dosificaciones. - Similar proporción entre IFA y excipientes para las diferentes dosificaciones, o en el caso de contenidos muy bajos de IFA, la proporción entre los excipientes debe ser la misma. - Haber realizado un estudio <i>in vivo</i> para establecer equivalencia terapéutica para al menos una de las dosificaciones del producto (usualmente la dosificación mayor, a menos que se haya elegido la dosificación menor por razones de seguridad, en este caso se debe asegurar que con las dosis mayores no haya problemas de solubilidad).

IFA: ingrediente farmacéutico activo; SCB: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.
Fuente: Decreto Supremo 024-2018-SA

de la administración de la misma dosis molar y en las mismas condiciones, de tal manera que se espera que sus efectos clínicos sean similares⁽¹³⁾.

El diseño de estudio convencional es cruzado, aleatorio, de dos períodos, dos secuencias y de dosis única y se realiza en voluntarios sanos bajo condiciones de ayuno^(15,16). Asimismo, consta de tres etapas: clínica (administración de medicamentos de prueba y referencia en diferentes períodos y recolección de muestras en voluntarios), analítica (cuantificación del fármaco en muestras biológicas) y estadística⁽¹³⁾.

Dos productos son bioequivalentes si los intervalos de confianza del 90% para el ABC y $C_{m\acute{a}x}$ del producto de prueba con respecto al comparador se encuentran entre el 80% y 125%. Para los productos terapéuticos de índice estrecho, se recomienda ajustar los intervalos de aceptación del ABC, y cuando la $C_{m\acute{a}x}$ sea de particular importancia para la eficacia, la seguridad o el control del nivel del fármaco, este rango de aceptación también debe ajustarse. El uso del $T_{m\acute{a}x}$ es necesario solo si existe relevancia clínica con respecto al momento de inicio de la acción o evidencia de efectos adversos^(4,14).

No todos los medicamentos requieren estudios de bioequivalencia, existe la posibilidad de realizar estudios *in vitro* (o bioexención) para demostrar la intercambiabilidad, bajo ciertas consideraciones⁽²³⁾. Esta opción permite reducir el número de estudios en humanos, es menos costosa, requiere menos tiempo para su desarrollo^(3,14) y asegura un bajo riesgo de bioinequivalencia cuando ocurren cambios después de su aprobación⁽²⁴⁾.

La bioexención se demuestra teniendo en cuenta el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) y la proporcionalidad de dosis⁽¹³⁾. El SCB propuesto por Amidon *et al.*⁽²⁵⁾ categoriza los fármacos por su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal en altamente solubles y permeables (clase I), de baja solubilidad y muy permeables (clase II), muy solubles y de baja permeabilidad (clase III) y de baja solubilidad y permeabilidad (clase IV) y los productos farmacéuticos como «disolución rápida» y «disolución muy rápida»⁽²⁵⁾. Usando este enfoque, los IFA de clases I y III podrían ser candidatos a la bioexención; esta posibilidad solo es válida en fármacos de

amplio margen de seguridad, en formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata de uso oral con excipientes ya aprobados y conocidos⁽¹³⁾. Sin embargo, no se aplica en fármacos con un índice terapéutico estrecho ni tampoco en medicamentos de absorción bucal o sublingual⁽²³⁾. En todos los casos, debe demostrarse que los excipientes incluidos en la formulación están bien establecidos y no darán lugar a diferencias entre el producto de prueba y referencia en cuanto a la biodisponibilidad del fármaco⁽⁴⁾.

La bioexención según el SCB se basa principalmente en una comparación de los perfiles de disolución entre los productos de prueba y referencia en medios de disolución de pH 1,2; 4,5 y 6,8. En todos los casos se deben cumplir los criterios de similitud (f_2 entre 50 y 100)⁽¹³⁾. La aplicación de la bioexención basada en la proporcionalidad de dosis de diferentes concentraciones de un producto farmacéuti-

co solo es factible si las formulaciones tienen composiciones proporcionalmente similares⁽¹³⁾ y bajo ciertas condiciones presentadas en la Tabla 2.

Con la nueva directiva se ha publicado la primera lista de medicamentos que incluye cinco IFA (ciclosporina, micofenolato de sodio, lamivudina, zidovudina y diazepam), que deberán demostrar equivalencia terapéutica con el medicamento de referencia, en plazos de presentación de tres años y dos años para los estudios *in vivo* e *in vitro*, respectivamente (Tabla 3)⁽⁴⁾.

PERSPECTIVAS FUTURAS

En países desarrollados como los Estados Unidos y los de la Unión Europea, la equivalencia terapéutica es un requisito reglamentario para el registro de medicamentos genéricos.

Tabla 3. Ingredientes farmacéuticos activos de medicamentos que deberán demostrar equivalencia terapéutica.

IFA	Forma farmacéutica	Método
Ciclosporina	Cápsula blanda, solución oral	Bioequivalencia
Micofenolato de sodio	Tableta de liberación retardada	Bioequivalencia
Lamivudina	Tableta	Bioexención, SCB
Zidovudina	Tableta, cápsula	Bioexención, SCB
Lamivudina + Zidovudina	Tableta	Bioexención, SCB
Diazepam	Tableta	Bioexención, SCB
Topiramato	Tableta recubierta	Bioexención, SCB
Verapamilo (clorhidrato)	Tableta recubierta	Bioequivalencia
Warfarina (sódica)	Tableta	Bioequivalencia
Ácido valproico (valproato semisódico, divalproato sódico)	Tableta de liberación prolongada	Bioequivalencia
Ácido valproico (valproato semisódico, divalproato sódico)	Tableta de liberación retardada, comprimido recubierto gastrorresistente, tableta con recubierta entérica	Bioequivalencia
Valproato sódico	Tableta de liberación retardada, comprimido recubierto gastrorresistente, tableta con recubierta entérica	Bioequivalencia
Fenitoína (sódica)	Cápsula	Bioequivalencia
Lamotrigina	Tableta, comprimido, tableta dispersable	Bioequivalencia
Levetiracetam	Comprimido recubierto	Bioexención, SCB
Levetiracetam	Tableta de liberación prolongada	Bioequivalencia
Tacrolimus	Cápsula	Bioequivalencia
Teofilina	Tableta de liberación sostenida	Bioequivalencia
Levodopa + carbidopa	Tableta	Bioexención, SCB
Levotiroxina sódica	Tableta	Bioequivalencia
Oxcarbazepina	Tableta	Bioequivalencia
Micofenolato de mofetilo	Cápsula, tableta recubierta	Bioequivalencia
Azatioprina	Comprimido recubierto	Bioequivalencia
Carbamazepina	Tableta	Bioequivalencia
Carbonato de litio	Tableta	Bioequivalencia
Digoxina	Tableta	Bioequivalencia

IFA: ingrediente farmacéutico activo; SCB: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.
Fuente: Decreto Supremo 024-2018-SA y Resolución Ministerial 404-2021/MINSA.

En América Latina, este requisito difiere considerablemente, a pesar de los esfuerzos de armonización ⁽²⁶⁾. Países como México, Brasil y Argentina comercializan genéricos intercambiables. Por el contrario, en países como Bolivia, Honduras, Nicaragua, República Dominicana, entre otros, la comercialización de los productos farmacéuticos sin pruebas de equivalencia terapéutica sigue siendo una realidad actual ⁽²⁷⁾.

En el Perú, se adoptó el nuevo requisito de intercambiabilidad para el registro sanitario de productos farmacéuticos multifuentes con el respaldo de estudios de equivalencia terapéutica, cuya identificación se consignará en el rotulado del empaque externo con una banda verde con el nombre «Medicamento intercambiable» ⁽¹⁸⁾. Esta implementación contribuirá a recuperar la confianza en los medicamentos genéricos y fomentará un entorno donde médicos, farmacéuticos y consumidores utilicen alternativas genéricas disponibles, en vista de su intercambiabilidad con el medicamento de referencia ⁽²⁸⁾.

A dos años de la aprobación del reglamento, se han publicado los primeros medicamentos que han demostrado equivalencia terapéutica ⁽¹⁸⁾ y el segundo listado donde se añadieron diecinueve IFA al listado inicial (Tabla 3) ⁽²⁹⁾.

Se espera que, dentro de los plazos establecidos, los medicamentos en exigencia presenten los resultados de los estudios *in vivo* e *in vitro* con el medicamento de referencia y, en general, los titulares de los registros sanitarios presenten el requisito de intercambiabilidad en el procedimiento de inscripción y reinscripción de sus productos farmacéuticos.

Mientras tanto, los medicamentos multifuentes continúan comercializándose ante la ausencia de estudios de equivalencia terapéutica. Hallazgos encontrados demuestran que algunos productos farmacéuticos fallaron en las comparaciones *in vivo* e *in vitro* con el medicamento de referencia (Tabla 4) ⁽³⁰⁻⁴⁰⁾, representando un riesgo potencial para la salud de la población.

La exigencia de la intercambiabilidad de medicamentos en el Perú representa un gran desafío para los laboratorios fabricantes. La capacidad de los fabricantes locales para realizar estudios *in vivo*, la acreditación de los centros de investigación, el acceso limitado al medicamento de referencia y los estrictos plazos establecidos representan algunos de los desafíos por superar si se desean incrementar el registro sanitario de medicamentos genéricos intercambiables ⁽⁴¹⁾.

CONCLUSIONES

Implementar la intercambiabilidad de medicamentos en el Perú representa un esfuerzo del Ministerio de Salud para reducir los costos de las terapias farmacológicas, a fin de que la población tenga un mayor acceso a medicamentos genéricos (multifuentes) eficaces, seguros y de calidad. Mientras tanto, se siguen comercializando medicamentos en ausencia de estudios de equivalencia terapéutica. Los estudios demuestran que algunos medicamentos fallaron en las comparaciones *in vivo* e *in vitro* con el medicamento de referencia. La nueva exigencia representa un gran desafío para los laboratorios

Tabla 4. Hallazgos de investigaciones realizadas en productos farmacéuticos multifuentes.

IFA	Método	Hallazgos	Cita
Ibuprofeno	<i>in vivo</i>	PM es bioequivalente al PR	(30)
Diclofenaco	<i>in vivo</i>	PM no es bioequivalente al PR	(31)
Amoxicilina	<i>in vitro</i>	Solo 2 de 3 PM son equivalentes al PR	(32)
Metronidazol	<i>in vitro</i>	Ningún PM es equivalente al PR	(32)
Diazepam	<i>in vitro</i>	Solo 2 de 3 PM son equivalentes al PR	(33)
Paracetamol, clorfenamina maleato, fenilefrina clorhidrato	<i>in vitro</i>	Solo 2 de 4 PM son equivalentes al PR	(34)
Metformina clorhidrato	<i>in vitro</i>	Ningún PM es equivalente al PR	(35)
Isoniazida	<i>in vitro</i>	Solo 1 de 2 PM es equivalente al PR	(36)
Amoxicilina	<i>in vitro</i>	Solo 2 de 4 PM son equivalentes al PR	(37)
Doxiciclina	<i>in vitro</i>	Todos los PM son equivalentes al PR	(37)
Fluconazol	<i>in vitro</i>	Ningún PM es equivalente al PR	(37)
Rifampicina	<i>in vitro</i>	Ningún PM es equivalente al PR	(38)
Fenitoina	<i>in vitro</i>	Todos los PM son equivalente al PR (a pH 1,2)	(39)
Glibenclamida	<i>in vitro</i>	Todos los PM son equivalente al PR (a pH 6,8)	(40)

IFA: ingrediente farmacéutico activo; PM: producto farmacéutico multifuente; PR: producto de referencia.

Fuente: Elaboración propia.

fabricantes y los titulares de registros sanitarios a fin de demostrar la intercambiabilidad de sus productos farmacéuticos con el medicamento de referencia.

Contribuciones de los autores: EPC y HGF concibieron el artículo y aprobaron su versión final. EPC estuvo a cargo de la redacción, y HGF de la revisión crítica del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ledezma-Morales M, Amariles P, Vargas-Peláez CM, Augusto F, Buenaventura R. Estrategias para promover el acceso a medicamentos de interés en salud pública: revisión estructurada de la literatura. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2019;38(1):e332273. doi:10.17533/udea.rfnsp.v38n1e332273.
- Aranda M, Rosasco MA. La farmacia de los medicamentos genéricos. *Rev Colomb Ciencias Químico-Farmacéuticas*. 2019;48(2):357-71. doi:10.15446/rcciquifa.v48n2.82714.
- Organización Panamericana de la Salud. Guía para la implementación de estrategias de medicamentos genéricos en los países de América Latina y el Caribe como mecanismo para mejorar el acceso a medicamentos [Internet]. Washington D.C.: OPS; 2011 [citado el 31 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/guia-para-implementacion-estrategias-medicamentos-genericos-paises-america-latina-caribe>.
- Ministerio de Salud. Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos Decreto Supremo N° 024-2018-SA [Internet]. Lima: MINSa; 2018 [citado el 31 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/203819-024-2018-sa>.
- Fonseca EM. Relevance of variation in use of terminology to define generic pharmaceutical products. *Rev Panam Salud Pública*. 2015;37(2):113-7.
- Food and drug Administration. Generic Drugs: Questions & Answers [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 2020 [citado el 16 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/questions-answers/generic-drugs-questions-answers>.
- European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence [Internet]. Amsterdam: EMA; 2010 [citado el 16 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf.
- Laosa O, Guerra P, López-Duran JL, Mosquera B, Frías J. Estudios de bioequivalencia: La necesidad de establecer fiabilidad de los medicamentos genéricos. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2009;26(4):553-62.
- Ministerio de Salud. Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios Ley N° 29459 [Internet]. Lima: MINSa; 2009 [citado el 22 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Ley29459.pdf>.
- Ministerio de Salud. Política Nacional de Medicamentos Resolución Ministerial N° 1240-2004-MINSa [Internet]. Lima: MINSa; 2004 [citado el 22 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/252718-1240-2004-minsa>.
- Ministerio de Salud. Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos médicos y Productos Sanitarios Decreto Supremo N° 016-2011-SA [Internet]. Lima: MINSa; 2011 [citado el 22 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/243290-016-2011-sa>.
- Ministerio de Salud. Prepublicación del Decreto Supremo y del Reglamento que regula la intercambiabilidad de Medicamentos Resolución Ministerial N° 708-2015/MINSa [Internet]. Lima: MINSa; 2015 [citado el 07 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/193376-708-2015-minsa>.
- World Health Organization. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Annex 6. En: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-first report [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [citado el 19 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258720?locale=en&mode=simple>.
- Gordon J, Potthast H, Stahl M, Rågo L. World health organization (WHO). En: Isadore Kanfer, editor. Bioequivalence Requirements in Various Global Jurisdictions [Internet]. Grahamstown, South Africa: Rhodes University; 2017 [citado el 12 de noviembre de 2020]. p. 307-31. Disponible en: <https://www.springer.com/gp/book/9783319680774>.
- World Health Organization. Quality Assurance of Medicines Terminology Database - List of terms and related guideline [Internet]. Geneva: WHO; 2019 [citado el 08 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/quality-assurance-of-medicines-terminology-database>.
- Charoo NA. Converging Generic Drug Product Development: Bioequivalence Design and Reference Product Selection. *Clin Pharmacokinet*. 2020;1(1):1-21. doi:10.1007/s40262-020-00912-z.
- Ministerio de Salud. Relación de productos de referencia que se usarán como comparadores en la realización de los estudios de equivalencia terapéutica Resolución Ministerial N° 366-2019-MINSa [Internet]. Lima: MINSa; 2019 [citado el 08 de septiembre de 2020]. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/309603/Resolución_Ministerial_N_366-2019-MINSa.PDF.
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Intercambiabilidad de Medicamentos [Internet]. Lima: DIGEMID; 2020 [citado el 13 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=1048>.
- Storpirits S, Marcolongo R, Gasparotto FS, Vilanova CM. A equivalência farmacéutica no contexto da intercambiabilidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. *Infarma*. 2004;16(9):51-6.
- García-Arieta A. Interactions between active pharmaceutical ingredients and excipients affecting bioavailability: Impact on bioequivalence. *Eur J Pharm Sci*. 2014;65(1):89-97. doi: 10.1016/j.ejps.2014.09.004.
- Ministerio de Salud. Decreto Supremo que modifica el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios y aprueba el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos [Internet]. Lima: MINSa; 2018 [citado el 10 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/DS-021-2018.pdf>.
- World Health Organization. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. en: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-eighth report [Internet]. Geneva: WHO; 2014 [citado el 11 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS986annex2.pdf.
- Food and drug Administration. Waiver of *in vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Guidance for Industry [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 2017 [citado el 16 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/waiver-vivo-bioavailability-and-bioequivalence-studies-immediate-release-solid-oral-dosage-forms>.
- Friedel HD, Brown CK, Barker AR, Buhse LF, Keitel S, Kraemer J, et al. FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products. *J Pharm Sci*. 2018;107(12):2995-3002. doi:10.1016/j.xphs.2018.08.007.

25. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of *in vitro* Drug Product Dissolution and *in vivo* Bioavailability. *Pharm Res.* 1995;12(3):413-20. doi:10.1023/A:1016212804288.
26. Sweet CM. The Politics and Policies of Regulating Generics in Latin America: A Survey of Seventeen States. *J Health Polit Policy Law.* 2017;42(3):485-512. doi:10.1215/03616878-3802953.
27. Storpirtis S, Gai MN, Cristofolletti R. Generic and similar products in Latin American countries: Current aspects and perspectives on bioequivalence and biowaivers. *Pharm Policy Law.* 2014;16(3,4):225-48. doi:10.3233/PPL-140386.
28. Simoens S. Developing the Japanese generic medicines market: What can we learn from Europe?. *J Generic Med.* 2009;6(2):129-35. doi:10.1057/jgm.2009.4.
29. Ministerio de Salud. Aprueban listado de medicamentos para la exigencia de la presentación de estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad, en el marco de la Séptima Disposición Complementaria Final del Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos Resolución Ministerial N° 404-2021/MINSA [Internet]. Lima: MINSA;2021 [citado el 13 de abril de 2021]. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/aprueban-listado-de-medicamentos-para-la-exigencia-de-la-pre-resolucion-ministerial-no-404-2021minsa-1937005-1/>.
30. Villalva-Rojas O, Grande-Ortiz M, Ortiz J, Isasi J, Yantas D, Fiestas V. Estudio de Bioequivalencia del Ibuprofeno 400 mg tabletas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2007;24(4):356-62.
31. Villalva O, Grande M, Ortiz J, Isasi J, Yantas D, Fiestas V. Determinación de Bioequivalencia de Diclofenaco 50mg tabletas. *Inf Espec (Instituto Nac Salud).* 2009;1(1):314-5.
32. Löbenberg R, Chacra NB, Stippler ES, Shah VP, DeStefano AJ, Hauck WW, et al. Toward Global Standards for Comparator Pharmaceutical Products: Case Studies of Amoxicillin, Metronidazole, and Zidovudine in the Americas. *AAPS J.* 2012;14(3):462-72. doi: 10.1208/s12248-012-9350-9.
33. Herrera-calderon O, Grande-ortiz M. Equivalencia terapéutica de tabletas de Diazepam dispensadas en la ciudad de Ica, Perú. *Rev Med Hered.* 2012;23(3):4-9.
34. Joaquin JS, Arroyo GA. Calificación de la equivalencia farmacéutica *in vitro* por la metodología HPLC de cuatro medicamentos conteniendo paracetamol, clorfenamina maleato y fenilefrina clorhidrato en tabletas. *Rev Soc Quím Perú.* 2016;82(4):415-30.
35. Ruiz De Paz KM. Estudio de Bioequivalencia “*in vitro*” de tres productos genéricos (tabletas) de liberación inmediata que contienen Metformina Clorhidrato 850 mg con el medicamento innovador comercializados en Perú [Tesis de grado]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2017. Disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/1023>.
36. Domínguez Parco ST, Gonzales Samamé ZL. Equivalencia *in vitro* de tabletas de isoniazida 100 mg comercializadas en el Perú [Tesis de grado]. Lima: Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2018. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/10162>.
37. Grande-Ortiz M, Taipe-Cadenillas S, Villodas-Saldaña C, Rodríguez-Calzado J, Moreno-Exebio L. Equivalencia terapéutica evaluada mediante estudios *in vitro* de medicamentos multifuentes: Estudio de casos de amoxicilina, doxiciclina y fluconazol en Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2019;36(1):74-80. doi:10.17843/rpmesp.2019.361.3912.
38. Huamaní Hinostrosa AY. Equivalencia *in vitro* de tres medicamentos de rifampicina 300 mg cápsulas comercializados en el Perú [Tesis de grado]. Lima: Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2020. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/15687>.
39. Alvarado AT, Muñoz AM, Miyasato JM, Alvarado EA, Loja B, Villanueva L, et al. *In vitro* Therapeutic Equivalence of Two Multisource (Generic) Formulations of Sodium Phenytoin (100 mg) Available in Peru. *Dissolution Technol.* 2020;27(4):33-40. doi: 10.14227/DT270420P33.
40. Alvarado AT, Muñoz AM, Bendezú M, García JA, Palomino-Jhong JJ, Ochoa-Pachas G, et al. *In vitro* Biopharmaceutical Equivalence of 5-mg Glibenclamide Tablets in Simulated Intestinal Fluid Without Enzymes. *Dissolution Technol.* 2021;28(1):1-12. doi: 10.14227/DT280121PGC2.
41. Miranda-Pérez de Alejo C, Aceituno Álvarez A, Mendes Lima Santos G, Fernández Cervera M, Jung-Cook H, Cabrera-Pérez MÁ. Policy of Multisource Drug Products in Latin America: Opportunities and Challenges on the Application of Bioequivalence *in vitro* Assays. *Ther Innov Regul Sci.* 2021;55(1):65-81. doi: 10.1007/s43441-020-00191-7.