

Bioequivalencia *in vitro*: una oportunidad para el desarrollo y comercialización de los medicamentos genéricos nacionales

In vitro bioequivalence: an opportunity for the development and commercialization of national generic medicines

Miguel Ángel Cabrera-Pérez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5897-2230>

Claudia Miranda Pérez de Alejo¹ <https://orcid.org/0000-0002-0500-5017>

Mirna Fernández Cervera² <https://orcid.org/0000-0001-6537-3367>

¹Universidad Central “Marta Abreu” de las Villas, Centro de Bioactivos Químicos. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

²Universidad de La Habana, Instituto de Farmacia y Alimentos. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: macabreraster@gmail.com, macabrera@uclv.edu.cu

RESUMEN

Introducción: La sustitución de los estudios de bioequivalencia *in vivo* por ensayos de disolución *in vitro*, basado en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, ha emergido como una importante herramienta para la demostración de la intercambiabilidad terapéutica de productos genéricos.

Objetivo: Evaluar las oportunidades y potencialidades de la industria farmacéutica nacional para el desarrollo y comercialización de medicamentos genéricos eficaces y seguros, sobre la base de la aplicación de estudios de bioequivalencia *in vitro*.

Métodos: Se realizó un análisis de la regulatoria internacional y nacional sobre bioequivalencia *in vitro*. Se propuso un nuevo sistema de clasificación biofarmacéutica provisional y se demostró su aplicación a la clasificación de las formas sólidas orales del Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba de 2019.

Resultados: El análisis de la regulatoria nacional sobre bioequivalencia *in vitro* y su comparación con la regulatoria internacional ponen en evidencia que desde el año 2007 no se actualiza la regulatoria en Cuba, lo que permite la demostración de la intercambiabilidad terapéutica para fármacos con alta permeabilidad y baja

solubilidad. Del mismo modo, se observa una limitada aplicación de esta regulatoria. El método consenso propuesto para la predicción de la permeabilidad clasifica adecuadamente más de un 95 % de la permeabilidad en humanos y permite una mejor clasificación biofarmacéutica provisional. El modelo identificó que más del 66 % de los fármacos incluidos en formulaciones orales de liberación inmediata del Cuadro Básico de Medicamentos podrían exonerarse de estudios de bioequivalencia en humanos y demostrar su intercambiabilidad mediante ensayos de disolución *in vitro*.

Conclusiones: La industria farmacéutica cubana tiene la capacidad y posibilidad de potenciar el desarrollo de genéricos intercambiables, con la aplicación de estudios de bioequivalencia *in vitro*, a un menor costo, lo que posibilita su registro y comercialización en los mercados más exigentes.

Palabras clave: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica; bioexención; medicamentos genéricos; permeabilidad; solubilidad; bioequivalencia.

ABSTRACT

Introduction: The replacement of *in vivo* bioequivalence studies with *in vitro* dissolution assays, based on the Biopharmaceutical Classification System, has emerged as an important tool for demonstrating the therapeutic interchangeability of generic products.

Objective: Assess the chances and potentialities of the national pharmaceutical industry for the development and commercialization of effective and safe generic medicines, based on the application of *in vitro* bioequivalence studies.

Methods: An analysis of the international and national regulations on *in vitro* bioequivalence was carried out. A new provisional biopharmaceutical classification system was proposed and its application to the classification of oral solid forms of the 2019 Basic Chart of Medicines of Cuba was demonstrated.

Results: The analysis of the national regulation on *in vitro* bioequivalence and its comparison with the international regulatory show that since 2007 the regulatory one in Cuba has not been updated, which allows the demonstration of therapeutic interchangeability for drugs with high permeability and low solubility. Similarly, there is limited application of this regulation. The proposed consensus method for predicting permeability adequately classifies more than 95% of human permeability and allows for better interim biopharmaceutical classification. The model identified that more than 66% of the drugs included in oral formulations of immediate release of the Basic Chart of Medicines could be exempted from bioequivalence studies in humans and demonstrate their interchangeability through *in vitro* dissolution assays.

Conclusions: The Cuban pharmaceutical industry has the capacity and possibility to promote the development of interchangeable generics, with the application of *in vitro* bioequivalence studies, at a lower cost, which makes it possible to register and market them in the most demanding markets.

Keywords: Biopharmaceutical Classification System; bioexention; generic drugs; permeability; solubility; bioequivalence.

Recibido: 10/01/2022

Aceptado: 24/01/2022

Introducción

El desarrollo de medicamentos de calidad, seguros, efectivos y asequibles para la población es una de las prioridades de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La pandemia de la COVID-19 no solo ha puesto en evidencia las debilidades de los sistemas sanitarios a nivel global, sino también la necesidad de potenciar la industria de medicamentos genéricos o multifuentes para asegurar de manera rápida y eficaz el suministro de medicamentos, tanto para asistir a pacientes con COVID-19 como para el resto de enfermedades y dolencias.⁽¹⁾

Los medicamentos genéricos se insertan en el mercado después que los medicamentos innovadores han vencido sus patentes, por lo que requieren demostrar que pueden ser administrados en sustitución de estos, con similar seguridad y eficacia, o sea ser intercambiables.⁽²⁾ La intercambiabilidad terapéutica de los productos genéricos deberá estar documentada en las solicitudes de inscripción del registro de medicamentos mediante estudios de bioequivalencia en humanos, estudios farmacodinámicos comparativos en humanos, ensayos clínicos comparativos, o mediante ensayos de disolución *in vitro* basados en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).⁽²⁾ Aunque los estudios de bioequivalencia en humanos han sido considerados el “estándar de oro” para la demostración de la intercambiabilidad terapéutica de los productos genéricos, en los últimos 15 años este enfoque ha cambiado con la aplicación del SCB.⁽³⁾

El SCB es un marco científico para clasificar un fármaco considerando su solubilidad acuosa (relativa a la dosis) y su permeabilidad intestinal. La combinación de estas propiedades con la disolución del medicamento se considera los tres factores más importantes que modulan la velocidad y cantidad absorbida de un ingrediente farmacéutico activo (IFA), a partir de formas farmacéuticas sólidas y orales de liberación inmediata. El SCB clasifica los IFA en cuatro clases según su valor de solubilidad/dosis y permeabilidad. Los compuestos con alta solubilidad (clase 1 y 3) pueden ser exonerados de los ensayos de bioequivalencia *in vivo* en humanos, por ensayos de disolución *in vitro*, lo que se conoce como bioexención. La bioexención elimina la innecesaria exposición de individuos sanos a medicamentos, reduce la carga regulatoria y brinda un alivio económico, mientras mantiene el alto estándar de salud pública para la equivalencia terapéutica.⁽⁴⁾

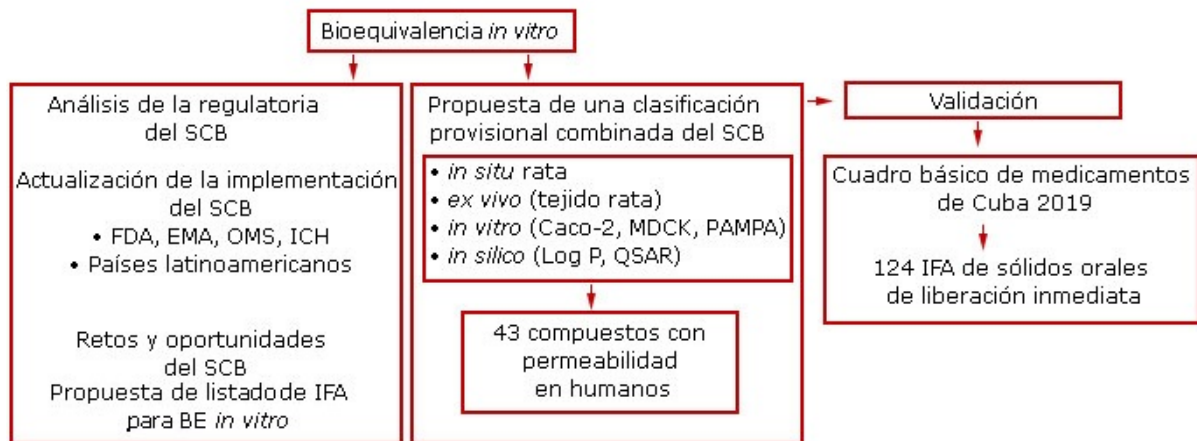
Las principales autoridades regulatorias y organizaciones internacionales de medicamentos como la FDA (*Food and Drug Administration, USA*),⁽⁵⁾ la EMA (*European Medicine Agency*)⁽⁶⁾ y la OMS,⁽²⁾ han adoptado las guías para el uso de la bioexención basado en el SCB. Recientemente la ICH (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) ha publicado una armonización de la guía con el objetivo de alcanzar un entendimiento sobre su aplicabilidad y las condiciones para la implementación global de los ensayos de bioexención.⁽⁷⁾

La industria farmacéutica cubana tiene dentro de su misión la producción de medicamentos para el mejoramiento de la salud del pueblo y la generación de bienes exportables y uno de sus principales programas es el desarrollo de medicamentos genéricos y productos farmacéuticos de avanzada. Sin embargo, los estudios de bioequivalencia *in vivo* para la demostración de la intercambiabilidad terapéutica de los medicamentos multifuentes está limitado a un pequeño grupo de productos según la prioridad terapéutica, el riesgo sanitario, la experiencia nacional en el uso clínico y el criterio de otras autoridades sanitarias y organizaciones internacionales como la OMS.⁽⁸⁾ Esta situación, unida a la no exigencia de estudios de bioequivalencia para el registro de los productos multifuentes nacionales, hace que sus posibilidades de exportación, dentro de un mercado internacional muy poco diversificado y cada vez más competitivo, sea limitada.

Por todo lo anterior, el objetivo de esta comunicación fue evaluar las oportunidades y potencialidades de la industria farmacéutica nacional para el desarrollo y comercialización de medicamentos genéricos eficaces y seguros, sobre la base de la aplicación de estudios de bioequivalencia *in vitro*.

Métodos

Para abordar el estudio integral sobre las potencialidades de aplicación de la bioequivalencia *in vitro* al desarrollo de genéricos nacionales se siguió la siguiente metodología: a) Análisis de la actualidad regulatoria internacional y nacional sobre bioequivalencia *in vitro*, b) Desarrollo de una propuesta de sistema de clasificación biofarmacéutica provisional, y c) Aplicación del nuevo sistema de clasificación biofarmacéutica provisional a la clasificación del Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba del 2019 (CBM-2019). En la figura se muestra el esquema de trabajo seguido en esta investigación.



Caco-2: línea celular de adenocarcinoma de colon humano; MDCK: línea celular de riñón de perro; PAMPA: ensayos de permeabilidad con membranas artificiales; Log P: coeficiente de partición; QSAR: relación cuantitativa estructura-actividad; BE: bioequivalencia

Fig. - Estrategia biofarmacéutica para el desarrollo de genéricos intercambiables.

Análisis de la actualidad regulatoria internacional y nacional sobre bioequivalencia *in vitro*

Para hacer un análisis exhaustivo de la regulatoria relacionada con las bioexenciones, basadas en el SCB, se revisaron las normativas internacionales emitidas por las agencias regulatorias de medicamentos más utilizadas en América Latina (FDA y OMS), y se consideró la nueva guía armonizada publicada por ICH.

Los países latinoamericanos que se incluyeron en el estudio fueron seleccionados sobre la base de la información disponible en los sitios web de sus agencias regulatorias. Se recopiló información actualizada sobre la implementación de las bioexenciones basadas en el SCB, la existencia de un listado de medicamentos candidatos a bioexención, la autorización de centros para la realización de estudios *in vitro*, así como su correspondencia con la más reciente armonización de la ICH.⁽⁹⁾ Teniendo en cuenta la información recopilada se analizaron todos los IFA listados por las autoridades regulatorias latinoamericanas para los que se ha obtenido una bioexención basada en el SCB (clases 1 y 3).

Desarrollo de una nueva propuesta de sistema de clasificación biofarmacéutica provisional

Se recopilaron datos de la literatura de 43 compuestos con valores de permeabilidad intestinal en humanos, y se complementaron con valores de permeabilidad obtenidos por diferentes métodos teóricos y experimentales (*in situ*, *ex vivo* e *in vitro*) y con el uso de protocolos experimentales homogéneos. Posteriormente se aplicó un esquema de clasificación por categorías (alta y baja

permeabilidad). Para la clasificación final de la permeabilidad de los IFA se utilizó como comparador el valor de permeabilidad del metoprolol (referencia de alta permeabilidad) en cada uno de los ensayos, así como información complementaria de la fracción oral absorbida y la biodisponibilidad absoluta en humanos. Se analizó cada modelo experimental de permeabilidad y se propuso un modelo final basado en un consenso de "voto mayoritario". Finalmente, los 43 compuestos de referencia fueron provisionalmente clasificados según las categorías del SCB y acorde a los requerimientos de la OMS.⁽¹⁰⁾

Aplicación del nuevo sistema de clasificación biofarmacéutica provisional

El modelo final de permeabilidad fue aplicado a la clasificación biofarmacéutica provisional de fármacos en formas orales sólidas de liberación inmediata del CBM de Cuba del 2019,⁽¹¹⁾ con vista a identificar potenciales candidatos para bioexención. Se excluyeron los IFA con estrecho margen terapéutico, los administrados por vía parenteral, rectal, tópica, sublingual, transdérmica y los de liberación modificada, para los cuales no se aplica el SCB.

Finalmente se identificaron las principales oportunidades y potencialidades para una mayor armonización y aplicación de los requisitos regulatorios del SCB para demostrar la intercambiabilidad terapéutica de los productos multifuentes nacionales y facilitar el desarrollo y comercialización de medicamentos genéricos eficaces y seguros.

Resultados

La implementación en América Latina de la normativa para bioexención, según el SCB, difiere mucho entre las autoridades regulatorias. Países como Brasil, Chile, Colombia, El Salvador, Ecuador, Perú, Venezuela, Argentina y Uruguay reconocen la bioexención para fármacos con alta solubilidad (clase 1 y 3 del SCB), similar a lo aceptado por las principales agencias regulatorias internacionales como la FDA, EMA y OMS. De ellos, solo Brasil, Chile, Argentina y Colombia tienen una regulatoria más afín a la propuesta armonizada de la ICH,⁽⁷⁾ aunque difieren en aspectos como la selección de la potencia del medicamento para los estudios de solubilidad, el tipo de estudio de permeabilidad a realizar, el volumen del medio de disolución, la velocidad de agitación, el tiempo para completar la disolución entre otros.⁽¹²⁾

Otros países como Panamá, Costa Rica y Cuba necesitan actualizar su regulatoria sobre bioequivalencia *in vitro*, ya que consideran que algunos fármacos clase 2

del SCB pudieran ser bioexonerados de ensayos de bioequivalencia *in vivo*. Además, en el caso de Cuba, toda la información relacionada con la bioexención se encuentra dispersa en tres regulaciones.^(13,14,15) En países como Bolivia, Paraguay, Nicaragua, Belice, Surinam, Guyana, Guatemala, Jamaica, Honduras, República Dominicana, Haití y Trinidad y Tobago no hay información sobre la implementación de estudios de bioequivalencia.

Por otro lado, países como Brasil, Chile, Colombia, Perú Uruguay, México y Costa Rica, cuentan con un listado de IFA que pueden demostrar su intercambiabilidad terapéutica mediante bioequivalencia *in vitro*. A los IFA pertenecientes a estos listados se les aplicó nuestra propuesta de clasificación biofarmacéutica provisional y se identificaron 99 IFA clase 1 y 3 del SCB, de los cuales 19 tienen monografías publicadas por la Federación Internacional de Farmacéuticos (FIP) y 33 están incluidos dentro del listado de medicamentos esenciales de la OMS. Este resultado brinda la posibilidad de conocer qué fármaco, a partir de datos científicos contrastados, puede justificar la exención de estudios de bioequivalencia *in vivo* por estudios de disolución *in vitro*, además de brindar una mayor transparencia para una toma de decisión por parte de la agencia regulatoria.

Los resultados revelaron que el modelo consenso predijo correctamente el 95,3 % de la permeabilidad en humanos. La aplicación del modelo propuesto a la clasificación biofarmacéutica provisional de 124 fármacos orales de liberación inmediata incluidos en el CBM de Cuba del 2019 demostró que el 66,1 % pertenece a las clases 1 y 3 del SCB.

Aunque los resultados alcanzados son satisfactorios, varios son los retos y oportunidades que tiene la industria farmacéutica cubana en la implementación de los ensayos de bioequivalencia *in vitro* (Cuadro).

Cuadro - Oportunidades y retos para potenciar el desarrollo de estudios de bioequivalencia *in vitro* basado en el SCB

Oportunidades	Retos
<ul style="list-style-type: none"> - Existencia de un nuevo programa de genéricos de la OMS para América Latina. - Crecimiento de las ventas globales de genéricos. - Incremento en la disponibilidad de medicamentos que expiran patentes. - Un menor riesgo de bioinequivalencia por aplicación de bioexenciones. - La bioequivalencia <i>in vitro</i> brinda un alivio económico para gobiernos y pacientes, manteniendo un alto estándar en la salud pública por la equivalencia terapéutica. - Existencia de una guía armonizada por la ICH para la bioexención. - La FIP ha publicado más de 40 monografías sobre bioexención basada en el SCB. -El CBM en Cuba está clasificado según el SCB. 	<ul style="list-style-type: none"> - Incrementar los estándares regulatorios nacionales sobre bioexención basada en el SCB. - Poca sensibilización empresarial sobre las potencialidades de la bioequivalencia <i>in vitro</i> para el desarrollo de genéricos eficaces y seguros. - Limitado acceso a productos de referencia o innovadores para la comparación con los genéricos. - No hay laboratorios acreditados para el desarrollo de estudios de bioequivalencia <i>in vitro</i>.

Discusión

Del análisis de la regulatoria nacional sobre bioequivalencia *in vitro* basada en el SCB, Cuba es uno de los pocos países en la región que no tiene requerimientos regulatorios actualizados, lo que limita la aplicación del SCB a la demostración de la intercambiabilidad terapéutica de los productos multifuentes.

La robustez de los resultados alcanzados con el desarrollo de un modelo consenso para la clasificación provisional biofarmacéutica y su aplicación al CBM de Cuba sugieren el alto porcentaje de las formas sólidas orales del CBM de Cuba que pudieran demostrar su intercambiabilidad terapéutica, a través de un ensayo de disolución *in vitro*, menos costoso y más fácil de aplicar, asegurando la eficacia y la calidad de los productos farmacéuticos.⁽¹¹⁾

Como se puede apreciar, las oportunidades para apostar por la bioequivalencia *in vitro* en nuestro país son muchas, lo que permitiría a la industria farmacéutica cubana desarrollar genéricos eficaces y seguros para la población, incrementar sus posibilidades de exportación hacia los mercados más exigentes y disminuir los costos económicos y éticos que implica la evaluación en humanos.

Consideraciones finales

Los estudios de bioequivalencia *in vitro*, basados en el SCB, son ampliamente aceptados por las principales agencias internacionales para demostrar la intercambiabilidad terapéutica de los medicamentos genéricos. Cuba acepta estos ensayos, pero su regulatoria necesita una actualización y su definitiva implementación. Por otro lado, se propone un nuevo método consenso para la predicción de la permeabilidad y su aplicación a la clasificación biofarmacéutica provisional de los IFA del CBM de Cuba, el cual identifica el 66,1 % de los fármacos como clase 1 y 3 del SCB, los que podrían ser bioexonerados de ensayos de bioequivalencia *in vivo* en humanos. La sustitución de los costosos estudios de bioequivalencia en humanos por ensayos de disolución rápidos, sencillos y confiables permitiría demostrar la intercambiabilidad terapéutica de los productos multifuentes nacionales a un menor costo económico y ético, posibilitando el registro y comercialización de medicamentos seguros y efectivos, en los mercados más exigentes.

Se concluye que la industria farmacéutica cubana tiene la capacidad y posibilidad de potenciar el desarrollo de genéricos intercambiables, con la aplicación de estudios de bioequivalencia *in vitro*, a un menor costo, posibilitando así su registro y comercialización en los mercados más exigentes.

Referencias bibliográficas

1. Asociación Española de Medicamentos Genéricos. La industria farmacéutica de medicamentos genéricos en España frente a la pandemia de la Covid-19: Al servicio de los ciudadanos y del Sistema Nacional de Salud. España: AESEG; 2020 [acceso 18/12/2021]. Disponible en: https://www.actasanitaria.com/documentos/informe-sobre-la-industria-de-medicamentos-genericos-en-espana-frente-a-la-covid-19_1511858_102.html
2. WHO. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Annex 6, WHO Technical Report Series, No 1003. Geneva: WHO; 2017 [acceso 18/12/2021]. p. 18-236. Disponible en: <https://digicollections.net/medicinedocs/documents/s23245en/s23245en.pdf>
3. 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](https://doi.org/10.1023/a:1016212804288)
4. Cook JA, Davit B, Polli JE. Impact of Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers. Mol Pharm. 2010;7(5):1539-44. DOI: [10.1021/mp1001747](https://doi.org/10.1021/mp1001747)
5. CDER/FDA. Guidance for industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Florida: FDA; 2017 [acceso 20/12/2021]. Disponible en: <https://n9.cl/s9f7w>
6. EMA. EMA/CHMP: Guidelines on the investigation of Bioequivalence. London: EMA; 2010 [acceso 20/12/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
7. CHMP/ICH. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Guideline. Biopharmaceutics classification system-based biowaivers M9. Amsterdam: EMA; 2019 [acceso 20/12/2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers>
8. Sánchez González CA. Experiencia Reguladora Cubana en Calidad y Bioequivalencia para la Intercambiabilidad Terapéutica de Medicamentos Genéricos. Acta Farm Bonaer. 2006;25(3):468-73.
9. 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 Jan 29;55(1):65-81. DOI: [10.1007/s43441-020-00191-7](https://doi.org/10.1007/s43441-020-00191-7)

10. Cabrera-Pérez MÁ, Pham-The H, Cervera MF, Hernández-Armengol R, Miranda-Pérez de Alejo C, Brito-Ferrer Y. Integrating theoretical and experimental permeability estimations for provisional biopharmaceutical classification: Application to the WHO essential medicines. *Biopharm Drug Dispos.* 2018;39(7):354-68. DOI: [10.1002/bdd.2152](https://doi.org/10.1002/bdd.2152)
11. Miranda-Pérez de Alejo C, Fernández-Cervera M, Reyes-Naranjo M, Cabrera-Pérez MA. Aplicación del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica al Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba: ¿bioequivalencia *in vivo* o disolución *in vitro*? *Rev OFIL·ILAPHAR.* 2020 [acceso 20/12/2021];54830(4):1-10. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-714X2020000400007
12. Miranda C, Aceituno A, Fernández M, Mendes G, Rodríguez Y, Llauró V, *et al.* ICH Guideline for Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaiver (M9): Toward Harmonization in Latin American Countries. *Pharmaceutics.* 2021 Mar 10;13(3):363. DOI: [10.3390/pharmaceutics13030363](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030363)
13. CECMED. Regulación 18-07: Requerimientos para estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia. La Habana: CECMED; 2007.
14. CECMED. Regulación 41/2005: Requerimientos de la Demostración de Intercambiabilidad Terapéutica para el Registro de los Productos Farmacéuticos Multiorigen. La Habana: CECMED; 2005.
15. CECMED. Regulación No. 48 / 2007. Requisitos para aplicar y/o diseñar un ensayo de disolución en cápsulas y tabletas de liberación inmediata. La Habana: CECMED; 2007.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.