



Medicamentos: hablando de calidad



Adriana Mendoza Ruiz
Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro

Medicamentos: hablando de calidad



Rio de Janeiro
2009

Asociación Brasileña Interdisciplinaria de SIDA (ABIA)

Av. Presidente Vargas, 446 – 13º andar – Centro

Rio de Janeiro – RJ – Brasil – Cep: 20071-907

Teléfono: +55 21 22231040 Fax: +55 21 22538495

Correo electrónico: abia@abiaids.org.br Sitio: www.abiaids.org.br

Dirección

Director-Presidente: Richard Parker

Directora Vicepresidente: Regina Maria Barbosa

Secretario General: Kenneth Rochel de Camargo Júnior

Tesorera: Miriam Ventura

Coordinación General: Veriano Terto Jr. y Cristina Pimenta

Organizadores: Gabriela Costa Chaves, Renata Reis, Veriano Terto Jr.
y Cristina Pimenta

Traducción: Patricia Cuervo Escobar

Revisión del texto: Gabriela Costa Chaves, Juan Carlos Raxach, Laura Krech

Ilustración: Calicut

Proyecto Gráfico y edición: Cecilia Leal

Editoración Electrónica: Wilma Ferraz

Tiraje: 1.000 ejemplares

Apoyo a la creación de este documento:



FORD FOUNDATION

Impresión: Stampapa Tel: (21) 2209-1850

CIP-BRASIL. CATALOGACIÓN EN LA FUENTE
SINDICATO NACIONAL DE LOS EDITORES DE LIBROS, RJ

M498m

Mendoza Ruiz, Adriana

Medicamentos : hablando de calidad / Adriana Mendoza Ruiz, Claudia Garcia Serpa Osório-de-Castro ; [traducción de Paula Cuervo Escobar]. - 1.ed. - Rio de Janeiro : ABIA, 2009.

il.

Traducción de: Medicamentos : falando de qualidade

Inclui bibliografía

ISBN 978-85-88684-44-7

1. Medicamentos. 2. Medicamentos - Controle de qualidade. 3. Drogas - Equivalência terapêutica. 4. Medicamentos - Utilização. 5. Indústria farmacêutica. I. Osório-de-Castro, Claudia Garcia Serpa. II. Título.

09-2054.

CDD: 615.1

CDU: 615.2

Se permite la reproducción total o parcial del texto de esta publicación desde que la fuente y los autores sean citados.

Distribución Gratuita

Indice



Presentación 5

Introducción 7

¿Qué es un medicamento? 8

¿Cuáles son las formas de presentación de los medicamentos? 9

¿Cómo se desarrolla un medicamento actualmente? 10

Entonces... ¿cuáles son los requisitos para que un medicamento pueda ser usado? 11

¿Qué es calidad en un medicamento? ¿Por qué la calidad es importante? 12

¿Qué puede suceder si el medicamento no es de calidad? 13

Al final, ¿en qué se basa la calidad del medicamento en el momento que es producido? 15

¿Cuando hablamos de calidad estamos refiriéndonos apenas a la forma en la cual el medicamento deberá ser producido? 16

¿A qué debemos prestar atención cuando se trata de garantizar la calidad de los medicamentos que consumimos? 18

¿Cuáles características del medicamento pueden determinar la calidad? 20

¿Qué es biodisponibilidad? 22

¿Cómo se determina la biodisponibilidad? 25

¿Por qué el medicamento innovador necesita presentar estudios de biodisponibilidad? 26

¿Es necesario medir la biodisponibilidad cada vez que se fabrica un medicamento? 27

¿Qué es la bioequivalencia? ¿Cómo se determina? ¿Cuándo es exigida? 28

¿Cómo se puede saber si dos medicamentos son equivalentes? 30

¿Qué son medicamentos genéricos y similares? ¿Cómo se diferencian? 32

¿Qué es necesario para obtener un registro de medicamento genérico? 34

¿Qué debe ser exigido para que los medicamentos sean comercializados? 35

¿Cuáles son las informaciones clave que debemos exigir al comprar o recibir un medicamento? 35

¿Cuáles efectos, además de los deseados, pueden tener los medicamentos? 38

Ante tantas informaciones importantes que necesitamos saber sobre los medicamentos, ¿qué debemos hacer? ¿A quién debemos preguntarle? 40

Veamos algunos puntos de la experiencia de Brasil con los antirretrovirales que son útiles para aclarar cuestiones claves sobre la calidad de los medicamentos y del tratamiento 42

PREGUNTAS E RESPUESTAS IMPORTANTES: 47

- 1. ¿Los multifuente (genéricos y similares) son los únicos medicamentos que necesitan demostrar que son de calidad? 47*
- 2. ¿Sólo los medicamentos bioequivalentes son de calidad? es decir, ¿bioequivalencia significa calidad? 47*
- 3. ¿La única forma de demostrar que dos medicamentos son equivalentes terapéuticos (en el ámbito clínico) es mediante la realización de estudios de bioequivalencia en seres humanos? 48*
- 4. ¿A quién le interesa la confusión entre bioequivalencia y calidad? 48*

Bibliografía consultada 50

Figura 1: *Interrelaciones de las etapas del ciclo de los medicamentos 16*

Figura 2: *Parámetros relacionados con la biodisponibilidad de un medicamento 23*

Figura 3: *Parámetros relacionados con la eficacia y la seguridad de un medicamento 24*

Figura 4: *Informaciones importantes para observar en los medicamentos 36*

Cuadro 1 *Ejemplos de Formas Farmacéuticas 9*

Cuadro 2 *Cronología de casos seleccionados sobre problemas de calidad 13*

Cuadro 3 *Aspectos que deben ser observados en el medicamento y que pueden indicar deterioro 19*

Cuadro 4 *Relación de las definiciones de equivalencia entre dos medicamentos, según la OMS 44*

Presentación



Desde su fundación (este año cumple 21 años), la Asociación Brasileña Interdisciplinaria de SIDA (ABIA) tiene como misión la difusión del conocimiento que sea capaz de movilizar a la sociedad para enfrentar la epidemia de VIH/SIDA en Brasil y ampliar el acceso a la información actualizada. La democratización del conocimiento es fundamental para la adopción de políticas públicas que contemplen las complejidades que la epidemia presenta, para garantizar la continuidad de las políticas públicas y para la sustentabilidad de las acciones por las cuales luchamos a lo largo de los últimos años.

Es con este espíritu que producimos la cartilla “Medicamentos: hablando de calidad”, la cual aborda cuestiones relacionadas con la calidad y la bioequivalencia de medicamentos. Tales temas son fundamentales para que entendamos cómo se producen los medicamentos y su forma de actuar en el organismo humano y en qué cosas debemos estar atentos cuando los utilizamos. Tales asuntos también son cruciales para que sepamos diferenciar lo que son medicamentos de referencia, genéricos y similares y para que, de esta forma, tengamos suficiente información para seguir y fortalecer el debate público relacionado con la producción y acceso a las versiones genéricas de los medicamentos. A lo largo de los últimos años, debido a nuestra participación en la lucha por el acceso universal a los antirretrovirales (ARV) y por precios más justos para nuestras realidades, identificamos dificultades de comprensión entre nuestros pares con respecto a la confiabilidad de las versiones genéricas de medicamentos. Si por una parte la producción de ARV genéricos y similares son un paso importante para la disminución de precios y aumento de la disponibilidad de tratamientos, por otra parte, muchas veces esos medicamentos son cuestionados en cuanto a su calidad al compararlos con el medicamento de referencia (de marca).

Esperamos que esta publicación sea una contribución para este debate y un estímulo para el discernimiento entre los intereses comerciales y los intereses de la salud pública. La lucha por la calidad de los medicamentos es un compromiso de todos e invitamos al lector para que participe con nosotros de este objetivo.

Gabriela Chaves

Renata Reis

Veriano Terto Júnior

Cristina Pimenta

Asociación Brasileña Interdisciplinaria de SIDA

Introducción

Los medicamentos son utilizados en el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades. Se espera que los medicamentos estén disponibles en el sistema de salud, sean de calidad y usados siempre de forma racional y adecuada para que puedan producir los resultados que se espera de ellos. Por eso, para garantizar el mejor uso, es importante que tanto los usuarios como los profesionales de la salud conozcan los principios básicos que certifican la calidad de los medicamentos y lo que puede ser hecho para que la misma sea mantenida hasta el consumo.

Tener claro en qué consiste la calidad de un medicamento también permite distinguir lo que está en juego por detrás de cada propaganda u oferta comercial. Así como son importantes en el área de la salud, los medicamentos también son un bien clave para las empresas farmacéuticas que viven de su venta. Estas empresas forman uno de los sectores industriales más lucrativos del mundo, lo que hace que surja un evidente conflicto de intereses.

Esta cartilla fue desarrollada por este motivo, porque creemos que la información es uno de los instrumentos más efectivos para enfrentar los desafíos impuestos por la epidemia de VIH/SIDA. Bajo la forma de preguntas y respuestas, nuestro objetivo es contribuir para aclarar cuestiones relacionadas con la calidad de los medicamentos, tanto para los usuarios como para los profesionales de la salud.

Las autoras;

Adriana Mendoza Ruiz
Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro

1. ¿Qué es un medicamento?

Los medicamentos son productos utilizados para auxiliar en la cura, prevención y diagnóstico de enfermedades. Estos productos tienen como base una o más sustancias – el denominado **principio activo** (fármaco).

No debemos pensar que **medicamentos** y **drogas** son la misma cosa. El término **droga** designa a cualquier sustancia de origen animal, vegetal o mineral de donde es extraído el **principio activo (fármaco)**. Adicionalmente, en Brasil y en otros países de América Latina, la palabra droga se relaciona generalmente con sustancias ilícitas que producen dependencia física, síquica o química, como la marihuana, el opio y la cocaína, entre otras.

El término **fármaco**, por su parte, se refiere de forma específica al **principio activo** aislado que es la sustancia que ejerce la acción en el organismo y será la base del medicamento.

8

Un medicamento es formado por:

El **principio activo** o **fármaco** (o una combinación de ellos), que va a ejercer la acción farmacológica y

Los **ingredientes inactivos**, que denominamos *auxiliares de formulación* y permiten transformar el fármaco en medicamento.

Generalmente los *auxiliares de formulación* usados en los medicamentos líquidos son llamados *vehículos*, mientras que los usados en los medicamentos sólidos son llamados *excipientes*.

2. ¿Cuáles son las formas de presentación de los medicamentos?

Las formas en las cuales un fármaco o principio activo se presenta como medicamento es conocida como **formas farmacéuticas**. La forma farmacéutica lleva el fármaco hasta el organismo. En las formas farmacéuticas, los fármacos y los auxiliares de formulación pueden ser escogidos y combinados de varias maneras de tal modo que ofrezcan el mejor resultado.

Son muchas las posibilidades de clasificar las formas farmacéuticas. En esta cartilla daremos algunos ejemplos de una clasificación sencilla, conforme se muestra en el Cuadro 1.

Cuadro 1 Ejemplos de Formas Farmacéuticas

Sólidas

Comprimidos, grageas, cápsulas, polvos y píldoras son formas orales.

Supositorios son formas para administración rectal, es decir, por el ano.

Óvulos deben ser introducidos en la vagina.

Existen también formas sólidas que pueden ser implantadas bajo la piel, como algunas hormonas anticonceptivas.

Semisólidas

Ungüentos, pomadas, cremas y pastas para aplicar en la superficie del cuerpo.

Líquidas

Soluciones, jarabes y suspensiones (vía oral). Emulsiones y lociones para la piel. Colirios para los ojos. Líquidos para inyección (estériles).

Gases

Líquidos para inhalar que dan origen a las formas gaseosas, como algunos anestésicos y gases medicinales (oxígeno, por ejemplo).

3. ¿Cómo se desarrolla un medicamento actualmente?

Antiguamente, los medicamentos provenían de la naturaleza, principalmente de las plantas, y únicamente con el uso se podía percibir si funcionaban o no. Aun así, como no eran evaluados de forma científica, muchas veces no era posible tener certeza absoluta de su eficacia.



10 Algunos medicamentos son usados hace muchos y muchos años. Por ejemplo, el ácido salicílico, extraído de la cáscara del sauce, es hasta hoy usado como exfoliante dermatológico. A finales del siglo XIX sirvió como base para el desarrollo de otros fármacos, como el ácido acetilsalicílico (la aspirina). Este y otros medicamentos no pasaron por procesos ni evaluaciones para verificar su actividad. Contamos con la tradición de su uso y su “pasado”.

Aún así es importante asegurar que su fabricación sea hecha con calidad y continuar observando su uso por la población para ver si ocurren efectos indeseables o peligrosos en las personas.

Actualmente, los medicamentos surgen en función de nuevas enfermedades o como nuevas formas para combatir aquellas que ya son conocidas. Como fueron introducidos en una época de mayor desarrollo tecnológico, tenemos capacidad técnica



para garantizar que sean seguros y eficaces. De esta forma, usarlos será más ventajoso que no usarlos.

En el siglo XX, a partir de mediados de los años 50, métodos específicos de investigación y evaluación comenzaron a ser desarrollados para **comprobar** propiedades fundamentales como **seguridad, eficacia y calidad**.

4. Entonces... ¿cuáles son los requisitos para que un medicamento pueda ser usado?

Todo y cualquier medicamento, nuevo o antiguo, tiene que ser:

- (1) **Seguro**, o sea, tener niveles aceptables de toxicidad; ser incapaz de representar una amenaza para el usuario porque la posibilidad de causar efectos tóxicos injustificados es pequeña;
- (2) **Eficaz**, o sea, que consigue los efectos propuestos;
- (3) **De calidad**: esta es una característica que necesitamos conocer y entender mejor y por eso es nuestro principal objeto en el tema a seguir.



5. ¿Qué es calidad en un medicamento? ¿Por qué la calidad es importante?

Nuestro propósito con esta cartilla es describir los aspectos relacionados con la calidad de los medicamentos. Existen varias definiciones de calidad, veamos algunas que pueden ser aplicadas a los medicamentos:

⇒ **Cumplimiento de los requisitos previstos para el producto.** Significa que el medicamento deberá obedecer a las normas técnicas y a las especificaciones definidas por el fabricante para su uso.

⇒ **Conjunto de características propias de un proceso, un producto o un servicio, desde el punto de vista técnico y humano, para producir los efectos deseados por el usuario.** Significa que los medicamentos deben ser fabricados y controlados según un conjunto de “buenas prácticas”, es decir, normas que, una vez obedecidas, conducen al mejor resultado posible.

12

La calidad de un medicamento se mide por la capacidad de ejercer el efecto terapéutico que de él se espera.

Esa capacidad es determinada por las propiedades que influyen en los resultados, como su identidad, pureza, contenido o potencia, las propiedades químicas, físicas y biológicas o de su proceso de fabricación.

Al ser usado, un medicamento debe:

- ser capaz de actuar sobre la situación/problema de salud para el cual fue prescrito;
- presentar niveles aceptables de toxicidad, o sea, que los beneficios de su uso sean mayores que sus riesgos.

6. ¿Qué puede suceder si el medicamento no es de calidad?

Cuando le falta calidad al medicamento, graves consecuencias pueden ocurrir, como por ejemplo, empeoramiento del estado de salud, la aparición de nuevas enfermedades o secuelas graves, incluso incapacitantes, y hasta la muerte.

Existen inúmeros casos registrados de falta de calidad de productos provocada por: fallas en los procesos de fabricación, uso de materias primas de dudoso origen, falta de capacitación de los profesionales para la fabricación de los medicamentos e incluso, fraude. Lo que con frecuencia no es posible saber es si en esos casos hay mala fe, negligencia o incompetencia. Independiente de eso, el resultado será el mismo. El Cuadro 2 presenta algunos ejemplos históricos de medicamentos que, por falta de calidad, generaron graves consecuencias para las personas.

Cuadro 2 Cronología de casos seleccionados sobre problemas de calidad

AÑO	Fármaco, auxiliar de formulación, medicamento o sustancia involucrada	CASO
1937	DIETILENOGLICOL (DEG)	Muerte de 107 niños por intoxicación con DEG en EU. El DEG fue incluido para sustituir la glicerina, que formaba parte de la fórmula original de un elixir de sulfanilamida. Como la sustancia estaba agotada en el mercado, fue "sustituida".
1967	LACTOSA	Intoxicación masiva de niños epilépticos cuya enfermedad era controlada con cápsulas de 100 mg de fenitoína en un hospital de Brisbane, en Australia. Se descubrió que el único proveedor de ese producto para el hospital había cambiado el diluyente, sulfato de calcio, agotado en el mercado local, por lactosa, en los últimos tres lotes que fabricó. Las autopsias mostraron que las víctimas tenían niveles elevados de fenitoína en la sangre.
1998	NINGÚN FÁRMACO	Cerca de 200 mujeres en todo Brasil iniciaron procesos contra el fabricante de Microvlar®, por haber quedado embarazadas inesperadamente cuando hacían uso de este anticonceptivo. El laboratorio había usado comprimidos sin principio activo, solo para probar una nueva máquina empaquetadora en lotes fabricados entre enero y abril, pero estos llegaron al mercado por fallas en las Buenas Prácticas de Manufactura. En este caso, conocido como el de las "pildoras de harina", pocas mujeres ganaron la causa. El laboratorio fue condenado a pagar indemnización.

AÑO	Fármaco, auxiliar de formulación, medicamento o sustancia involucrada	CASO
2003	CARBONATO DE BÁRIO	Falsificación de Celobar® en Brasil. Sustitución intencional de sulfato de bario (insoluble y no absorbido por el tracto gastrointestinal) por carbonato de bario (absorbido por el tracto), causando la muerte de 22 adultos por intoxicación con bario.
2003	CLONIDINA	Muerte por uso de clonidina manipulada en Brasil (medicamento fabricado en las denominadas "Farmacias de manipulación"). Antihipertensivo de acción central, la clonidina es un fármaco con bajo índice terapéutico (en el cual la dosis tóxica es muy próxima de la dosis terapéutica) y fue manipulada sin el control adecuado, provocando muerte por sobredosis.
2003	GEL DE METILCELULOSA AL 2%	Varios pacientes perdieron la visión o sufrieron grave infección ocular causada por contaminación bacteriana durante el proceso de fabricación de gel de metilcelulosa al 2%, empleado en cirugías de catarata. Varios hospitales en Brasil compraron y dispensaron el medicamento. Se especuló que el producto no tenía el registro sanitario definitivo.
2006	DIETILENOGLICOL (DEG)	Intoxicación de 82 personas – 35 hospitalizaciones y 38 muertes – en Panamá por DEG (la mayoría eran adultos mayores). Los productos sospechosos incluían una crema y un jarabe expectorante sin azúcar. Se identificó que el auxiliar de formulación rotulado como glicerina contenía en realidad una mezcla de 1% de glicerol, 25% de DEG y 75% de material desconocido. En ese momento ya se sabía que el solvente orgánico DEG era altamente tóxico por causar falla renal aguda y muerte al ser ingerido. El problema en este caso fue la falta de control de calidad en los ingredientes usados para la producción, aún cuando ya se contaba con varios métodos para la identificación de estos desvíos de calidad
2007	ÁCIDO ETIL ÉSTER METANOSULFÓNICO	Recolección del medicamento Mesilato de Nelfinavir (comercializado por la marca Viracept®) en toda Europa y en Brasil, debido a la contaminación de algunos lotes de materia prima con ácido etil éster metanosulfónico, durante el proceso de producción por el Laboratorio Roche en Basilea, Suiza. Esta contaminación tiene potencial carcinogénico para las personas. Como medida temporal, el Ministerio de Salud de Brasil suspendió la distribución del nelfinavir y recomendó la sustitución del medicamento por otro antirretroviral.

En el Cuadro 2, resaltamos dos eventos idénticos ocurridos en tiempos diferentes (70 años de diferencia), lo que demuestra que no se debe bajar la guardia cuando se trata de la calidad de los medicamentos, tanto para los que son producidos industrialmente como para aquellos que son elaborados de forma artesanal en las farmacias de manipulación.

¡Todos los procesos de fabricación de medicamentos deben seguir las buenas prácticas de fabricación y la calidad no puede ser comprometida de ninguna forma!

7. *Al final, ¿en qué se basa la calidad del medicamento en el momento que es producido?*

La calidad del medicamento es construida paso a paso y tiene como bases:

- Materias primas e ingredientes de calidad.
- Control continuo de los procesos de fabricación.
- Control del medicamento terminado (certificado de análisis).

15

El control continuo del medicamento en el proceso de fabricación implica el análisis de las características del medicamento a lo largo de un determinado periodo (creo que hay un error de concordancia en el texto en portugués). Las características medidas son, por ejemplo, composición, peso, volumen, apariencia, color y uniformidad. Esto se conoce como **control de calidad en la producción**. Cualquier desvío debe ser identificado rápidamente para que las acciones correctivas sean adoptadas y con esto se evite la fabricación de productos fuera de las especificaciones recomendadas.

Existen controles propios para cada forma farmacéutica. En la pregunta "*¿Cuáles características del medicamento pueden determinar la calidad?*" vamos a ver con más detalle las principales medidas y sus significados.

Claro que los controles de calidad durante el proceso son necesarios. Sin embargo, estos no son suficientes pues deben ser también hechos en el producto final. Los controles y los análisis en el producto terminado tienen como objetivo dar seguridad al fabricante, al sistema de salud y al paciente sobre la calidad del medicamento.

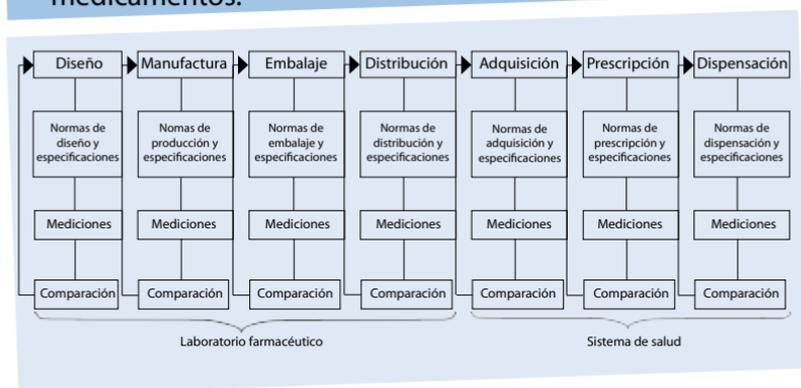
Cada lote de fabricación debe tener su certificado de análisis, donde consta que el producto cumple las especificaciones de calidad.

Por todo esto, **el fabricante debe asumir la responsabilidad por la calidad de los medicamentos que produce, pues solamente él puede observar y controlar los procedimientos adecuados de fabricación.**

8. ¿Cuando hablamos de calidad estamos refiriéndonos apenas a la forma en la cual el medicamento deberá ser producido?

16 No. Cuando hablamos de calidad de medicamentos no estamos refiriéndonos apenas a la fabricación y al acondicionamiento de los productos. Hay otras etapas que involucran las responsabilidades de las instituciones y de los profesionales del sistema de salud, corresponsables por garantizar la calidad de los medicamentos, como podemos observar en la Figura 1.

Figura 1: Interrelaciones de las etapas del ciclo de los medicamentos.



Debemos recordar siempre que la calidad se construye en cada una de las etapas del ciclo de producción. La calidad debe ser preservada hasta que el medicamento llegue al usuario final (por ejemplo, durante la distribución o en el almacenamiento en las farmacias, hospitales o en nuestras casas) y sea consumido.

Veremos aquí algunas de las etapas presentadas en la Figura 1, examinando sus implicaciones sobre la calidad.

El diseño de la forma farmacéutica, por ejemplo, debe responder a las necesidades y a las expectativas del consumidor para la función a la cual el medicamento se destina.

Ejemplo:

Para un fármaco ser aplicado sobre la piel, debe ser diseñado en forma de crema, ungüento, pomada o gel. En el caso de un fármaco que será usado en niños es preferible que esté en forma líquida y tenga color, sabor y olor aceptables.

Como en una receta culinaria, los ingredientes utilizados y la forma como todo es hecho deben estar detalladamente descritos. Esta “receta” es la base de las especificaciones del producto y es la única forma de garantizar que, cada vez que se fabrique, el medicamento será siempre el mismo.

Llamamos a este proceso de **uniformidad lote a lote**.

Generalmente las autoridades de salud tienen acceso a todas las informaciones de esta “receta”. Para quien lo prescribe y/o para el paciente, las informaciones importantes, que reciben o conocen, son más resumidas. Generalmente se refieren al nombre del (los) fármaco(s) y para qué sirven (las indicaciones), así como las instrucciones para el uso y almacenamiento.

Hay dos tipos de medicamentos fabricados artesanalmente:

- **Productos magistrales**, que son los medicamentos producidos por manipulación farmacéutica para suplir las necesidades particulares de un grupo de pacientes.
- **Medicamentos oficiales**, cuyas fórmulas están listadas en la farmacopea – que es el conjunto de normas de calidad sobre fármacos y medicamentos de un país.

Ahora cabe recordar que la manipulación de medicamentos en farmacias es un proceso artesanal, o sea, no industrial, por lo tanto **es imposible reproducir en ellas los procesos industriales que tienen por objetivo garantizar la uniformidad en la producción de cada lote de medicamentos.**

De esta forma el papel de la farmacia de manipulación es trabajar con calidad en las áreas en las cuales los productos industrializados **NO** están disponibles para las necesidades de un grupo o de un paciente en particular.

9. ¿A qué debemos prestar atención cuando se trata de garantizar la calidad de los medicamentos que consumimos?

18

El almacenamiento y la distribución son puntos claves porque cuando las buenas prácticas no son adoptadas, los medicamentos pueden sufrir alteraciones y perder sus características de calidad.

El fabricante realiza estudios para averiguar el comportamiento del producto a largo plazo en diversas condiciones de temperatura y humedad. Estos se denominan *estudios de estabilidad*. Estos estudios sirven para determinar el tiempo de vida útil del medicamento que es informado en la etiqueta, empaque y embalaje, junto con las condiciones más adecuadas para almacenamiento. Si no se siguen esas recomendaciones, el consumidor asume el riesgo de usar un producto posiblemente deteriorado, lo que podrá traer fallas en el tratamiento o daños a su salud.

Detallando:

Digamos que un medicamento tenga un tiempo de vida útil de dos años a partir de la fecha de fabricación y que las condiciones de almacenamiento durante este periodo sean “mantenerlo protegido de la luz y a una temperatura de 21 C”. Si estos cuidados no son cumplidos, la calidad del producto puede ser comprometida, reduciendo el tiempo de vida útil.

El tiempo de vida útil de un medicamento es el período durante el cual el producto conserva plenamente sus propiedades.

Es una garantía de que el producto tendrá una acción farmacológica adecuada y con el mínimo riesgo para el paciente.

Es importante que el medicamento sea revisado frecuentemente durante el tiempo que permanezca almacenado, observando los aspectos indicados en el Cuadro 3. Cualquier alteración visible puede ser un indicador de degradación del producto y, por consiguiente, su uso dejaría de ser recomendado.

Existen muchos otros factores capaces de influir sobre el resultado del tratamiento, pero nunca puede ser la falta de calidad del producto, pues esto compromete todo el resultado del tratamiento aún cuando el paciente tome el medicamento siguiendo de forma correcta las recomendaciones médicas incluyendo el horario.

19

Cuadro 3 Aspectos que deben ser observados en el medicamento y que pueden indicar deterioro

• Integridad del medicamento:

- ✓ Si es líquido: ¿está homogéneo?
- ✓ Si es sólido: ¿está manchado, quebrado o húmedo?
- ✓ Si es crema: ¿se observa separación del aceite?

• Integridad del rótulo/etiqueta:

- ✓ Debe estar legible y sin manchas.

• Integridad del envase:

- ✓ Sin huecos, manchas, perforaciones o signos humedad.

• Color, olor y consistencia:

- ✓ Cualquier alteración como cambio del color original, acumulación de residuos, aparición de depósitos, aparición de elementos sólidos en los líquidos, formación de gases (burbujas de aire), aparición de moho, etc.

10. ¿Cuáles características del medicamento pueden determinar la calidad?

Como ya mencionamos, la calidad de un medicamento es determinada por las características del propio producto y por el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación. Veamos cuáles son las características principales:



Identidad: indica que el producto contiene, de hecho, lo que el fabricante dice que contiene, es decir, es la presencia de los ingredientes descritos en el rótulo del producto farmacéutico.

20

Pureza: indica que el producto no sufrió contaminación con otras sustancias, sean de origen química (ej: aceites o solventes), biológica (ej: bacterias, hongos, sangre, tejidos orgánicos o excrementos) o física (ej: polvo u otras partículas), o incluso de otros medicamentos.



Potencia: indica la capacidad del medicamento de producir los resultados deseados. Esta característica tiene más relación con los agentes antiinfecciosos como los antibióticos y antirretrovirales.

Concentración: es la cantidad del principio activo (fármaco) contenida en una unidad del medicamento – en un comprimido, una ampolla o una medida de líquido (cucharadita, cucharada, 5 ml, 15 ml), por ejemplo.





Uniformidad: indica que todas las unidades del medicamento producido (cada comprimido, cada ampolla, etc.) poseen igual cantidad del principio activo. Por lo tanto, dos comprimidos producidos por el mismo fabricante deben tener cantidades iguales o tan equivalentes de principio activo que la diferencia no interfiera en el efecto.

Estabilidad: se refiere a la capacidad del medicamento de mantener en el tiempo sus características originales dentro de las especificaciones establecidas.



Biodisponibilidad: todo lo que hemos revisado hasta ahora nos muestra los cuidados que deben ser seguidos para que cuando tomemos un medicamento, el fármaco llegue a nuestro organismo y ejerza su efecto. No obstante, es importante ahora que sepamos que nuestro organismo – vivo y en constante actividad – también provoca cambios en el fármaco que tomamos. La **biodisponibilidad** informa sobre esas relaciones. Todos los esfuerzos anteriores para garantizar la calidad tienen por objetivo promover que el medicamento esté lo más biodisponible posible, de modo que efectúe su acción en el organismo. La **biodisponibilidad** es particular para cada tipo de fármaco y debe estar dentro de un intervalo definido y aceptable.

A seguir, vamos a dedicarnos a entender mejor esta importante característica.

11. ¿Qué es biodisponibilidad?

La **Biodisponibilidad** mide la capacidad del fármaco para desempeñar su actividad en el organismo. Está relacionada con el proceso de absorción del fármaco por el organismo y es analizada por dos aspectos básicos: la medida de la *cantidad del fármaco* que llega a la corriente sanguínea y la *velocidad* con que esto sucede. Es a partir de la corriente sanguínea que el fármaco llega al órgano sobre el cual deberá actuar.



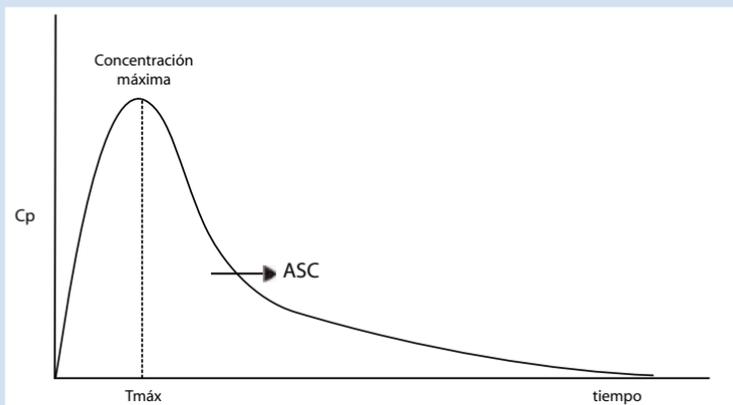
La biodisponibilidad es, por consiguiente, resultado de la *forma farmacéutica* del medicamento, de su *formulación* y de su *proceso de fabricación*.

22 Los medicamentos inyectados directamente en la corriente sanguínea están 100% disponibles para actuar en el organismo. Entretanto, aquellos administrados por vía intramuscular tendrán que recorrer un camino más largo hasta llegar a la corriente sanguínea. En este camino, parte de la sustancia será retenida en los tejidos, piel y músculos. Esto significa que su biodisponibilidad nunca será del 100%.

Afirmación similar puede ser hecha con relación a otras vías de administración. En el caso de las formas orales (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, suspensiones, jarabes, soluciones, etc.) la biodisponibilidad dependerá, en primer lugar, de la cantidad de fármaco que se libera de la forma farmacéutica y, a seguir, de su absorción por el organismo hasta alcanzar la corriente sanguínea.

En la **Figura 2** presentamos parámetros relacionados con la biodisponibilidad del medicamento. Ejemplificamos usando el caso de la toma de una dosis única.

Figura 2: Parámetros relacionados con la biodisponibilidad de un medicamento.



Fuente: Storpirtis, 1999

La figura 2 presenta de forma gráfica lo que sucede cuando tomamos una dosis única de medicamento. El eje vertical representa la concentración del fármaco en la corriente sanguínea (C_p). El eje horizontal es el tiempo transcurrido. En el tiempo cero (inmediatamente después de que hemos tomado el medicamento) no hay fármaco en la sangre. Algún tiempo después de que el fármaco es liberado de su forma farmacéutica, se disuelve y comienza a ser absorbido y su concentración en la sangre va aumentando hasta alcanzar un punto máximo (concentración máxima). El tiempo que tarda en alcanzar este punto se llama tiempo máximo ($T_{máx}$). **A medida que el fármaco es absorbido nuestro organismo lo va transformando, después es eliminado hasta desaparecer.** La concentración cambia en función del "tiempo". En la práctica, la biodisponibilidad es medida a través del parámetro "área bajo la curva" (ABC) de concentración plasmática.

23

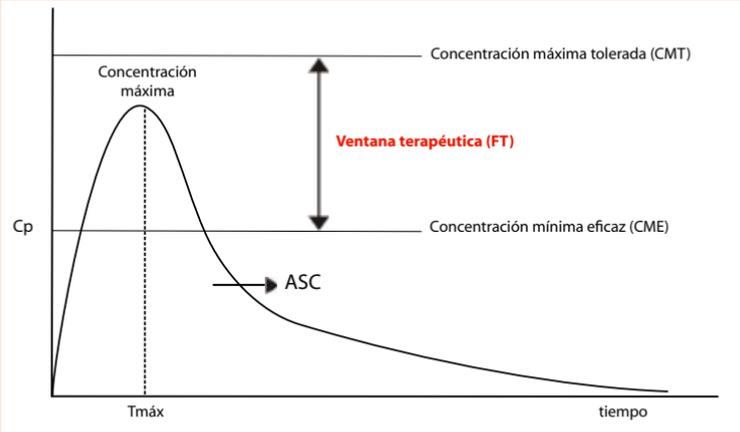
Es necesario que la concentración de cada fármaco en la corriente sanguínea sea suficiente para garantizar tanto la eficacia cuanto la seguridad del medicamento. **Es lo que llamamos ventana terapéutica.**

Un ejemplo puede ser el de las formas de "liberación controlada" en las que la liberación del principio activo del medicamento se hace gradualmente gracias a artificios tecnológicos de formulación, lo que garantiza que la concentración del fármaco en la corriente sanguínea sea siempre suficiente.

Como usted puede observar en la **Figura 3**, cualquiera que sea la forma farmacéutica del fármaco, la ventana terapéutica debe ser

respetada. En la Figura 3, observamos que la ventana terapéutica está marcada por dos líneas que cortan horizontalmente la curva de concentración plasmática. **Si en cualquier momento del tratamiento la concentración máxima no alcanza la línea de abajo (Concentración mínima eficaz – CME), el fármaco no tendrá el efecto planeado. Si la concentración sobrepasa la línea de arriba (Concentración máxima tolerada – CMT) en algún momento del tratamiento, el fármaco causará efectos tóxicos mayores que los esperados.** Por lo tanto, es preciso garantizar que todas las formas farmacéuticas presenten adecuada biodisponibilidad y permitan que el fármaco actúe dentro de la ventana terapéutica.

Figura 3: Parámetros relacionados con la eficacia y la seguridad de un medicamento.



Fuente: Storpirtis, 1999

12. ¿Cómo se determina la biodisponibilidad?

En general, durante el desarrollo de un medicamento que será usado por primera vez en el mundo (llamado innovador, original o pionero), los análisis para determinar la biodisponibilidad del producto son hechos solamente, por el fabricante, después de una serie de estudios de laboratorio (*in vitro*) y en animales (*in vivo*) y que por no involucrar personas, son llamados estudios no clínicos.

En la fase de estudios clínicos, que involucra seres humanos, la biodisponibilidad de la forma farmacéutica pretendida para el producto es determinada en el propio organismo (*in vivo*). Al principio, en un grupo reducido de voluntarios sanos. Después, en un grupo pequeño de pacientes que tengan la enfermedad a ser tratada con el nuevo producto.

Antes que el fabricante solicite el registro sanitario (que lo autoriza e entrar en el mercado) el producto aún necesita ser sometido a ensayos clínicos con un número mayor de pacientes, en condiciones controladas, esto es, con procedimientos estandarizados y documentados y seguimiento médico permanente.

En los estudios clínicos es fundamental seguir los aspectos éticos contemplados en las normas de ética de investigación en seres humanos que señalan, como paso fundamental, que cada paciente debe ser informado sobre los procedimientos y las posibles consecuencias al participar en el estudio debiéndose solicitar el Término de Consentimiento Libre e Informado (TCLI).

El registro del medicamento es concedido por la autoridad reguladora nacional – que en el caso Brasileño, es la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa). Esta agencia es responsable por garantizar que los productos, bienes y servicios sanitarios ofrecidos en el país cumplan especificaciones de calidad en beneficio de la salud de los ciudadanos.

13. ¿Por qué el medicamento innovador necesita presentar estudios de biodisponibilidad?

Para hacer el primer pedido de registro sanitario de un medicamento innovador y, por tanto, tornarlo apto para ser introducido en el mercado, el fabricante debe presentar a la Anvisa los **resultados** relacionados con los siguientes estudios:

- proceso de fabricación industrial
- estabilidad
- biodisponibilidad

Generalmente, es la industria farmacéutica de los países más desarrollados la que registra medicamentos

26

nuevos por primera vez en el mundo. Como esos productos están normalmente protegidos por patentes, los laboratorios tienen un periodo de exclusividad en el mercado, que en general es de 20 años. Sólo después de este tiempo es que los productos competidores, genéricos y similares, pueden ser registrados y comercializados, a menos que medidas legales de excepción¹ sean adoptadas.

Todas las normas referentes a los principios activos, productos farmacéuticos, auxiliares de formulación y métodos de control son normalmente reunidos en compendios que llevan el nombre de farmacopeas y deben ser legalmente reconocidos por la autoridad sanitaria de cada país.

Brasil tiene su propia farmacopea pero también reconoce otras como oficiales. Esto es importante para dar apoyo técnico para el control de calidad de los medicamentos y para las acciones de vigilancia y control de los productos disponibles en el mercado nacional.

¹ Para saber cuáles son esas medidas consulte **Chaves, Gabriela Costa, 2006.** "Patentes farmacéuticas: por qué dificultan el acceso a los medicamentos". http://www.abiaids.org.br/_img/media/cartilha_patentes.pdf

Los documentos presentados por el fabricante permitirán el seguimiento de toda la historia de producción del medicamento, de modo que se garantice su calidad en cada etapa (fabricación, envase, rotulación, embalaje y control).

La documentación debe presentar las características del producto, con sus respectivos valores y los niveles de variación permitidos.

14. ¿Es necesario medir la biodisponibilidad cada vez que se fabrica un medicamento?

No, es imposible e innecesario medirla *in vivo* cada vez que se fabrica un lote de medicamento. Esos impedimentos involucran argumentos de orden ético, moral y económico.

27

Se han hecho importantes esfuerzos para realizar estudios *in vitro* (que no envuelven seres vivos) que permiten un control de calidad confiable y también prevén el comportamiento del medicamento *in vivo*. **El ensayo de disolución**, usado para las formas sólidas, forma parte de estos estudios y debe hacerse en cada ciclo de fabricación del producto (lote a lote).

Como vimos en la Figura 2, la biodisponibilidad involucra la velocidad con la que cualquier cantidad de fármaco está disponible para acción en el organismo. Para estar disponible, el fármaco precisa ser absorbido. Para ser absorbido, el fármaco deberá disolverse, lo que sólo será posible después de su liberación de la forma farmacéutica. En el caso de las formas farmacéuticas sólidas, por ejemplo, esto sucede a partir de su desintegración.

Antes se pensaba que la desintegración sería el factor crítico para garantizar la biodisponibilidad del fármaco en el organismo. Sin embargo, estudios mostraron que la etapa realmente determinante es la disolución. Así se le dio mayor importancia a estos ensayos

como medio de evaluar, *in vitro*, las verdaderas posibilidades de que el medicamento “libere” el fármaco.

Cuando el fabricante del medicamento innovador hace cambios en la formulación y/o en el proceso de fabricación, debe informarlas a la autoridad sanitaria, que en nuestro caso es la Anvisa. Esta debe decidir si el cambio fue lo suficientemente grande como para afectar la biodisponibilidad dentro de los límites permitidos. En caso positivo, decidirá si el producto modificado deberá pasar por un nuevo estudio de biodisponibilidad para compararlo con el presentado inicialmente, o si será suficiente algún otro tipo de estudio *in vitro*.

Los estudios que comparan las biodisponibilidades de dos medicamentos se denominan estudios de **bioequivalencia** pero, como vamos a ver a continuación, esos medicamentos deben cumplir algunas condiciones muy bien definidas.

15. ¿Qué es la bioequivalencia? ¿Cómo se determina? ¿Cuándo es exigida?

Como mencionamos antes, la bioequivalencia es una prueba que compara las biodisponibilidades de dos medicamentos. Uno de ellos es llamado referencia o comparador (generalmente es el producto innovador) y el otro que se está comparando es llamado evaluado. Cada país define cuáles medicamentos pasarán por la prueba de bioequivalencia. En el caso de Brasil, es menester que el medicamento analizado sea, necesariamente, **equivalente farmacéutico (ver próxima pregunta)** del medicamento de referencia para proseguir a la fase de la prueba de bioequivalencia.

Si las biodisponibilidades de los dos medicamentos son estadísticamente iguales, estos son considerados bioequivalentes. Esta definición se genera a partir de criterios² basados en la aplicación

² Para más información, consultar ANVISA, Resolución RE nº 1170, de 19 de abril de 2006, Guía para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos.

de análisis estadísticos específicos, por exigencia de las autoridades sanitarias brasileñas. Este análisis es exigido en el momento del registro sanitario de los medicamentos en Brasil y es una medida indirecta³, es decir, una aproximación de la bioequivalencia terapéutica (experimentada en el ámbito clínico).

Resumiendo:

Lo que determina la calidad de cualquier medicamento es:

- 1) Proceso de fabricación ⇨ cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura
- 2) Características del medicamento:

- Identidad
- Pureza
- Potencia
- Uniformidad
- Estabilidad
- Biodisponibilidad

• Eficacia terapéutica:
Garantizada cuando el uso es hecho conforme las recomendaciones del fabricante y de quien lo prescribe.



³ Para otros estudios posibles, consultar ANVISA, Resolución RDC nº135 de 29 de mayo de 2003. Aprova Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos.

16. ¿Cómo se puede saber si dos medicamentos son equivalentes?

Para esto es necesario recordar varias informaciones clave sobre los medicamentos – vistos al comienzo de la cartilla– tales como: principio activo (fármaco), auxiliar de formulación, concentración, forma farmacéutica y proceso de fabricación.

En seguida debemos saber que así como hay diferentes maneras de clasificar las formas farmacéuticas en las cuales los medicamentos son presentados, también hay diferentes tipos de equivalencia entre ellos. En Brasil, si se compara un producto innovador con otro medicamento⁴, los tipos pueden ser:

1) **Alternativas farmacéuticas** al producto innovador, aún cuando son usadas para la misma indicación clínica (uso), pueden ser de tres tipos diferentes:

a. Sales diferentes (principios activos diferentes) liberando la misma base activa en el organismo, y que deben ser usados por la misma vía, pero no necesariamente deben tener la misma concentración ni forma farmacéutica. Por ejemplo:

Principio activo	Base liberada	Vía	Concentración	Forma farmacéutica	Producto
Diclorhidrato de Cloroquina	Cloroquina	Oral	400 mg (como cloroquina base)	cápsula de gelatina dura	A innovador
Sulfato de hidroxiclороquina	Cloroquina	Oral	400 mg (como cloroquina base)	cápsula de gelatina dura	B
Estearato de eritromicina	Eritromicina	Oral	250 mg (como eritromicina base)	comprimido revestido	C
Etilsuccinato de eritromicina	Eritromicina	Oral	250 mg (como eritromicina base)/ 5 mL	polvo para suspensión oral	K innovador
Estolato de eritromicina	Eritromicina	Oral	500 mg (como eritromicina base)	comprimido simple	D

⁴ El producto que se compara puede ser aún una variación del propio producto innovador.

b. Idéntico principio activo, en la misma forma farmacéutica y concentración, pero diferente composición final. Por ejemplo:

Principio activo	Base liberada	Vía	Concentración	Forma farmacéutica	Producto
Cloridrato de Ranitidina	Ranitidina	Oral	150 mg	Comprimido simple	E (innovador)
Cloridrato de Ranitidina	Ranitidina	Oral	150 mg	Comprimido revestido	F

c. Obtenidos por diferentes procesos de fabricación.

2) Equivalentes farmacéuticos al producto innovador: tienen el mismo principio activo, exactamente la misma composición, en las mismas concentraciones y resultantes de idéntico proceso de fabricación.

31

Principio activo	Base liberada	Vía	Concentración	Forma farmacéutica	Producto
Captopril	Captopril	Oral	25 mg	Comprimido	E (innovador)
Captopril	Captopril	Oral	25 mg	Comprimido	D
Captopril	Captopril	Oral	25 mg	Comprimido	I

3) Bioequivalentes (en el registro sanitario): Equivalentes farmacéuticos cuyas biodisponibilidades son estadísticamente iguales.

Tomando el ejemplo del Captopril, debemos referirnos al estudio que **compara las biodisponibilidades** del Captopril 25 mg comprimido del laboratorio D (evaluado) frente al producto del laboratorio E (referencia o innovador).

Cuando sean estadísticamente iguales, el medicamento del laboratorio D será bioequivalente al medicamento del E.

4) Equivalentes terapéuticos (en el cuidado del día a día; ámbito clínico). Equivalentes farmacéuticos cuyos efectos, con relación a la eficacia y seguridad, son esencialmente los mismos.

Como nos muestran los ejemplos, podemos identificar alternativas farmacéuticas y, de forma aproximada, los equivalentes farmacéuticos, dando atención a la descripción del medicamento en el envase/empaque. Sin embargo, esto no es posible en el caso de los bioequivalentes. Las pruebas realizadas/encomendadas por los fabricantes y analizados por la Anvisa darán los elementos necesarios para clasificar los medicamentos según sus definiciones legales.

17. ¿Qué son medicamentos genéricos y similares? ¿Cómo se diferencian?

32 Los productos conocidos como **medicamentos genéricos** son aquellos que tienen *equivalencia farmacéutica* y *bioequivalencia* con los productos **innovadores**. Son los únicos que, de acuerdo con la legislación sanitaria brasileña⁵, pueden ser **intercambiables**, es decir, el paciente puede solicitar que el medicamento recetado sea sustituido o cambiado por su genérico (y viceversa).

Entretanto, quien receta el medicamento tiene el derecho de restringir la posibilidad de cambio, desde que lo haga por escrito, de puño y letra y de forma clara y legible. Para esto, deberá informar el nombre genérico del fármaco (por su DCB⁶) y el nombre de marca del producto que indica, junto con su pedido de restricción de cambio, si fuera el caso.





Los productos **similares** son aquellos que tienen apenas *equivalencia farmacéutica* con los productos innovadores. Por ley, son obligados a presentar evaluaciones comparando su biodisponibilidad con la biodisponibilidad de los innovadores, *pero sin la exigencia de que sean estadísticamente iguales*⁷.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) llama “multifunte” o “multiorigen” a aquellos productos farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, que pueden ser o no equivalentes terapéuticos. Para la OMS, apenas los equivalentes terapéuticos son intercambiables⁸.

En Brasil no se adopta el término “multifunte”, una vez que las exigencias para similares y genéricos son diferentes. Si hiciéramos un paralelo, tanto similares como genéricos serían considerados medicamentos “multifunte”.

⁵Ley Federal 9.787, de 1999. ANVISA, Resolución RDC 16, de 2007. Reglamento técnico para registro de medicamento genérico.

⁶Ver definición en la pregunta “Cuáles informaciones-clave debemos exigir al comprar o recibir un medicamento?”

⁷ANVISA, Resolución RDC 17, de 2007. Reglamento técnico para registro de medicamento similar.

⁸Para explicación más detallada de este término, remitirse a las preguntas: Los tipos de medicamentos que existen en el mercado farmacéutico mundial son los mismos? Y cuando hablamos de medicamento genérico, todos los países entienden lo mismo? ¿Los requisitos exigidos de los medicamentos son iguales en todos los países?

18. ¿Qué es necesario para obtener un registro de medicamento genérico?

En los países en vías de desarrollo, tradicionalmente, el sector que desenvuelve fármacos es incipiente o aún inexistente. Por tanto, cuando hay empresas locales interesadas en comercializar un medicamento competidor (genérico o similar), estas deben presentar, a las autoridades competentes, la información que corresponda a la investigación desarrollada en el país de origen del producto innovador. La razón es sencilla: se trata de un fármaco que ya es conocido y evaluado, lo que, en principio, indica que ya cumplió con todas las etapas obligatorias para su registro (pruebas físicas y químicas, así como estudios no clínicos y clínicos). Esto elimina la necesidad de realizar esos estudios de nuevo bajo los mismos argumentos éticos, morales y económicos citados anteriormente, respecto al producto innovador.

34 Corresponde, entonces, a los fabricantes locales de medicamentos genéricos y similares, realizar un conjunto de acciones más reducidas, sin embargo, igualmente racionales y científicas: desarrollar y evaluar formulaciones adecuadas del producto y sus procesos de producción industrial.

Por su parte, en el país de origen del producto innovador, los laboratorios de productos competidores también desarrollan esas mismas acciones, pero no necesitan anexar informaciones sobre el producto innovador pues las mismas ya están en el acervo de la autoridad reguladora.

Implementar ese conjunto de acciones exige un cierto tiempo. Por eso, en muchos casos, el producto innovador termina siendo el único en el mercado, aún después del vencimiento de la patente. Los gobiernos pueden intervenir en este proceso, ayudando a introducir competidores en el mercado.

En los países que no reconocen patentes para el sector farmacéutico (para productos y/o procedimientos), la entrada de genéricos y similares en el mercado puede suceder en cualquier momento (inclusive antes del vencimiento del período de exclusividad en el país de origen del producto innovador). En Brasil, que desde

1997 comenzó a reconocer patentes farmacéuticas, la entrada de medicamentos genéricos y similares sólo puede suceder después de la expiración de las patentes, a no ser que medidas legales de excepción, como la licencia obligatoria⁹, sean adoptadas.

19. ¿Qué debe ser exigido para que los medicamentos sean comercializados?

Lo realmente importante es que cada país – independientemente del nivel de desarrollo – tenga el poder de establecer cuáles requisitos y cuáles documentos, de **todos los medicamentos – tanto innovadores como multifuente** – requiere para conceder el registro sanitario. Esta medida tiene por objeto **garantizar la eficacia, la seguridad y la calidad de los productos que serán comercializados en el país.**



35

20. ¿Cuáles son las informaciones clave que debemos exigir al comprar o recibir un medicamento?

Si un medicamento tiene la venta autorizada en el país, los usuarios – como consumidores de medicamentos y/o trabajadores del sector de la salud – debemos conocer las informaciones clave que permitan hacer mejor uso de ellos, así como identificar posibles desvíos de calidad. La Figura 4 nos muestra cuáles son estas informaciones.

⁹ Para conocer cuáles son esas medidas consulte Chaves, Gabriela Costa, 2006. "Patentes farmacéuticas: por qué dificultan el acceso a los medicamentos". http://www.abiaids.org.br/_img/media/cartilha_patentes.pdf

Figura 4. Informaciones importantes para observar en los medicamentos

Nombre genérico del principio activo: información que permite identificar el fármaco contenido en el medicamento que corresponde a la Denominación Común Internacional (DCI) o a la Denominación Común Brasileña (DCB). Este nombre no está protegido por derechos de propiedad, por lo tanto, no pertenece a nadie. Su función básica es **garantizar la transparencia** en todos los procesos que involucren el medicamento, sean clínicos, sanitarios, administrativos o financieros.

Ejemplo: lamivudina, estavudina, lopinavir/ritonavir

La DCI es establecida por la Organización Mundial de la Salud y sugerida a los países miembros, en tanto que la DCB es determinada por una Comisión Permanente de Revisión de la Farmacopea Brasileña, pero con base en la DCI. En Brasil, es obligatoria en todas las prescripciones en el sector público. El nombre genérico es una forma de lenguaje universal cuando hablamos de medicamentos.

36

Nombre Comercial (nombre de marca o de fantasía): nombre dado al medicamento por el fabricante. Generalmente tiene un símbolo que lo identifica como marca registrada ("®"), indicando que el nombre está protegido por derechos de propiedad y es considerado un patrimonio del laboratorio. Fijar esa marca en el consumidor es el desafío de los laboratorios para enfrentar la competencia en el mercado. Por ejemplo: medicamentos que contienen el fármaco lamivudina son comercializados como Epivir®, por Glaxo, y Lamivudina, por el laboratorio público brasileño Farmanguinhos.

A partir de 1999, la legislación brasileña estableció que los medicamentos genéricos son los únicos que pueden ser comercializados usando exclusivamente el nombre genérico del fármaco (la DCB). Los demás medicamentos utilizan el nombre de marca registrada (®), con excepción de los medicamentos fabricados por los laboratorios públicos, que permanecen comercializando sus productos similares con el nombre genérico, desde que realicen las pruebas de biodisponibilidad relativa.

Registro sanitario: número de la autorización para la comercialización expedida por la Anvisa.

Fabricante: nombre completo del laboratorio farmacéutico fabricante, con dirección, nombre de la ciudad y estado donde tiene su sede.

Responsable técnico: nombre completo del farmacéutico que ejerce las funciones como responsable técnico por el producto. En caso de falla técnica del producto, el es corresponsable.

Validad: período de tiempo durante el cual el fabricante garantiza que el medicamento mantendrá las características de calidad requeridas para su uso, desde que sean seguidas las recomendaciones del fabricante sobre condiciones adecuadas de almacenamiento.

Número do lote: es el número de control del fabricante. Permite saber cuándo fue realizado el ciclo de fabricación y garantiza el acceso a todos los documentos asociados al producto. En caso de ser identificado un problema de calidad con el medicamento, ese es el primer dato, junto con el nombre del producto y del fabricante, que debe ser informado para que sean tomadas las medidas sanitarias necesarias.

Concentración del fármaco y forma farmacéutica: cantidad del fármaco contenida en una unidad de medicamento (una gragea, o un comprimido, si es forma sólida) o en una unidad posológica (la dosis recomendada, en el caso de las formas líquidas).

Envase y empaque: debemos observar, también, las condiciones en que el medicamento se encuentra dentro del envase, (caja, frascos, tubos, tiras, blisters, ampollas y tapas), sus rótulos, sellos y complementos del empaque (inserto, cucharas medidoras, jeringas, etc.). Es necesario que estén en perfectas condiciones.

Inserto (prospecto): es importante leerlo antes de usar el medicamento porque en él se encuentran las informaciones esenciales sobre el producto e incluye las condiciones adecuadas para el almacenamiento. Sin embargo, no contiene toda la información sobre el producto, para obtenerla es necesario consultar al farmacéutico.



21. *¿Cuáles efectos, además de los deseados, pueden tener los medicamentos?*

La investigación de un medicamento implica un análisis cuidadoso de sus posibles beneficios y la posibilidad de causar efectos no deseados. No existe medicamento absolutamente libre de riesgos. Ni siquiera los llamados productos “naturales”, ni los homeopáticos u ortomoleculares, ni tampoco los tés (infusiones) o remedios caseros.

Como ya vimos aquí, los **beneficios** de un medicamento son los efectos deseados en la recuperación de la salud (como la eliminación de una infección), el alivio de los síntomas (el alivio de la congestión nasal o del dolor de cabeza durante una gripa) o el control de la enfermedad (por ejemplo, el control de la replicación del VIH que es obtenido con el uso de los antirretrovirales).

38 Los **riesgos** se refieren a la posibilidad del apareamiento de algo indeseable o inesperado cuando usamos los medicamentos. Algunos riesgos pueden ser fácilmente remediabiles, como los malestares digestivos. Otros, sin embargo, pueden ser serios o causar daños permanentes.

Cuando un medicamento nuevo es registrado por primera vez en el mundo, las informaciones sobre su eficacia y seguridad son el resultado de estudios en un número limitado de personas, en un plazo de tiempo relativamente corto y en condiciones ideales. A medida que el medicamento es registrado en diferentes países, el número de usuarios aumenta bastante. Así, la tendencia es que ocurran situaciones en las cuales aparecen efectos no observados en los ensayos clínicos. Esto sucede por una serie de razones, como por ejemplo:

- hay pacientes que pueden presentar alguna sensibilidad particular e imprevisible a algunos medicamentos;
- un mismo paciente está usando varios medicamentos al mismo tiempo y existe el riesgo de que una sustancia interfiera con la otra;
- el medicamento es usado por niños, gestantes y adultos

mayores – grupos que, por cuestiones éticas, normalmente no son incluidos en los ensayos clínicos;

- el medicamento es usado de forma diferente (dosis, intervalo) a la aprobada y autorizada por la autoridad reguladora;
- el medicamento fue evaluado en un estudio de duración más corta, pero termina siendo usado crónicamente durante mucho más tiempo, a veces años;
- el medicamento es indicado para un uso para el cual no fue adecuadamente evaluado (es el uso conocido como *off label* o no autorizado).

Es importante destacar que existen varios tipos de **efectos adversos** y, al contrario de lo que muchas personas piensan, es incorrecto referirse a todos como “efectos colaterales”. Esta es apenas una de las clasificaciones posibles para los efectos adversos.

De esta forma, es fundamental que, después de la concesión del registro para determinado medicamento, se haga el **seguimiento de la terapéutica medicamentosa** que es una forma de controlar la seguridad y la efectividad del producto, en el caso **de condiciones reales de uso**. Para este propósito fue desarrollada la farmacovigilancia, área dedicada a las actividades de detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o de cualquier otro problema relacionado con ellos.

En el caso de ocurrir un problema durante el uso de cualquier medicamento, el paciente debe informar inmediatamente a su médico, al farmacéutico, al profesional de enfermería o a cualquier otro profesional de salud que esté involucrado con el tratamiento. Estos deben entrar en contacto con el centro regional responsable por las notificaciones sobre medicamentos o con la propia Anvisa. Es absolutamente fundamental que las autoridades reguladoras tomen conocimiento del problema para que puedan adoptar las medidas necesarias y proteger a la población. Además, las informaciones también pueden contribuir para nuevas investigaciones y orientaciones, beneficiando al consumidor y a los profesionales de la salud.

22. Ante tantas informaciones importantes que necesitamos saber sobre los medicamentos, ¿qué debemos hacer? ¿A quién debemos preguntarle?

Para tener beneficios (u obtener los) de los medicamentos y reducir los riesgos, es importante:

Como paciente

- Entrar en contacto con el médico, con el farmacéutico o con el hospital que nos atiende para buscar información sobre los medicamentos;
- Conocer bien los medicamentos que tomamos;
- Leer los rótulos/etiquetas y el inserto, siguiendo las instrucciones de uso del producto y las orientaciones médicas;
- Evitar, en la medida de lo posible, tomar varios medicamentos juntos, a menos que haya recomendación médica para eso;
- Evitar la automedicación. Caso sea necesario usar medicamento de venta libre (sin necesidad de receta médica), informar al médico y al farmacéutico. Hay muchos medicamentos "naturales" que pueden causar problemas. No imagine que, por ser "natural", es absolutamente inofensivo;
- Observar los efectos de los medicamentos que usa e informar cualquier efecto no deseado a los profesionales de la salud responsables;
- Recordar que todo medicamento, sea de marca (innovador y similares), o sin marca (genérico) puede presentar problemas;



Como profesional de la salud



- Mantenerse actualizado sobre cuestiones relativas a los medicamentos, sus tipos, acciones y efectos, sin limitarse a las informaciones ofrecidas por propaganda o por la industria;
- Conocer las listas de medicamentos esenciales utilizadas en el Sistema Único de Salud (SUS) y prescribir, orientar y utilizar los medicamentos según estas listas. De esta forma, habrá mayor probabilidad de conocer mejor los medicamentos y sus efectos. Es también una manera de garantizar que el paciente tendrá acceso al tratamiento;
- Estar dispuesto a ofrecer las informaciones que los pacientes necesitan. Jamás imaginar que el paciente es “incapaz” de comprender lo que tiene que ver con su propio tratamiento. ¡Un paciente bien informado es una ganancia para el profesional de la salud!;
- Seguir cuidadosamente el tratamiento del paciente;
- Evitar, en la medida de lo posible, prescribir o administrar varios medicamentos juntos;
- Aclararle al paciente los riesgos de la automedicación y estimularlo para que cuente cuáles medicamentos usa, aunque sea por cuenta propia;
- Recordar que hay muchos medicamentos “naturales” que pueden causar problemas. No imagine que, por ser “natural”, es absolutamente inofensivo;
- Valorizar el relato del paciente sobre los efectos adversos de los medicamentos;
- No indicar un medicamento para un problema en relación al cual su eficacia no está suficientemente evaluada (el llamado uso *off-label*);

- Informar cualquier efecto no deseado a los centros regionales de farmacovigilancia o a la Anvisa. Usted contribuye para la preservación de la salud de su paciente y de toda la comunidad. Además, proporciona elementos a la autoridad reguladora para documentar la eficacia, la seguridad y la efectividad de ese medicamento en las condiciones reales de uso.

23. *Veamos algunos puntos de la experiencia de Brasil con los antirretrovirales que son útiles para aclarar cuestiones claves sobre la calidad de los medicamentos y del tratamiento*

42

Recientemente, Brasil desempeñó un papel destacado en el escenario de los antirretrovirales al declarar al efavirenz como producto de interés público. El país, por primera vez, emitió una licencia obligatoria (lo que una gran parte de la prensa, de forma inadecuada, llamó “quiebra de patente”) para este medicamento, comercializado en Brasil por el nombre de marca Stocrin®, del laboratorio Merck Sharp & Dohme (Sustiva®, en Estados Unidos). Esa decisión representa un ahorro de cerca del 30% para el Ministerio de Salud y permitirá la ampliación de la cobertura del tratamiento para otros pacientes que viven con VIH/SIDA. Pero, ¿qué significa esta licencia obligatoria?¹⁰

Pues bien, esa licencia permite que el país, en primer lugar, produzca el medicamento localmente. En principio, los laboratorios públicos Farmanguinhos y Lafepe se comprometieron a producirlo. En segundo lugar, permite también la compra de medicamento que contenga el principio activo Efavirenz de otros países que lo

¹⁰ Más informaciones pueden ser consultadas en el documento “Perguntas e Respostas sobre o Licenciamento Compulsório do medicamento efavirenz no Brasil”, disponible en http://www.abiaids.org.br/_img/media/EFAVIRENZ.pdf

produzcan como medicamento multifuente, pues el mismo no es protegido por patentes en esos países. Todo esto genera un gran ahorro de dinero.

Algunas preocupaciones naturales surgen: ¿cuál es la calidad de ese medicamento? ¿Podrá ser intercambiable con el Efavirenz de Merck? ¿Tendrá el mismo efecto en los pacientes? En ese caso, ¿cómo quedan los similares de los antirretrovirales fabricados por Brasil que son distribuidos por el Programa Nacional de ETS y SIDA?

Vamos a intentar responder de forma clara.

A pesar de saber que existen los denominados medicamentos originales, innovadores o pioneros y que todos los países entienden ese término más o menos de la misma forma, no es lo que sucede en el caso de los medicamentos genéricos, como vimos en la pregunta “¿Qué son los medicamentos genéricos y similares?, ¿cómo se distinguen?”

En algunos países, los medicamentos genéricos pueden ser definidos apenas como medicamentos comercializados bajo el nombre genérico (DCI). En estos países no hay ni siquiera la exigencia de que el medicamento tenga la misma concentración y forma farmacéutica del innovador y mucho menos que tenga comprobación de bioequivalencia para la concesión del registro sanitario.

Como también vimos, la OMS, reconociendo y respetando las diferencias, decidió adoptar el término medicamento multifuente o multiorigen. Este término es aplicado para productos fabricados por múltiples laboratorios, diferentes al que fabrica el medicamento innovador.

Nada de eso interfiere necesariamente en la calidad o en la falta de esta, pero es preciso unificar el lenguaje para que se pueda hacer ese análisis. En el campo internacional, es indispensable hablar los mismos términos, con los mismos significados. Pensando en esto, la OMS se esforzó para definir los términos “equivalente farmacéutico”, “alternativa farmacéutica” y “equivalente terapéutico”, para ayudar

a los países que están en los procesos de concesión de registro y de compras internacionales de medicamentos. En el **Cuadro 4** (a seguir), podemos observar la forma como la OMS clasifica y caracteriza los medicamentos que existen en el mercado mundial.

Cuadro 4 Relación de las definiciones de equivalencia entre dos medicamentos, según la OMS.

Tipo de equivalencia	Descripción
Equivalentes farmacéuticos	<p><i>Son idénticos en la:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • molécula (sustancia) o fármaco • concentración de fármaco • forma farmacéutica • vía de administración <p><i>Pueden ser diferentes en:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • auxiliares de formulação • processo de fabricação • outras variáveis que levem a • diferente desempenho do produto <p>por exemplo: Zidovudina 100 mg cápsula de diferentes fabricantes</p>
Alternativas farmacéuticas	<p><i>Son idénticos en la:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • parte activa de la molécula del fármaco • fracción activa de la molécula que es liberada • vía de administración <p><i>Pueden ser diferentes en:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • forma química de la molécula del fármaco (por ejemplo: sales, ésteres, complejos etc.) • forma farmacéutica • auxiliares de formulación <p><i>ejemplo de diferente forma química:</i> Saquinavir mesilato y Saquinavir como base libre</p> <p><i>ejemplo de diferente forma farmacéutica:</i> Zidovudina 100 mg en comprimido y Zidovudina 100 mg en cápsula</p>
Equivalentes terapéuticos	<p>Son aquellos productos que siendo equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, producen los mismos efectos (con relación a la eficacia y seguridad) después de que son administrados en la misma dosis y por la misma vía a los pacientes, conforme las condiciones del rótulo del medicamento. La OMS considera que la demostración de la equivalencia terapéutica puede ser realizada mediante varios tipos de estudios, incluyendo estudios de equivalencia en el organismo (<i>in vivo</i>), como la bioequivalencia que vimos anteriormente, y estudios de equivalencia <i>in vitro</i> (disolución).</p>

Aquí recordamos que, *para llegar a la fase de equivalencia terapéutica, los productos deben cumplir todas las especificaciones de calidad.* El ensayo de bioequivalencia es hecho antes del registro. Así, en ese momento, podemos afirmar que los medicamentos bioequivalentes poseen calidad indiscutible.

Sin embargo, después de ese momento, *no podemos garantizar que la bioequivalencia sea garantía de calidad,* ya que el estudio se hace una única vez. La calidad sólo continúa con las buenas prácticas de manufactura, que incluyen controles rigurosos en cada ciclo de producción.

De la misma manera, *no podemos afirmar que los medicamentos que no son bioequivalentes no sean de calidad,* pues deben seguir adecuada y continuamente las buenas prácticas de manufactura. Apenas su desempeño en cuanto a la biodisponibilidad será diferente del desempeño del medicamento innovador. Puede haber alguna variación en el desempeño entre los productos sin que esto implique una falla de calidad.

Si el medicamento es de calidad y tiene una biodisponibilidad que compruebe su acción dentro de la ventana terapéutica, aunque el sea diferente de la del producto innovador, tendrá un adecuado efecto terapéutico. Este efecto puede no ser exactamente el mismo del innovador, justamente por no ser clasificado como equivalente terapéutico, pero el tratamiento tendrá un buen resultado para el paciente. ***Este es exactamente el caso de los medicamentos antirretrovirales fabricados por los laboratorios públicos oficiales de Brasil.***

Siendo productos similares, no son equivalentes terapéuticos del medicamento innovador, pero presentan, sin lugar a dudas, resultados positivos para los pacientes, como podemos comprobar durante los más de diez años en los que han sido utilizados en el país. En este tiempo, el tratamiento universal con estos productos similares cambió completamente la cara de la epidemia en el país¹¹. *Sería, por lo tanto, un absurdo afirmar que, por el hecho de que los*

¹¹ Más informaciones pueden ser obtenidas en "Terapia Antirretroviral y Salud Pública. Un balance de la experiencia brasileña" disponible en http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-A D 3 6 - 1 9 0 3 5 5 3 A 3 1 7 4 % 7 D / % 7 B 3 8 5 F 7 5 D 7 - B 2 E 1 - 4 6 E A - B 2 3 7 - 0417288C3E12%7D/terapia_arv_e_saude_publica.pdf

similares nacionales de antirretrovirales no sean bioequivalentes a sus respectivos innovadores, no son de calidad.

Por lo tanto, **en el caso del Efavirenz lo que realmente importa no es saber si el producto que será importado o fabricado es bioequivalente al producto de la Merck, sino si es de calidad y si su uso será adecuadamente seguido**, para garantizar que ejerza el efecto terapéutico esperado. El seguimiento exige que quien prescribe el medicamento sepa cuál producto está usando el paciente y si hay cambios entre productos de diferentes orígenes.



24. PREGUNTAS Y RESPUESTAS IMPORTANTES:

1. *¿Los multifuente (genéricos y similares) son los únicos medicamentos que necesitan demostrar que son de calidad?*

No. ¡Todos los tipos de medicamentos tienen que ser de calidad!

2. *¿Sólo los medicamentos bioequivalentes son de calidad, o sea, bioequivalencia significa calidad?*

No.

Como vimos aquí, **calidad es un concepto más amplio**. Cuando decimos que hay “medicamentos de calidad”, significa que ellos cumplen los requisitos que nos garantizan que pueden ser utilizados para el uso previsto y que son producidos en laboratorios que cumplen las buenas prácticas de fabricación. Por lo tanto, sus características de calidad se mantienen a cada ciclo de fabricación (lote a lote). Los certificados de análisis de cada lote nos muestran cuáles son esos requisitos.

La bioequivalencia es una evaluación, un estudio que **SOLAMENTE** puede ser **hecho en medicamentos que ya comprobaron su calidad**.

La finalidad de este estudio no es demostrar si los dos medicamentos que se comparan son o no de calidad, sino cuál será el desempeño esperado de uno de ellos con respecto al otro. Es decir: indica si las respuestas para los pacientes serían estadísticamente iguales. Esas diferencias estadísticas pueden o no tener importancia clínica. Esto depende del tipo de fármaco. Es la autoridad reguladora de cada país la que debe decidir para qué tipo de fármacos y en qué formas farmacéuticas serán exigidas la presentación de esos estudios.

Imaginemos que un producto similar compruebe una **MEJOR** biodisponibilidad que el innovador, con mejor desempeño y manteniéndose dentro de la ventana terapéutica. ¿Este no podrá, entonces, ser más eficaz que el propio innovador? ¡Claro que sí! Por lo tanto, en este caso, ¡no hay justificación alguna para no utilizar el producto en función de su “bioinequivalencia”!

3. *¿La única forma de demostrar que dos medicamentos son equivalentes terapéuticos (en el ámbito clínico) es mediante la realización de estudios de bioequivalencia en seres humanos?*

No.

El estudio de bioequivalencia produce apenas una aproximación de la equivalencia terapéutica.

Una vez comprobada la calidad, la efectividad clínica debe ser comprobada en ensayos clínicos, estudios clínicos y epidemiológicos y en la evolución clínica de los pacientes.

4. *¿A quién le interesa la confusión entre bioequivalencia y calidad?*

Ciertamente le interesa a quien gana financieramente con esa confusión.

48 Hay quien gana estableciendo la bioequivalencia como una barrera técnica para el acceso. La obligación de la comprobación de la bioequivalencia puede impedir o atrasar la entrada de competidores en el mercado. Sin competencia, ocurre el monopolio (un producto es "dueño de todo el mercado consumidor). Y el resultado de esto es mayor lucro para un fabricante y/o para un pequeño y selecto grupo.

Resumiendo:

La bioequivalencia es un concepto vacío cuando se desea igualarlo al de calidad. El concepto de bioequivalencia sólo tiene sentido si antes se verifica la extensión de la biodisponibilidad del medicamento. Aún así, separado de las exigencias de calidad o del seguimiento clínico adecuado de los pacientes, nada significará.

El hecho de un producto ser bioequivalente al innovador no exime a los profesionales de la salud de la responsabilidad de realizar los controles de rutina, exámenes clínicos y de laboratorio en el paciente. Tampoco permite la disminución del número de consultas, de orientación o de otros procedimientos que los pacientes requieran.



25. Bibliografía consultada

ACCIÓN INTERAMERICANA POR LA SALUD. Genéricos y bioequivalencia: balance y perspectivas en América Latina. In: ACESSO UNIVERSAL Y USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS, 2004, Lima. Resumen... Lima, 2004.

ARA, A.; MARCHAND, B. *Buscando remedio*: atención básica y uso de medicamentos esenciales: una guía de aprendizaje y de acción para el trabajador de salud a nivel local. Managua: Acción Interamericana por la Salud, 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde. Medida provisória n. 2.190-34, de 23 de agosto de 2001. Altera dispositivos das Leis n. 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e n. 6.437, de 20 de agosto de 1977, que configura infrações à legislação sanitária federal e estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Poder Executivo, Brasília, 24 ago. 2001.

BRASIL. Anvisa. Aprova Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Resolução RDC n. 135 de 29 de maio de 2003. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Poder Executivo, Brasília, 2 jun. 2003.

BRASIL. Anvisa. Determina a publicação do "Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução". Resolução RE n. 310, de 01 de setembro de 2004. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Poder Executivo, Brasília, 3 set. 2004.

BRASIL. Anvisa. Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos. Resolução RE n. 1170, de 19 de abril de 2006. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Poder Executivo, Brasília, 24 abr. 2006.



BRASIL. Anvisa. Aprova o Regulamento Técnico, em anexo, para registro de medicamento similar. Resolução RDC n. 17, de 03 de março de 2007. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Poder Executivo, Brasília, 5 mar. 2007.

BRASIL. Lei n. 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei n. 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Poder Executivo, Brasília, 11 fev. 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Perguntas e Respostas sobre recolhimento do Nelfinavir pelo Laboratório Roche*. Brasília: MS, 2007. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISE77B47C81TEMID7FA1CA012EA04BA79FD150138C69DE64PTBRIE.htm>>.

D'LEÓN, L. F. P.; HERNANDEZ, A. R. *Buenas Prácticas de Manufactura vigentes: Análisis comparativo de normas de algunos países*. 2. ed. Santa Fe de Bogotá: OPS/OMS: Universidad Nacional de Colombia, 1993.

DOKOUMETZIDIS, A.; MACHERAS, P. A century of dissolution research: from Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System. *International Journal of Pharmaceutics*, [S.l.], v. 321, n. 1-2, p. 1-11, sept. 2006.

E-FARMACOS. *Aumenta a 32 el numero de muertos en Panamá*. [S.l.], 2006. disponible en: <<http://www.essentialdrugs.org/efarmacos/archive/200610/msg00035.php>>. Acceso en: fev. 2007.

HOMEDES, N.; UGALDE, A. Políticas de medicamentos multiorigen en América Latina: encuesta de 10 países. *Fármacos*, [S.l.], v. 8, n. 1, p. 48-55, 2005.

KOPP-KUBEL, S. Las denominaciones comunes internacionales (DCI) de las sustancias farmacéuticas. *Oficina Sanitaria Panamericana*, [S.l.], v.119, n. 5, p. 423-430, 1995.

OMS. *Cómo desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional*. 2.ed. Ginebra, 2002.

SALDARRIAGA, R. A.; SANTICH, I. *Calidad factor determinante de la eficacia de los medicamentos*. 2. ed. Santa Fe de Bogotá: OPS/OMS: Universidad Nacional de Colombia, 1993.

SANTICH, I. *Políticas farmacéuticas y calidad total el desafío del sector farmacéutico a fines del siglo XX*. 2.ed. Santa Fe de Bogotá: OPS/OMS, 1993.

SEMINÁRIO INTERNACIONAL PERSPECTIVAS PARA O FORTALECIMENTO DOS MERCADOS DE MEDICAMENTOS SIMILARES E GENÉRICOS EM PAÍSES EM VIAS DE DESENVOLVIMENTO, 2003, Brasília. *Relatório final...* Brasília: MS: OPS, 2005.

STORPIRTIS, S. *Biofarmacotécnica: fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambiabilidade de medicamentos genéricos*. São Paulo: Universidade de São Paulo, 1999.

TAPIA, J. L.; ARIAS, T. D. *Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso*. Washington: OPS, 1999.

U.S.FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION. *Consumer education: ensuring safe use of medicine*. [S.l.], [2007?]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/ensuring_safe_use_text.htm>. Acceso en: dez. 2007.

VERNENGO, M. *Elementos técnicos de una política de medicamentos genéricos*. Washington: OPS/OMS, 1993.

WHO. Annex 7: Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability: fortieth Report of WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Geneva, 2006.

WHO. The impact of implementation of ICH guidelines in Non-ICH countries. In: CONFERENCE GENEVA, 2001, Geneva. *Report...* Geneva, 2002.

Sobre las autoras

ADRIANA MENDOZA RUIZ

Química Farmacéutica de la Universidad Nacional de Colombia. Magíster en Salud Pública de la Escuela Nacional de Salud Pública Sérgio Arouca de la Fundación Oswaldo Cruz (ENSP/Fiocruz). Actualmente Oficial Técnica del Área de Sistema y Servicios de Salud de la Organización Panamericana de Salud en Washington DC. Fue investigadora visitante del Núcleo de Asistencia Farmacéutica (NAF/ENSP/Fiocruz), profesional especializada del Ministerio de Salud de Colombia y consultora de la Secretaria Distrital de Salud (Bogotá/Colombia) e inspectora del área de calidad en los Laboratorios Abbott (Bogotá/Colombia).

52

CLAUDIA GARCIA SERPA OSORIO-DE-CASTRO

Farmaceuta (1980-UFRJ), Farmaceuta Industrial (1981-UFRJ), Magíster en Ciencias Farmacéuticas (1996-UFRJ), Doctora en Salud de la Infancia – Salud Colectiva (2002-IFF/Fiocruz). Investigadora del Núcleo de Asistencia Farmacéutica, Escuela Nacional de Salud Pública Sérgio Arouca de la Fundación Oswaldo Cruz (NAF/ENSP/Fiocruz).

Desde su fundación (este año cumple 21 años), la Asociación Brasileña Interdisciplinaria de SIDA (ABIA) tiene como misión la difusión del conocimiento que sea capaz de movilizar a la sociedad para enfrentar la epidemia de VIH/SIDA en Brasil y ampliar el acceso a la información actualizada.

Es con este espíritu que esta cartilla aborda cuestiones relacionadas a la calidad y a la bioequivalencia de medicamentos, fundamentales para que entendamos su acción en el organismo humano y en qué cosas debemos estar atentos cuando los utilizamos.



www.abiaids.org.br

Apoyo:



FORD FOUNDATION