



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**Requisitos de estudios de intercambiabilidad para
medicamentos que se encuentran en el Compendio Nacional de
Insumos para la Salud del Consejo de Salubridad General**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGICO**

**PRESENTA:
ALEXIS URIEL BERNAL SOTO**

**ASESORA DE TESIS:
Dra. Helgi Helene Jung Cook**



Ciudad Universitaria, CD. MX., 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

I.	INTRODUCCIÓN.....	4
II.	ANTECEDENTES.....	4
2.1.	Medicamentos genéricos.....	5
2.2.	Pruebas de intercambiabilidad para medicamentos genéricos en México	8
2.3.	Cuadro Básico de Medicamentos y Compendio Nacional de Insumos para la Salud (CNSI).....	12
2.4.	Marco Regulatorio de los estudios de intercambiabilidad en México.....	13
2.4.1.	Perfiles de disolución.....	13
2.4.2.	Criterios para considerar similares el producto de prueba y de referencia..	14
2.4.3.	Lineamientos para realización de prueba de bioequivalencia (biodisponibilidad) como prueba de intercambiabilidad.	15
2.4.4.	Parámetros de bioequivalencia.....	17
2.4.5.	Pruebas especiales de tipo C*	18
2.5.	Proyecto de modificación NOM-177-SSA1-2013.....	19
III.	JUSTIFICACIÓN	20
IV.	OBJETIVOS PARTICULARES	20
V.	METODOLOGÍA.....	21
VI.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	25
6.1.	Analgesia.....	26
6.2.	Anestesia	27
6.3.	Cardiología	28
6.4.	Dermatología.....	29
6.5.	Endocrinología y Metabolismo.....	30
6.6.	Enfermedades infecciosas y parasitarias.....	31
6.7.	Inmunoalérgicas.....	32
6.8.	Gastroenterología	33
6.9.	Gineco-obstetricia.....	35
6.10.	Hematología	35
6.11.	Intoxicaciones.....	37
6.12.	Nefrología y Urología	37
6.13.	Neumología	38
6.14.	Neurología	40

6.15.	Oftalmología	42
6.16.	Oncología.....	43
6.17.	Otorrinolaringología	45
6.18.	Planificación Familiar	46
6.19.	Psiquiatría	47
6.20.	Reumatología y traumatismo	48
VII.	CONCLUSIONES	51
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	52
8.1.	Índice de Figuras.....	54

I. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos forman parte de la tecnología sanitaria y representan un elemento esencial para mejorar la salud de la población. Su uso masivo ha incrementado de forma significativa la calidad y el tiempo de vida de la población.

Los medicamentos innovadores son aquellos resultantes de un proceso de investigación exhaustiva para demostrar la eficacia, seguridad y proporcionar una innovación terapéutica en el tratamiento de un padecimiento específico, por esta característica innovadora el estado le proporciona un derecho de exclusividad por un determinado periodo de tiempo con la finalidad de recuperar la inversión realizada durante el desarrollo clínico del producto. Al concluir la vigencia del medicamento innovador, cualquier laboratorio puede comercializar este medicamento empleado su propia formulación, dando origen el mercado de medicamentos genéricos.

Los medicamentos genéricos son aquellas especialidades farmacéuticas que contienen el mismo principio activo, que se fabrican por otros laboratorios una vez que la patente del innovador ha vencido. Estos medicamentos no requieren repetir los estudios de Investigación Clínica, toda vez que la eficacia y seguridad del fármaco fue demostrada previamente por el medicamento innovador y por ende el gasto de inversión en su desarrollo es menor. Ello da lugar a la disminución de gastos tanto para el Sector Salud como para el paciente, lo que le permite continuar con su medicación durante el tiempo establecido en la prescripción.

En México los medicamentos genéricos son aquellas especialidades farmacéuticas que cumplen con las Pruebas de Intercambiabilidad establecidas por el Consejo de Salubridad General, las cuales se dividen en principalmente en 3 categorías;

- Prueba A, que le exenta de cualquier estudio siendo suficiente documentar las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF),
- Prueba B, que corresponde a los estudios in vitro, principalmente los Perfiles de Disolución, y

- Prueba C, que corresponde a los estudios in vivo; los cuales a su vez se clasifican en Estudios de Bioequivalencia, Estudios Farmacodinámicos o Ensayos Clínicos.

La designación de la prueba depende del fármaco y de la forma farmacéutica.

Uno de los documentos clave para el Sector Salud, es el Compendio Nacional de Insumos para la Salud, ya que en él se encuentran agrupados y clasificados los fármacos autorizados por el Consejo de Salubridad para su uso en las Instituciones de Salud y que se consideran los medicamentos básicos para atender a la población. Su mayor utilidad radica en que apoya a una política más racional y eficiente en el uso de medicamentos y que sirve como guía para el médico institucional sobre los medicamentos disponibles para tratar los padecimientos más comunes en la práctica diaria.

El presente trabajo se centra en la investigación de las Pruebas de Intercambiabilidad que han sido asignadas a los medicamentos que se encuentran en el Compendio Nacional de Insumos para la Salud.

II. ANTECEDENTES

2.1. Medicamentos genéricos

Uno de los principales objetivos de la comercialización de medicamentos genéricos es garantizar el acceso de la población a medicamentos seguros, de calidad y eficaces con el objetivo de favorecer el mercado frente a los altos precios de los medicamentos innovadores, que incluye los costos del proceso de investigación y desarrollo que la empresa dueña de la patente absorbió. Además, el vencimiento de las patentes impulsa el aumento de la prescripción de medicamentos genéricos a nivel nacional, por lo que son de suma importancia para el desarrollo económico y social de la población mexicana y del mundo en general.

De acuerdo con el Reglamento de Insumos para la Salud, un medicamento genérico se considera como la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma

vía de administración y que mediante las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus especificaciones farmacopeicas, perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, ser equivalentes a las del medicamento de referencia.³

En México, para poder ser considerado como medicamento genérico se debe cumplir con:

1. Registro sanitario;
2. Cumplir con las pruebas determinadas por el Consejo de Salubridad General;

El registro sanitario es considerado un trámite de autorización sanitaria que permite a las personas físicas o morales, la realización de las actividades relacionadas con la salud humana tales como la fabricación de medicamentos. En México, solo puede ser otorgado por la secretaria de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) según lo estipulado por el Artículo 17 Bis de la Ley General de Salud (LGS)⁷. De acuerdo con el artículo 376 de la LGS, la vigencia del registro es de 5 años. Después de este período se requiere tramitar la prórroga.

De acuerdo con la página de la COFEPRIS⁸, existen cuatro tipos de registros¹⁰ para medicamentos dependiendo del lugar de fabricación y el tipo de producto que se pretenda registrar:

Modalidad A. De fabricación nacional molécula nueva.

Modalidad B. De fabricación nacional genérico.

Modalidad C. De fabricación extranjera molécula nueva.

Modalidad D. De fabricación extranjera genérico.

Para el caso de los productos de modalidad B (fabricación nacional genérico) para solicitar su registro sanitario se requieren los siguientes documentos⁹:

- I. Formato Autorizaciones, Certificados, Visitas y el checklist debidamente requisitado– Original.

Nota. Las visitas se refieren a las auditorias que realiza el personal designado por la COFEPRIS en caso de que el solicitante no cuente con el certificado Buenas Prácticas de Manufactura (GMP, por sus siglas en inglés) o cuente con uno expedido por la instancia competente del país de origen que no tenga celebrado un acuerdo de reconocimiento GMP de México. La visita se realizará en un plazo no mayor a 20 días hábiles.

- II. Comprobante de pago de derechos, en términos de la Ley Federal de Derechos – Original y 2 copias.
- III. Información técnica y científica del producto que demuestre:
 - a) La estabilidad del producto terminado conforme a las Normas Oficiales Mexicanas (NOM) correspondientes o a las normas del país de origen.
 - b) Para genéricos, prueba de intercambiabilidad de acuerdo con la Normas Oficiales Mexicanas y demás disposiciones aplicables – Copia**
 - c) Información para prescribir en versión amplia y reducida – Original y Copia
 - d) Proyecto de etiqueta para envases primarios y/o secundarios conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente.
 - e) Identificación del origen y certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del fármaco expedido por la secretaria o por la autoridad competente del país de origen – Original
- IV. Información técnica y científica que demuestre la identidad y pureza de sus componentes
 - a) Para las Materias Primas
 - Monografía de la materia prima y sus referencias bibliográficas.
 - Métodos de control, su validación y referencias bibliográficas.
 - Certificados de análisis realizados en el laboratorio, espectros o cromatogramas obtenidos.
 - b) Del producto terminado
 - Monografía y sus referencias bibliográficas.
 - Métodos de control, su validación y referencias bibliográficas.

- Certificados de análisis realizados en el laboratorio, espectros o cromatogramas obtenidos.
 - Ordenes de producción de los lotes utilizados para las pruebas de estabilidad.
- c) De los materiales de envase
- Descripción y capacidad de los materiales de envase primario y secundario.
 - Pruebas de hermeticidad del producto terminado en el envase primario, resultados y referencia bibliográfica.

Para el caso de los productos de modalidad D (fabricación extranjera genérico) para solicitar el registro sanitario se requieren los mismos documentos que para la modalidad B, además de los siguientes¹⁰:

- I. Original del certificado de libre venta expedido por la Autoridad Sanitaria del país de origen.
- II. Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del fármaco y del medicamento expedido por la Secretaría de Salud Mexicana o por la autoridad competente del país de origen. En este último caso, si proviene de un país en donde no se haya celebrado un acuerdo de reconocimiento, podrá ser acreedor de una visita de verificación BPF.
- III. Original de la carta de representación autenticada por el procedimiento legal que exista en el país de origen, en español o en otro idioma, con su respectiva traducción al español por un perito traductor, cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro sanitario.

2.2. Pruebas de intercambiabilidad para Medicamentos Genéricos en México

Las pruebas de intercambiabilidad son aquellas que deben cumplir los medicamentos genéricos para demostrar que tendrán un comportamiento semejante al medicamento de referencia. Las pruebas de intercambiabilidad para medicamentos genéricos en México se clasifican en 3 tipos:

- A. Documentación de Buenas Prácticas de Fabricación.
- B. Estudios de Disolución.
- C. Estudios de Bioequivalencia.

De acuerdo con la normatividad de nuestro país¹:

- Bioequivalencia se refiere a la relación entre dos equivalentes o alternativas farmacéuticas cuando al ser administrados bajo condiciones similares producen biodisponibilidades semejantes.
- Biodisponibilidad es la proporción de fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.
- Perfil de disolución: a la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.

Además, todas deben realizarse por Terceros Autorizados en territorio nacional con población mexicana¹.

En la *Tabla 1. Tipos de pruebas de intercambiabilidad* se muestran las pruebas designadas en nuestro país²:

Tabla 1. Tipos de pruebas de intercambiabilidad

Tipo de prueba		Descripción de aplicabilidad
A	Buenas Prácticas de Fabricación	<ul style="list-style-type: none"> • Para productos de administración local o tópica que no se absorben, • Para medicamentos en forma de solución acuosa no liposomal, soluciones orales, para inhalación con nebulizador y gases. • Medicamentos administrados por vía oftálmica, nasal, oral, tópica, rectal y vaginal de uso no sistémico y cuya absorción no represente riesgo.
B	Perfiles de disolución	<ul style="list-style-type: none"> • Para medicamentos sólidos orales que no son de riesgo

		<ul style="list-style-type: none"> • Cumplir con el criterio de f_2 independientemente de la cantidad disuelta. • Las condiciones de la prueba están dadas por organismos farmacopéicos especializados o bibliografía científica indexada.
B***	Perfiles de disolución	<p>La prueba se debe realizar a 3 diferentes pH: 0.1N, 4.5 y 6.8.</p> <p>Cumple criterio de f_2 en tres pH, independientemente de la cantidad disuelta.</p>
C	Estudios de bioequivalencia	Se determina según su forma farmacéutica, margen, dosis crítica, grupo terapéutico, y comportamiento farmacocinético y farmacodinámico.
C*	Estudios de bioequivalencia	Prueba especial (guías en la página electrónica del Consejo de Salubridad General y COFEPRIS).
C**	Estudios de bioequivalencia	Ensayos de no inferioridad, acompañados de un programa de farmacovigilancia intensiva.
C***	Estudios de bioequivalencia	Estudio farmacodinámico en pacientes.
C****	Estudios de bioequivalencia	Estudio farmacodinámico en voluntarios sanos.

El tipo de prueba la define el Consejo de Salubridad General, tomando como base los siguientes criterios²:

- Forma farmacéutica
- Margen terapéutico estrecho y dosis crítica
- Grupo terapéutico
- Características farmacocinéticas y fisicoquímicas

En la figura 1 Se presenta el algoritmo utilizado para definir la prueba de intercambiabilidad².

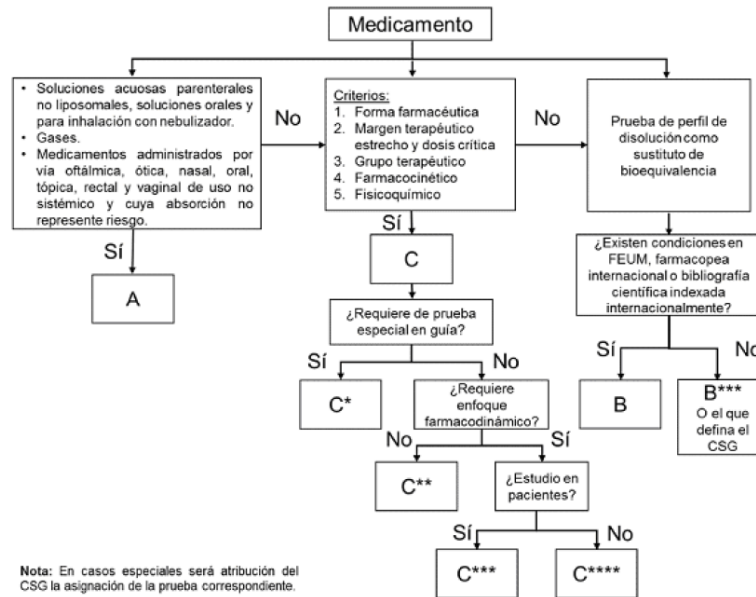


Figura 1. Algoritmo para determinar la prueba de intercambiabilidad

Las Pruebas de Intercambiabilidad se llevan a cabo comparando el producto de prueba con el producto de referencia. Este medicamento o producto de referencia es designado por la COFEPRIS, el cual debe contar con registro de dicha dependencia y estar disponible comercialmente¹.

Los medicamentos de referencia se encuentran publicados en la página de la COFEPRIS con el título "Listado Actualizado de Medicamentos de Referencia de medicamentos Alopáticos para demostrar Intercambiabilidad" en la página de la COFEPRIS y están disponibles para su consulta ¹¹. En caso de que no se comercialice el medicamento de referencia, se puede utilizar otro medicamento de referencia así reconocido a nivel internacional, siempre y cuando éste se encuentre en el protocolo clínico autorizado por la COFEPRIS¹.

Previo al estudio intercambiabilidad, los productos de prueba y de referencia deben cumplir con las pruebas de control de calidad, que incluyen valoración y uniformidad de dosis expresada como uniformidad de contenido y si aplica, disolución. Las pruebas deben realizarse siguiendo los métodos descritos en la FEUM, en farmacopeas reconocidas internacionalmente o utilizando métodos analíticos

validados¹. El porcentaje de valoración del medicamento de prueba debe estar dentro de los límites farmacopeicos y no debe diferir en más del 5% del medicamento de referencia.

2.3. Cuadro Básico de Medicamentos (CBM) y Compendio Nacional de Insumos para la Salud (CNSI).

En el año de 1975 se publicó en el Diario Oficial de la Federación, el primer informe para seleccionar los medicamentos esenciales para el sector público denominándolo Cuadro Básico de Medicamentos (CBM). La elaboración del CBM se sustentó en la opinión de expertos del IMSS, el ISSSTE y la Academia Nacional de Medicina y la lista constaba de 432 fármacos y 622 presentaciones farmacéuticas distribuidos en 24 grupos, tomando como base las listas de medicamentos empleados en las instituciones de salud pública del país¹⁴.

En 1984 la Ley General de Salud incluyó un apartado en el que se establecen los requisitos para elaborar un Cuadro Básico de Medicamentos modificado, tomando como base los siguientes criterios de inclusión y exclusión propuestos por la Organización Mundial de la Salud⁷.

1. Selección de los medicamentos sobre la base de la mayor eficiencia con el menor riesgo.
2. Eliminación de medicamentos cuya calidad haya sido superada e inclusión de nuevos productos de valor terapéutico demostrado.
3. Supresión de duplicaciones de medicamentos con la misma acción farmacológica.
4. Exclusión de combinaciones infundadas de medicamentos.

El Cuadro Básico de Medicamentos y el Cuadro Básico de Material de Curación, publicado posteriormente, tenían como objetivo contar con un listado de los medicamentos e insumos mínimos indispensables con los que deben contar las dependencias que prestan servicios de salud de primer, segundo y tercer nivel. Para realizar estas actividades, el Consejo contó con una Comisión Interinstitucional integrada por los representantes de la Secretaría de Salud, el Instituto Mexicano del

Seguro Social (IMSS), el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), el Sistema para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF), la Dirección General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional, Secretaría de Marina, Petróleos de México (PEMEX), y la Secretaría de Salud del Distrito Federal⁴.

En la actualidad, estos 2 documentos han sido sustituidos por el Compendio Nacional de Insumos para la Salud (CNIS) el cual fue publicado en el año 2021 bajo la responsabilidad del Consejo de Salubridad General.

Este compilado incluye la lista de medicamentos, dispositivos médicos, material de curación, entre otros insumos de salud, con la finalidad de contar en un mismo documento con los materiales mínimos que el sector salud deberá utilizar para asegurar la equidad en el acceso de medicamentos y tener mayor cobertura en la atención. Desde el día de su creación hasta el 3 de mayo de 2021, este catálogo contaba con un total de 15 200 productos⁵.

2.4. Marco regulatorio de los estudios de intercambiabilidad en México

En México, los estudios de intercambiabilidad están regidos por la NOM-177-SSA1-2013. “Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.

A continuación, se describen brevemente los lineamientos establecidos para cada una de las pruebas¹:

2.4.1. Lineamientos para la realización de pruebas de Perfiles de Disolución

Para comparar los Perfiles de Disolución del medicamento innovador o de referencia y el medicamento de prueba o genérico, se deben cumplir los siguientes requisitos¹.

- 2.4.1.1. Seguir las condiciones de la prueba descritas en la FEUM y cuando en esta no aparezca, se podrá recurrir a Farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados y, en última instancia, a otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.
- 2.4.1.2. En los casos donde se especifiquen estudios de Perfiles de Disolución en tres medios deberán llevarse a cabo empleando el aparato I (canastas) a 100 rpm o el aparato II (paletas) a 50 rpm empleando 900 mL de los siguientes medios de disolución: HCl 0.1 N, solución reguladora pH 4.5 y solución reguladora pH 6.8.
- 2.4.1.3. El Estudio de Perfil de Disolución se debe registrar en un protocolo antes de su realización.
- 2.4.1.4. Se debe contar con un método analítico validado.
- 2.4.1.5. Se requiere realizar con 12 unidades tanto del medicamento de prueba como el de referencia, en cada uno de los medios de disolución (si aplica).
- 2.4.1.6. El volumen extraído para la determinación de porcentaje disuelto no debe de superar el 10 % de la cantidad presente al momento de tomar la muestra (considerar el volumen de la alícuota).
- 2.4.1.7. Se deben seleccionar por lo menos 5 tiempos de muestreo, que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión.
- 2.4.1.8. Una vez terminado el estudio se debe emitir el informe correspondiente.

2.4.2. Criterios para considerar similares el producto de prueba y de referencia

- 2.4.2.1. La prueba recomendada para la comparación de los perfiles de disolución es el factor de similitud (f_2). Para poder utilizar este cálculo, el coeficiente de variación del porcentaje disuelto deberá ser menor o

igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, El criterio de aceptación es el siguiente: Si el valor se encuentra entre 50 y 100 los perfiles de disolución son similares.

2.4.2.2. En caso de que tanto el medicamento de prueba como el medicamento de referencia se disuelvan más del 85% en 15 minutos o menos, no es necesario calcular la f_2 y se consideran como de muy rápida disolución.

2.4.2.3. En los casos en los que el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es mayor al 20% en el primer tiempo de muestreo o mayor al 10% en los tiempos subsecuentes, se debe realizar la comparación de los perfiles utilizando el procedimiento de región de certeza multivariado independiente de modelo, un enfoque dependiente de modelo o un modelo de series de tiempo.

2.4.3. Lineamientos para realización de prueba de bioequivalencia (biodisponibilidad) como prueba de intercambiabilidad.

Los estudios de bioequivalencia tienen por objetivo demostrar que dos formulaciones conteniendo un mismo principio activo presentan un comportamiento farmacocinético tan semejante que se puede asumir, que presentan de la misma forma, efectos farmacológicos iguales, es decir son terapéuticamente equivalentes, y por lo tanto intercambiables¹³.

Por ello en el desarrollo de la formulación genérica, las variaciones en las características del principio activo o excipientes y procesos de fabricación podrían determinar una biodisponibilidad distinta al del producto de referencia¹².

Los requisitos para llevar a cabo esta prueba de bioequivalencia son los siguientes¹:

2.4.3.1. El protocolo del estudio clínico debe ser previamente evaluado y dictaminado por un Comité de Ética en Investigación y por un Comité de Investigación, así como autorizado por la COFEPRIS.

- 2.4.3.2. Las pruebas se llevarán a cabo en sujetos de investigación sanos o en pacientes, acorde a las características de los fármacos a evaluar y a las recomendaciones de la Secretaría. Los sujetos de investigación deben ser registrados en el programa de sujetos de investigación de la COFEPRIS antes de ingresar al primer periodo del estudio.
- 2.4.3.3. Los sujetos de investigación deben tener una edad entre 18 y 55 años, con un Índice de Masa Corporal (IMC) entre 18.0 a 27.0 kg/m². El estado de salud de los sujetos de investigación se determina por medio de historia clínica, pruebas de laboratorio y gabinete.
- 2.4.3.4. El diseño del estudio debe estar basado en el análisis del fármaco inalterado, a menos que no sea posible su cuantificación por limitaciones analíticas, debido a una biotransformación rápida o necesidades específicas del estudio, en cuyo caso, se debe incluir una justificación científica apropiada en el protocolo clínico correspondiente.
- 2.4.3.5. El diseño experimental recomendado es un diseño cruzado de dosis única 2x2 en el cual se administra el producto de prueba o de referencia, separado por un período de lavado para garantizar la eliminación del fármaco la cual debería ser por lo menos de 7 vidas medias.
- 2.4.3.6. En caso de alta variabilidad se aceptan diseños replicados.
- 2.4.3.7. Para fármacos con vida media larga se pueden utilizar diseños cruzados o paralelos con muestreo truncado a un mínimo de 72 h.
- 2.4.3.8. Los estudios de bioequivalencia para medicamentos de liberación inmediata deben ser realizados bajo condiciones de ayuno a excepción de aquellos casos en donde el esquema de dosificación establecido en la Información para prescribir del medicamento de referencia recomiende una administración después de la ingesta de alimentos.
- 2.4.3.9. El número de sujetos de investigación evaluables no debe ser menor a 12 y se debe especificar previamente en el protocolo y en el informe.

- 2.4.3.10. En los casos justificados en los que se emplee como parámetro de bioequivalencia la magnitud de los efectos farmacodinámicos, las mediciones deben tener una evolución temporal detallada y los valores basales deben ser similares. El método estadístico empleado para el cálculo de las constantes farmacodinámicas debe quedar asentado en el protocolo.
- 2.4.3.11. Sólo son aplicables los métodos farmacodinámicos, que demuestren especificidad, precisión y reproducibilidad mediante la validación de estas determinaciones, en todos los casos deberán ser determinaciones paramétricas.
- 2.4.3.12. Los protocolos específicos para la conducción de estudios farmacodinámicos serán revisados y, en su caso, autorizados por la COFEPRIS.

2.4.4. Parámetros de bioequivalencia

Entre los parámetros farmacocinéticos que se determinan en este tipo de pruebas de intercambiabilidad los cuales definen el grado de similitud entre los perfiles son¹⁷:

A. Datos sanguíneos:

- Concentración plasmática máxima (C_{max})
- Área Bajo la Curva (ABC).
- Tiempo en el que se alcanza la C_{max} (t_{max})

B. Datos Urinarios

- Cantidad excretada ($A_{ex\infty}$)
- Velocidad de excreción máxima ($V_{exc_{max}}$)

Dos productos se consideran bioequivalentes si el intervalo de confianza de las medias geométricas de los cocientes (prueba/referencia) de los parámetros

farmacocinéticos C_{max} y ABC para datos sanguíneos, mientras que para datos urinarios Aex_{∞} y $Vex_{C_{max}}$ se encuentra en el intervalo de confianza de 80 – 125 %.

2.4.5. Pruebas especiales de tipo C*

Las guías para la conducción de estudios de pruebas especiales de intercambiabilidad actualmente publicadas en la página del Consejo de Salubridad General son las siguientes¹⁵:

- a) Intercambiabilidad de medicamentos genéricos en presentación de parches transdérmicos de acción sistémica. (2015)
- b) Estudio comparativo de equivalencia farmacodinámica de dos presentaciones de Acarbosa. (2016)
- c) Guía para la evaluación de la intercambiabilidad de medicamentos que contienen fármacos de estrecho margen terapéutico y dosis crítica. (2016)
- d) Guía de estudios de bioequivalencia de medicamentos sólidos orales de liberación modificada. (2016)
- e) Guía de estudios de intercambiabilidad de la Enoxaparina. (2016)
- f) Guía de estudios de intercambiabilidad de medicamentos genéricos oncológicos. (2016)
- g) Guía de estudios de intercambiabilidad de medicamentos administrados por vía inhalatoria. (2017)
- h) Guía de estudios de intercambiabilidad de medicamentos oncológicos. (2018)
- i) Guía de estudios para establecer la intercambiabilidad de medicamentos genéricos en presentación de parches transdérmicos de acción sistémica. (2018)
- j) Guía de estudios de bioequivalencia de medicamentos sólidos orales de liberación modificada. (2018)
- k) Guía de estudios de intercambiabilidad de medicamentos en forma farmacéutica de liposomas para administración por vía intravenosa (2018)

- l) Guía para establecer la intercambiabilidad de medicamentos conteniendo surfactante pulmonar. (2020)

2.5. Proyecto de modificación NOM-177-SSA1-2013

En mayo 2021, se publicó en el DOF la modificación de emergencia a la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013¹⁶ en las que propone la modificación de una serie de artículos, así como la inclusión de otros. La modificación tuvo como objetivo agilizar los trámites administrativos para resolver las solicitudes de registro sanitario de los medicamentos para la salud que provengan del extranjero, en el menor tiempo posible, así como el reconocimiento a partir de acuerdos celebrados por la Secretaría de Salud, denominados Acuerdos de equivalencia, por los que se reconoce que los requisitos, pruebas, procedimientos de evaluación y demás requerimientos solicitados por autoridades sanitarias extranjeras, son equivalentes a los que exige la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones aplicables para la importación de medicamentos.

La modificación a la norma incluye los siguientes puntos en materia de pruebas de intercambiabilidad:

- Esta Norma es de observancia obligatoria, en todo el territorio nacional, para todos los Terceros Autorizados que realicen las pruebas para demostrar la intercambiabilidad, así como para aquellos estudios realizados en otro país que sean presentados para demostrar la intercambiabilidad.

Punto	Descripción
6.1.2	Las pruebas de intercambiabilidad, cuando se lleven a cabo en territorio nacional, deberán realizarse por Terceros Autorizados. Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera, serán aceptables los estudios de intercambiabilidad o biocomparabilidad que se hayan realizado en el país de origen y deberán presentar en su prórroga las pruebas de intercambiabilidad realizadas por Terceros Autorizados en territorio nacional con población mexicana.

	Además, se incluyen los puntos:
6.1.3.	Podrán reconocerse las pruebas de intercambiabilidad realizadas en el extranjero, siempre y cuando:
6.1.3.1.	Los establecimientos donde se realicen estén autorizados por el país de origen.

Esta propuesta de modificación establece la necesidad conocer la situación de las pruebas a realizar para determinar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos en nuestro país.

III. JUSTIFICACIÓN

A pesar de que el Compendio Nacional de Insumos para la Salud es un documento utilizado por los servicios de Salud de primer, segundo y tercer nivel, a la fecha no se conoce el porcentaje de productos comerciales en sus diferentes presentaciones farmacéuticas que requieren un estudio de disolución o bioequivalencia para demostrar su intercambiabilidad, por lo que es importante llevar a cabo una revisión exhaustiva que permita conocer las pruebas requeridas en nuestro país y su impacto en el mercado farmacéutico para la accesibilidad a medicamentos eficaces y seguros.

IV. OBJETIVOS

GENERAL

- Llevar a cabo la revisión de las pruebas de intercambiabilidad requeridas para los productos genéricos que se encuentran en el Compendio Nacional de Insumos de la Salud.

PARTICULARES

- Generar una hoja de cálculo que contenga el tipo de prueba requerida en México para los medicamentos utilizados en el Sector Salud, clasificándolos por grupo terapéutico y forma farmacéutica.
- Determinar del tipo de prueba de intercambiabilidad requerida para los medicamentos genéricos presentes en el CNIS.

V. METODOLOGÍA

El presente trabajo corresponde a un estudio no experimental, descriptivo y transversal cuya variable fue el tipo de prueba de intercambiabilidad asignada a los medicamentos genéricos que se encuentran en el Compendio Nacional de Insumos para la Salud.

El proyecto se realizó en dos fases:

Fase 1. Clasificación y preparación

A través de la página del Consejo de Salubridad General, se descargó el Compendio de Insumos para la salud con fecha de mayo 2021. El compendio, que se encuentra en formato de hoja de Excel, presenta las siguientes características:

1. Código o clave del producto
2. Nombre del principio activo
3. Tipo de unidad (Pieza o Envase)

La siguiente actividad consistió en filtrar el total de productos, considerando los siguientes criterios de exclusión y los motivos de su descarte:

- a) Dispositivos médicos y materiales de curación. No son parte del objeto de estudio este trabajo.

- b) Los medicamentos de origen biotecnológico. No son parte del objeto de estudio de este trabajo^a.
- c) Los medicamentos que contenían la misma dosis y forma farmacéutica, con diferente contenido (por ejemplo, número de tabletas por envase).
- d) Los pertenecientes al grupo terapéutico ‘Vacunas, Toxoides, Inmunoglobulinas, Antitoxinas’ – Grupo 21.
- e) Los pertenecientes al grupo terapéutico ‘Soluciones electrolíticas y sustitutos de plasma’ – Grupo 22.
- f) Los pertenecientes al grupo terapéutico ‘Cuidados paliativos’ – Grupo 23.

Como última actividad de la fase de preparación, en la hoja de cálculo se registró:

- 4. El número y nombre del grupo terapéutico designado en el Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud
- 5. La forma farmacéutica
- 6. Uso terapéutico.

Fase 2. Revisión de la Prueba de Intercambiabilidad asignada

Posteriormente, se revisó el Acuerdo que determina el tipo de prueba de intercambiabilidad del CSG (septiembre 2017) y sus actualizaciones (considerando hasta la última publicada en diciembre 2019); para realizar la búsqueda e incluir el tipo de prueba que le fue asignada a cada uno de los medicamentos considerando el principio(s) activo(s) y la presentación farmacéutica. A los productos a los que no se les ha asignado una prueba de intercambiabilidad se les clasificó como “SI” (Sin información). Para la inclusión de la prueba de intercambiabilidad, fue necesario asignar un código de tal forma de poder diferenciar entre una de tipo A y una prueba tipo A* (por ejemplo). Los códigos utilizados se presentan en la tabla 2.

^a La discriminación se realizó tomando como referencia lo indicado en la base de datos online DrugBank (<https://go.drugbank.com>)

Tabla 2. Código para el conteo de las pruebas de intercambiabilidad

Prueba de intercambiabilidad	Código para el conteo
A	A
A*	A1
B	B
B***	B3
C	C
C*	C1
C**	C2
C***	C3
C****	C4

Una vez obtenida esta información se realizó el conteo, agrupándolos por grupos terapéuticos y por prueba de intercambiabilidad, El conteo se realizó tomando en cuenta concentraciones diferentes del mismo principio activo, Por ejemplo, las tabletas efervescentes de Fentanilo se presentan en 5 concentraciones:

Clave	Descripción
040.000.6188.00	0.100 mg Fentanilo
040.000.6189.00	0.200 mg Fentanilo
040.000.6190.00	0.400 mg Fentanilo
040.000.6191.00	0.600 mg Fentanilo
040.000.6192.00	0.800 mg Fentanilo

Todas ellas fueron consideradas para el cálculo con el fin de entender la magnitud de productos presentes en el compendio, y no la cantidad de principios activos. Con

esta premisa se elaboraron gráficos para observar cómo se distribuyen los productos según su prueba de intercambiabilidad.

En la Figura 2 se presenta de manera resumida, la metodología utilizada para la generación de la hoja de cálculo.



Figura 2. Metodología para la generación de resultados con respecto al tipo de pruebas de intercambiabilidad de los medicamentos genéricos presentes del Compendio Nacional de Insumos para la Salud.

VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se encontró que en el Compendio Nacional de Insumos para la Salud existen alrededor de 15 000 productos, de las cuales 1 429 (registrados hasta 2021) corresponden a medicamentos y los cuales se dividen en 20 grupos terapéuticos:

1. Analgesia
2. Anestesia
3. Cardiología
4. Dermatología
5. Endocrinología y Metabolismo
6. Enfermedades infecciosas y parasitarias
7. Enfermedades inmunoalérgicas
8. Gastroenterología
9. Gineco-obstetricia
10. Hematología
11. Intoxicaciones
12. Nefrología y Urología
13. Neumología
14. Neurología
15. Oftalmología
16. Oncología
17. Otorrinolaringología
18. Planificación Familiar
19. Psiquiatría
20. Reumatología y Traumatología

Una vez clasificados los medicamentos y determinada la Prueba de Intercambiabilidad, se completó la hoja de cálculo que sirvió como base para el análisis de la información. En la Figura 3 se presenta una captura de pantalla de la hoja de cálculo construida.

Clave	Descripción	Unidad	Grupo terapéutico	#	Prueba CSG	Forma farmacéutica	Vía de administración y dosis
010.000.4272.00	Abacavir. Solución o jarabe. Cada 100 ml contienen: Sulfato de abacavir equivalente	Pieza	Infecciones y F	6	A	Solución, Jarabe	Oral.Adultos:300 mg (15 ml) cada 12
010.000.4273.00	Abacavir. Tableta. Cada tableta contiene: Sulfato de abacavir equivalente a 300 m	Pieza	Infecciones y F	6	C	Tableta	Oral.Adultos:Tomar una tableta cad
010.000.4371.00	Abacavir/lamivudina. Tableta. Cada tableta contiene: Sulfato de abacavir equivali	Pieza	Infecciones y F	6	C	Tableta	Oral.Adultos y mayores de 12 años c
010.000.4368.00	Abacavir/lamivudina-zidovudina. Tableta Cada Tableta contiene: Sulfato de abaca	Pieza	Infecciones y F	6	C	Tableta	Oral.Adultos y mayores de 12 años:
010.000.5790.00	Abatacept. Solución Inyectable Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Abat	Pieza	Reumatología	20	SI	Solución inyectable	Intravenosa en infusión.Adultos:Dc
010.000.5820.00	Abatacept. Solución Inyectable Cada jeringa pre-llenada contiene: Abatacept 125	Pieza	Reumatología	20	SI	Solución inyectable	Subcutánea.Adultos:125 mg seman
010.000.6283.00	Abemaciclib. Tableta Cada tableta contiene Abemaciclib 100 mg Envase con 56 tal	Envase	Oncología	16	SI	Tableta	OralAdultos:150 mg 2 veces al díaEs

Figura 3. Captura de pantalla de la hoja de cálculo construida

A continuación, se muestran los resultados de la distribución de pruebas de intercambiabilidad obtenidos para los grupos terapéuticos bajo estudio:

6.1. Analgesia

Este grupo contiene 50 productos, que corresponden a 21 principios activos y combinaciones de ellos, en la Figura 4 se puede observar que el 34 % tiene asignada una prueba tipo A ya que muchos de ellos se encuentran en presentación de soluciones inyectables no liposomales y cremas. El mismo un porcentaje semejante (34%) requirió la prueba tipo C, la cual le fue asignada a las presentaciones de tabletas (liberación inmediata y prolongada), cápsulas, y suspensiones orales. En el caso de la prueba tipo B (8%), esta fue asignada a tabletas y supositorios de ácido acetilsalicílico y paracetamol respectivamente. Por otro lado, a los medicamentos en presentación de parches de buprenorfina y fentanilo se les asignó la prueba de tipo C* o de prueba especial (10%) y 7 productos no cuentan con prueba asignada como parche adhesivo de lidocaína, el complejo oxicodona/naloxona y el tapentadol. (14%).

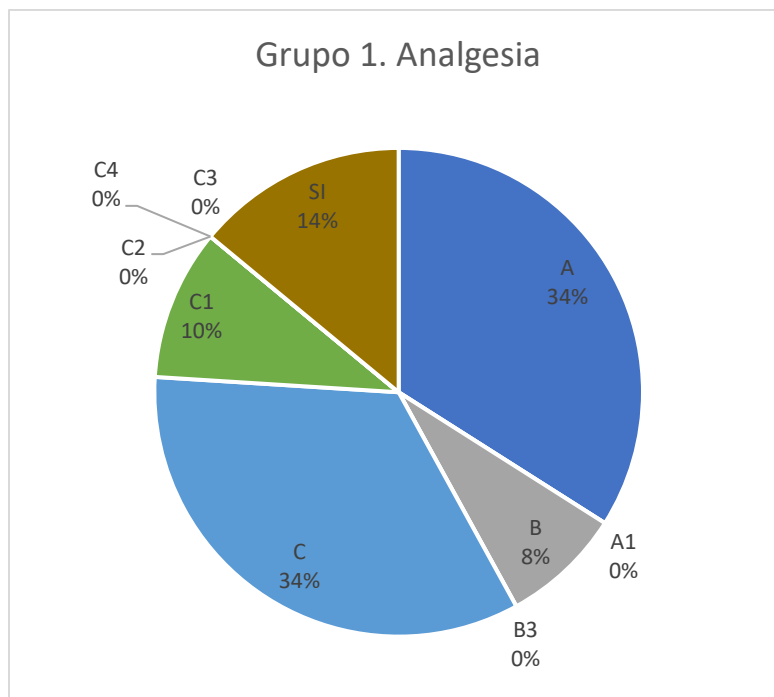


Figura 4. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 1. Analgesia.

6.2. Anestesia

Este grupo está conformado por 43 productos, que corresponden a 25 principios activos. De acuerdo con los resultados de la *Figura 5.*, este grupo en su mayoría está conformado por productos cuya prueba es la de tipo A (79%), lo cual se debe a que estos medicamentos se encuentran en presentación de solución inyectable o líquidos volátiles. Solo para el caso de las tabletas de neostigmina (para el tratamiento de tono muscular) se le asignó la prueba B (3%), mientras que a las tabletas de midazolam (relajante muscular) requieren cumplir con la prueba C. Los productos conteniendo cisatracurio y sugammadex no tienen prueba asociada.

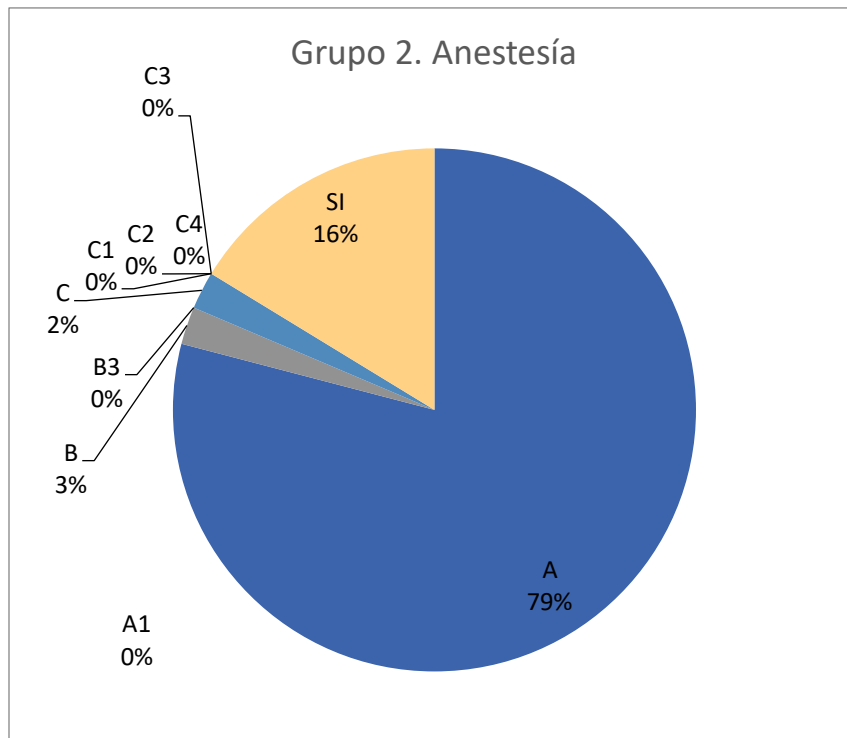


Figura 5. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 2. Anestesia.

6.3. Cardiología

Este grupo está conformado por 134 productos, que corresponden a 85 principios activos y sus combinaciones. De la información que se encuentra en la Figura 6 se puede observar que en la mayoría de ellos requiere la prueba tipo C (44%) asociada a ¡presentaciones farmacéuticas orales como cápsulas y tabletas (recubiertas, liberación prolongada e inmediata). Seguido de las pruebas de tipo A (25%) todas para soluciones inyectables. La prueba B (1%) es la requerida para tabletas de ácido acetilsalicílico con o sin recubrimiento, mientras que la prueba de tipo B*** (2%) se requiere para tabletas de metoprolol y propranolol. Finalmente, las pruebas de tipo C* (2%) corresponden a elixir y tabletas de digoxina, por ser un fármaco de estrecho margen terapéutico, así como para los parches de trinitrato de glicerilo. Por otra parte, 34 productos que representan el 25% no tienen asignada una prueba de Intercambiabilidad.

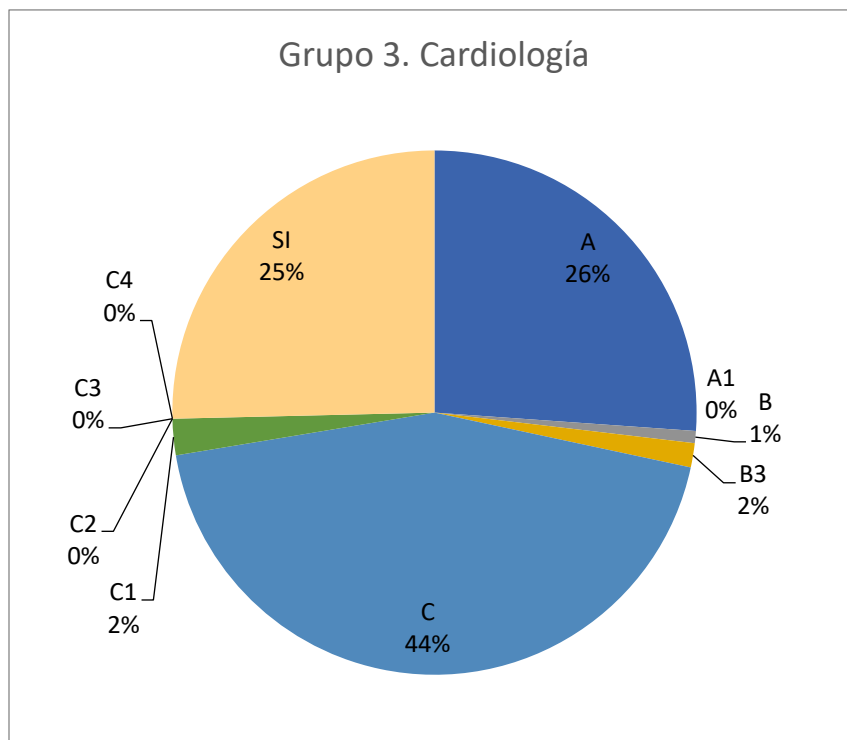


Figura 6. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 3. Cardiología.

6.4. Dermatología

Este grupo está conformado por 37 productos, que corresponden a 33 principios activos. La Figura 7 presenta los resultados, en los que se puede observar la prevalencia del tipo de prueba A, lo cual se debe a que el mayor número de productos corresponde a cremas, ungüentos y soluciones dérmicas (78 %). En este grupo el 16% no tiene asignada una prueba, como por ejemplo antralina y pimecrolimus entre otros. Por su parte la isotretinoína (cápsulas) es el único producto que requiere un estudio de perfil de disolución. En este grupo solamente el metoxaleno en cápsulas o tabletas requiere una prueba de Bioequivalencia lo cual está relacionado con su baja solubilidad y a la forma farmacéutica en la que se presenta el principio activo.

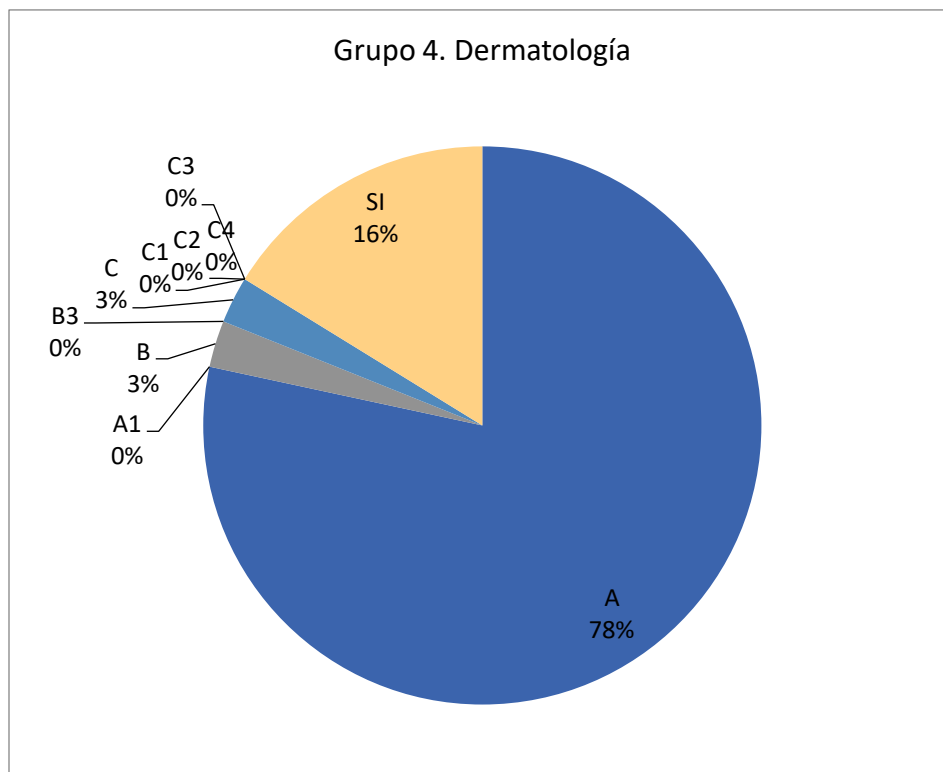


Figura 7. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 4. Dermatología.

6.5. Endocrinología y Metabolismo

Este grupo está conformado por 92 productos, correspondientes a 61 principios activos. La figura 8 muestra los resultados encontrados. Se puede observar que a un 35 % de los productos no se les ha asignado una prueba de intercambiabilidad. La prueba C, es la requerida para el 51% de los productos, ya éstos que se encuentran en presentación de tabletas o comprimidos, cápsulas y suspensiones. Las tabletas de ácido risedrónico-colecalciferol para el tratamiento de la osteoporosis son las únicas de este grupo que requieren la prueba de tipo B*** (1 %) mientras que para las tabletas de acarbosa y levotiroxina sódica, la prueba a realizar corresponde una prueba de tipo C* (4 %).

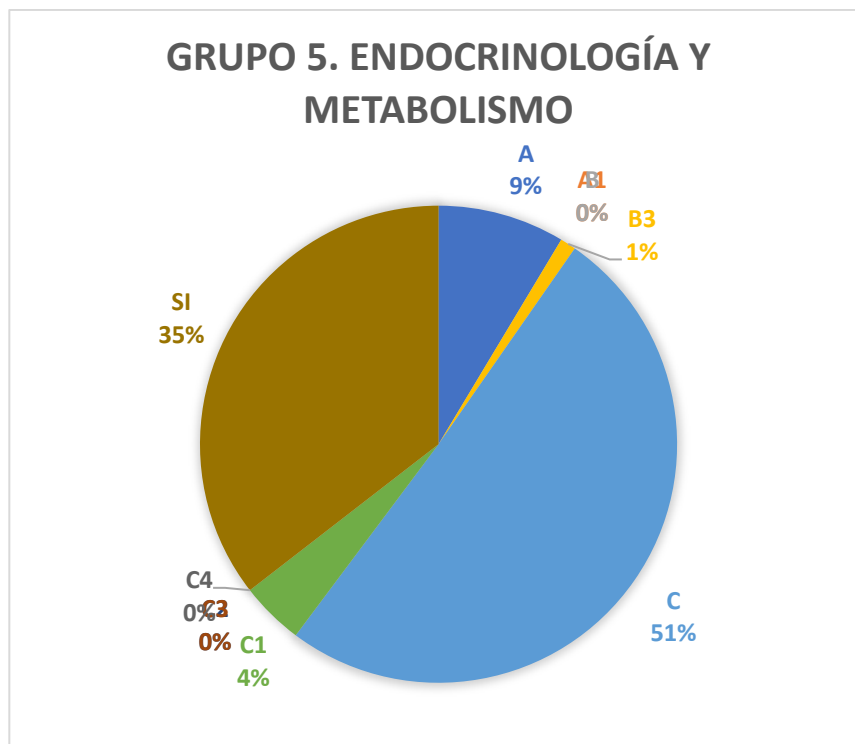


Figura 8. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 5. Endocrinología y Metabolismo.

6.6. Enfermedades infecciosas y parasitarias

Este grupo consta de 249 productos, correspondientes a 141 principios activos y sus combinaciones. En la Figura 9 se puede observar que la prueba de tipo C prevalece por sobre el resto, con un total de 146 productos, lo que corresponde al 59%. Esto se debe a que gran parte de los principios activos de este grupo se encuentran en presentación de formas sólidas orales. Los productos que requieren prueba A, son soluciones inyectables (antibióticos). Por su parte, son 3 los productos que requieren la prueba B: tabletas de mebendazol, tabletas de pirantel y la suspensión de nistatina, mientras que para la anfotericina B Liposomal se establece una prueba de tipo especial o C*, y debe cumplir con los requisitos establecidos en la guía correspondiente (ver sección 2.4.5. En este grupo 11% de las presentaciones no tienen asignada prueba hasta el momento.

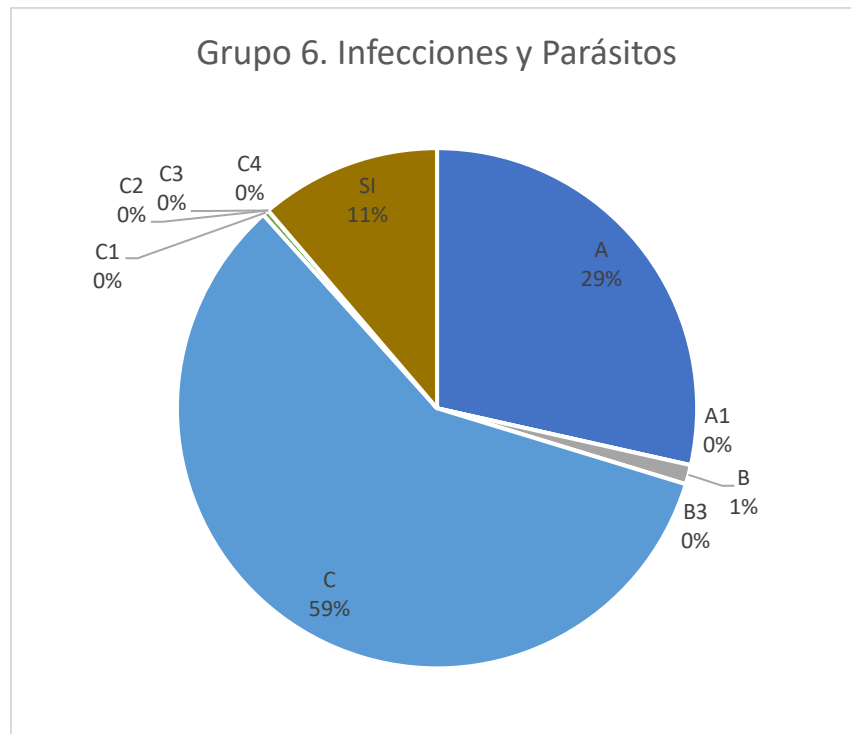


Figura 9. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 6. Enfermedades infecciosas y parasitarias.

6.7. Inmunoalérgicas

Este grupo consta de 20 productos, correspondientes a 13 principios activos y sus combinaciones. De acuerdo con la distribución de la Figura 10, la prueba A es la más frecuente para este grupo terapéutico (constituida por soluciones inyectables, jarabes y suspensiones para inhalación) con un 50% del total. Le siguen los productos que se les ha asignado una prueba tipo C (25 %). Por otro lado, las para tabletas de clorfenamina e hidroxizina, requieren una prueba B, mientras que las suspensiones en aerosol conteniendo cromoglicato de sodio y fluticasona tienen asignada la prueba C* representando un 10 %. El jarabe de hidroxizina es el único producto al cual no se le ha asignado una prueba de intercambiabilidad. Dado que para la presentación de hidroxizina en tabletas, la prueba asignada es la prueba B; se estima que para la presentación jarabe, se le asigne la prueba A ya que esta forma farmacéutica no requiere prueba in vitro o in vivo, de acuerdo al algoritmo del CSG

Tabla 3. Tipo de prueba para Hidroxizina del grupo de Inmunoalérgicas.

Descripción	#Grupo	Prueba CSG	Forma farmacéutica
Hidroxizina	7	B	Tableta o gragea
Hidroxizina	7	SI	Jarabe

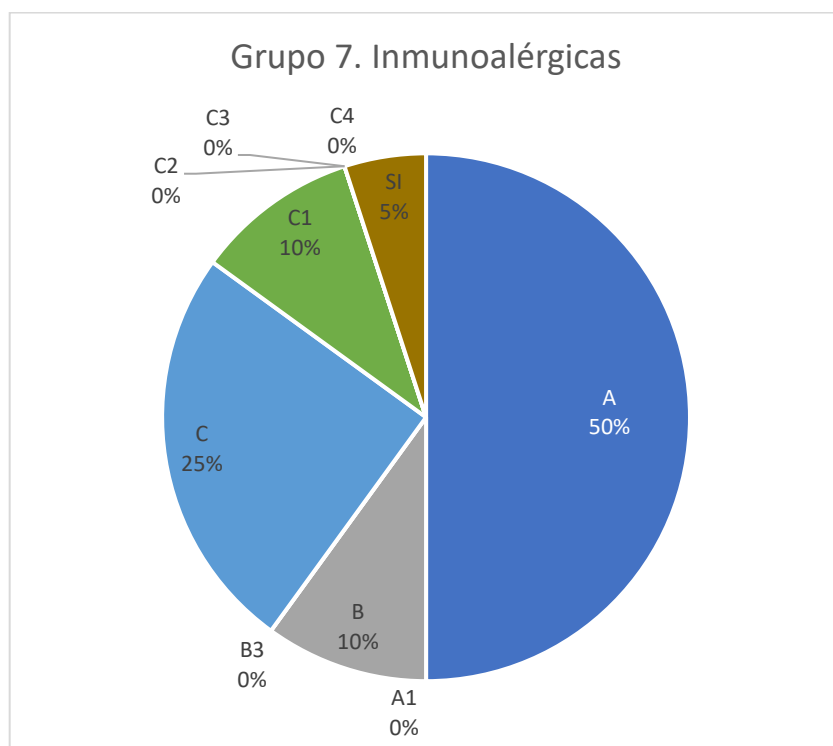


Figura 10. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 7. Inmunoalérgicas.

6.8. Gastroenterología

Este grupo consta de 69 productos, correspondientes a 40 principios activos y sus combinaciones. La Figura 11 muestra que las pruebas de tipo A (51 %) han sido asignadas a múltiples formas farmacéuticas como soluciones inyectables (butilhioscina o somatostatina), soluciones orales (aceite de ricino, o metoclopramida), algunas tabletas y cápsulas de acción local (sucralfato, minerales como el aluminio y senósidos), a ungüentos o geles (lidocaína/hidrocortisona), jarabes (lactulosa) y polvos (polietilenglicol).

La tabla 4 muestra un ejemplo de pruebas mixtas asignadas a este grupo terapéutico:

Tabla 4. Productos en combinación del grupo terapéutico Gastroenterología con pruebas de intercambiabilidad diferentes para cada principio activo

Descripción	Prueba CSG	Forma farmacéutica
Alverina-Simeticona	C, A	Cápsula
Butilhioscina-metamizol	A, C	Gragea

En el primer caso, la alverina requiere una prueba de tipo C, mientras que la simeticona la de tipo A. Para la segunda combinación, la butilhioscina requiere una prueba A y el metamizol prueba C. Un 35 % de los productos requiere realizar la prueba C, entre ellos se encuentran los contenidos en formas farmacéuticas entéricas como tabletas (esomeprazol, o cisaprida), cápsulas (ácido ursodeoxicólico, dexlansoprazol) o suspensiones orales (esomeprazol) requieren realizar la prueba C. La prueba de tipo B (7 %) aplica para tabletas de liberación modificada (mesalazina). El resto de los productos que corresponde al 7 % no tiene una prueba definida.

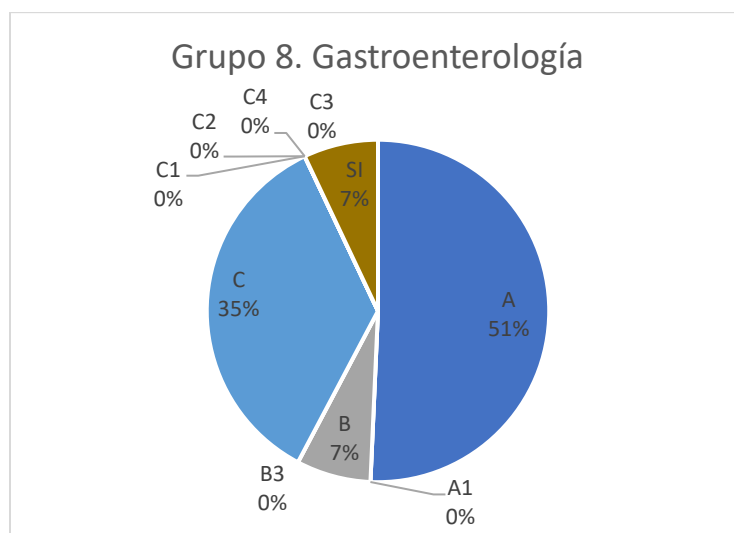


Figura 11. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 8. Gastroenterología.

6.9. Gineco-obstetricia

Este grupo consta de 49 productos, correspondientes a 35 principios activos y sus combinaciones. La figura 12 muestra que, en el grupo de Gineco-obstetricia, aproximadamente el 51 % de los productos requieren una prueba de tipo C, seguido de la prueba de tipo A con un 32 %. A las tabletas de ácido risedrónico se les solicita una prueba de tipo B*** (8 %) igual que en la presentación combinada con colecalciferol (*Endocrinología y metabolismo, Grupo 5*). El resto no tienen asignada una prueba de Intercambiabilidad (9 %).

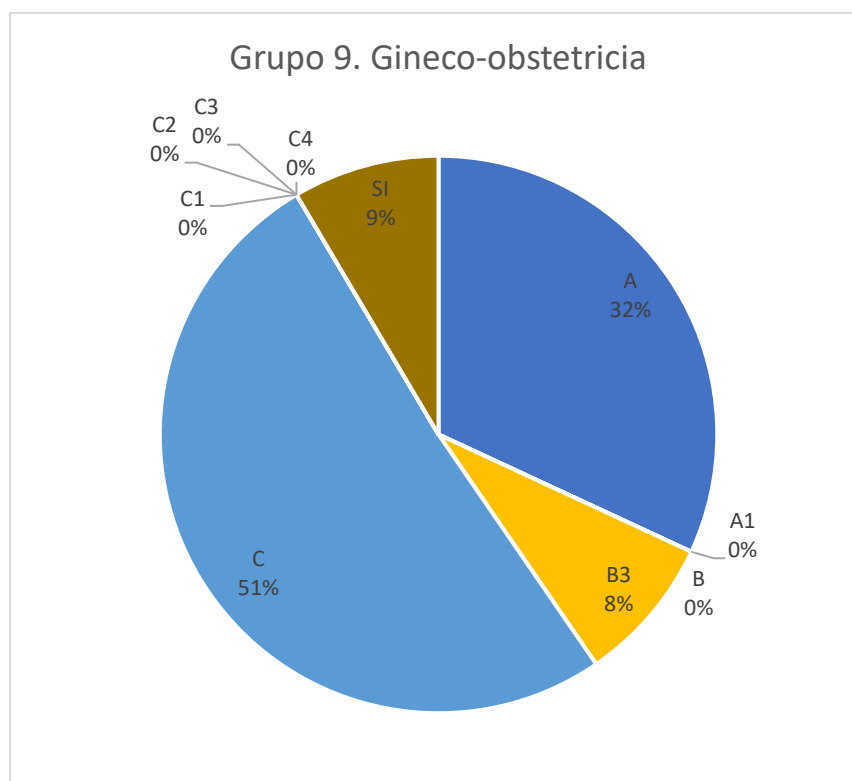


Figura 12. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 9 Gineco-obstetricia.

6.10. Hematología

Este grupo consta de 51 productos, correspondientes a 29 principios activos y sus combinaciones. De acuerdo con la Figura 13, de los productos usados para el tratamiento de padecimientos hematológicos, el 29 % requiere una prueba de tipo C, entre ellos se encuentran la Warfarina en tabletas o Debigatrán en cápsulas. La prueba de tipo A ha sido asignada al 27% de los productos, entre cuyos exponentes se encuentran la desmopresina y dexametasona en solución inyectable o el

fumarato o sulfato ferroso en tabletas. En esa misma magnitud, el 27 % de los productos no tiene asociada una prueba de Intercambiabilidad (SI). Por su parte, el complejo clopidogrel-ácido acetilsalicílico en tabletas requiere una de tipo C y B respectivamente representando un 2 % del total para el tipo B^b. En el caso de las soluciones inyectables de enoxaparina y nadroparina se ha asignado una prueba tipo C* (15 %), por lo que deben cumplir con la guía correspondiente (ver sección 2.4.5)

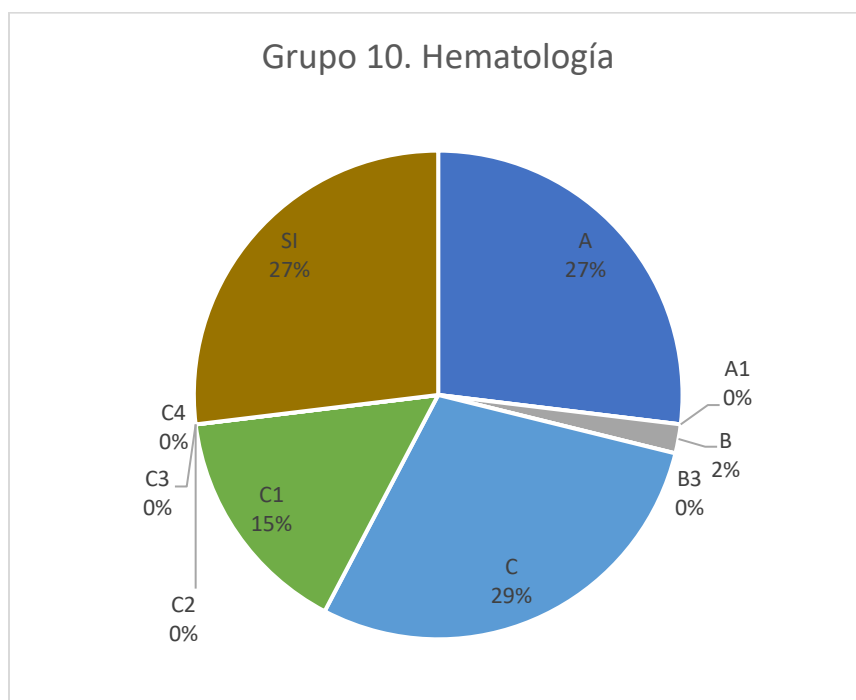


Figura 13. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 10. Hematología

Tabla 5. Ejemplo de productos en combinación con pruebas de intercambiabilidad diferentes para cada principio activo del grupo terapéutico de Hematología.

Descripción	Prueba CSG	Forma farmacéutica
Clopidogrel-Ácido Acetilsalicílico	C, B	Tabletas

^b La prueba de tipo C solicitada por el Copidogrel en este complejo ya está considerada en el porcentaje de la prueba misma, no fue necesario contabilizar de nuevo, por ello solo se hace referencia a esta prueba (tipo B).

6.11. Intoxicaciones

Este grupo consta de 11 productos, correspondientes a 10 principios activos y sus combinaciones. En la Figura 14 podemos identificar que son pocos los productos usados para el tratamiento de enfermedades relacionado con intoxicaciones, los cuales en su mayoría son soluciones inyectables y por tanto requieren una prueba de tipo A (73 %). En el caso de las tabletas de penicilamina, estas requieren una prueba de tipo C, lo que corresponde al 9 %.

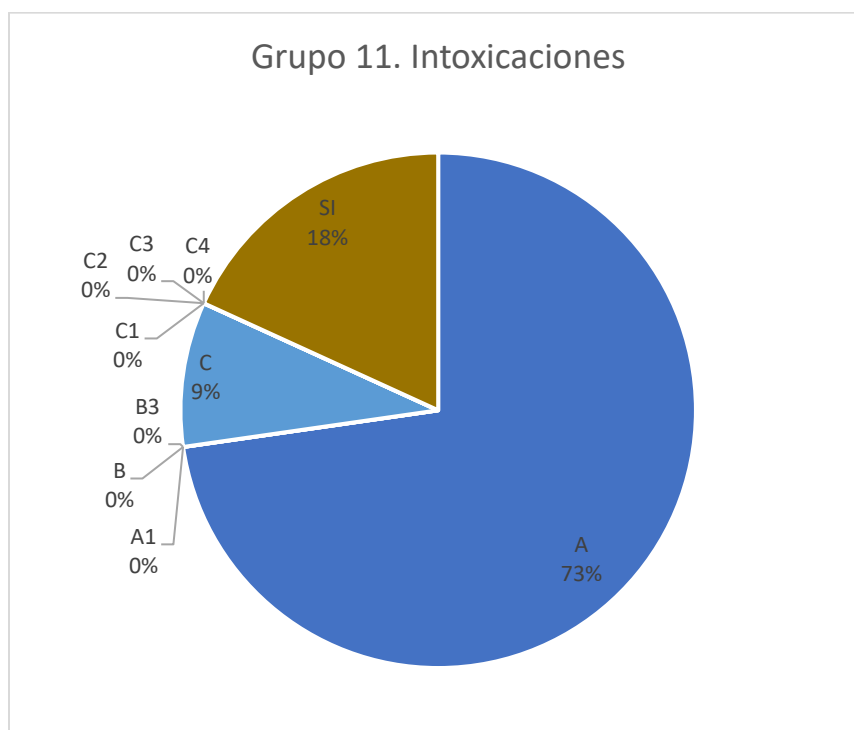


Figura 14. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 11 Intoxicaciones.

6.12. Nefrología y Urología

Este grupo consta de 61 productos, correspondientes a 24 principios activos y sus combinaciones, así como soluciones de diálisis peritoneal. En este caso, la Figura 15 indica que la mayor parte de los productos la prueba requerida es la de tipo A (52 %), que corresponden a diferentes soluciones para diálisis peritoneal, pero también incluye a las tabletas de sevelamero y a los alfa-cetoanalogos de aminoácidos. Por su parte las pruebas de tipo C (41 %) incluyen formas farmacéuticas como tabletas, cápsulas, y emulsiones orales. El resto de los

productos (ácido micofenólico y mirabegron) aún no tienen una prueba definida (7 %).

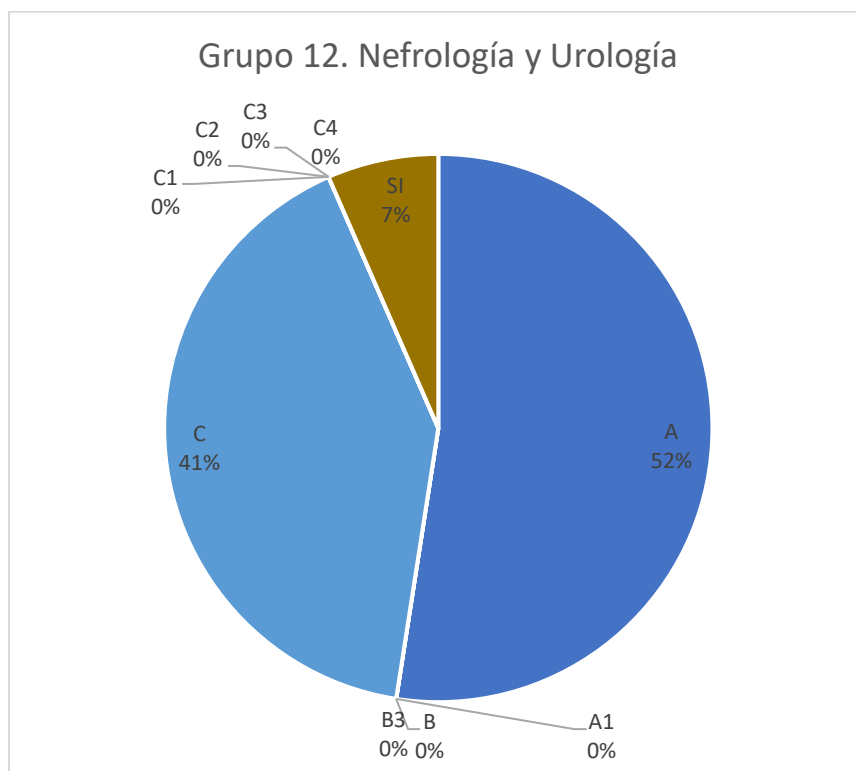


Figura 15. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 12 Nefrología y Urología.

6.13. Neumología

Este grupo consta de 80 productos, correspondientes a 43 principios activos y sus combinaciones. En la Figura 16 se muestra que al 42 % del total de los productos, no se le ha asignado una prueba incluyendo a los medicamentos que contienen bromuro de ipratropio, tiotropio o glicopirronio. Un 21 % debe cumplir con la prueba de tipo A, en este grupo se encuentran productos para inhalación en solución, así como de jarabes (dextrometorfano y salbutamol). Para los parches de nicotina, tabletas de ambroxol, de bromhexina y las cápsulas de benzonatato se les solicita una prueba de tipo B (8 %). Las tabletas de montelukast, silfilukast y bosentan requieren una prueba de tipo C. Adicionalmente, a diferencia de su presentación en cápsula, al benzonatato en supositorio se le asignó la prueba de C (16 %).

En este grupo solo 1 producto requiere una prueba diferente para los principios activos presentes en su formulación:

Tabla 6. Ejemplo de productos en combinación con pruebas de intercambiabilidad diferentes para cada principio activo del grupo terapéutico de Neumología

Descripción	Prueba CSG	Forma farmacéutica
Codeína-Efedrina	C, A	Tabletas

Existen además 10 productos que requieren la prueba C* (12 %), que corresponden a los aerosoles, los cuales deben cumplir con los requisitos de guía correspondiente (ver sección 2.4.5).

Tabla 7. Ejemplo de productos a los que se les asignó la prueba de tipo C* del grupo terapéutico de Neumología.

Descripción	Prueba CSG	Forma farmacéutica
Budesonida	C*	Aerosol para inhalación Polvo para inhalación
Budesonida-Formoterol	C*	Polvo para inhalación
Dipropionato de Beclometasona	C*	Suspensión en aerosol
Ipratropio	C*	Suspensión en aerosol
Salbutamol	C*	Suspensión en aerosol
Terbutalina	C*	Polvo para inhalación

El único medicamento presente en esta edición del compendio en forma de suspensión endotraqueal, que requiere una prueba de tipo C** o ensayos de no inferioridad, acompañados de un programa de farmacovigilancia intensiva, son los fosfolípidos de pulmón porcino, indicados para el tratamiento del *Síndrome de membrana hialina* lo que representa el 1 % del total de este grupo. Dado que en 2020 se emitió la guía para la evaluación de fosfolípidos (sección 2.4.5), este

producto actualmente requeriría una prueba tipo C*, por lo tanto, sería necesario realizar el cambio en el Acuerdo de Prueba de C** a prueba tipo a C*.

Tabla 8. Producto con prueba de tipo C** del grupo terapéutico de Neumología.

Descripción	Prueba CSG	Forma farmacéutica
Fosfolípidos de pulmón porcino	C**	Suspensión endotraqueal por nebulización

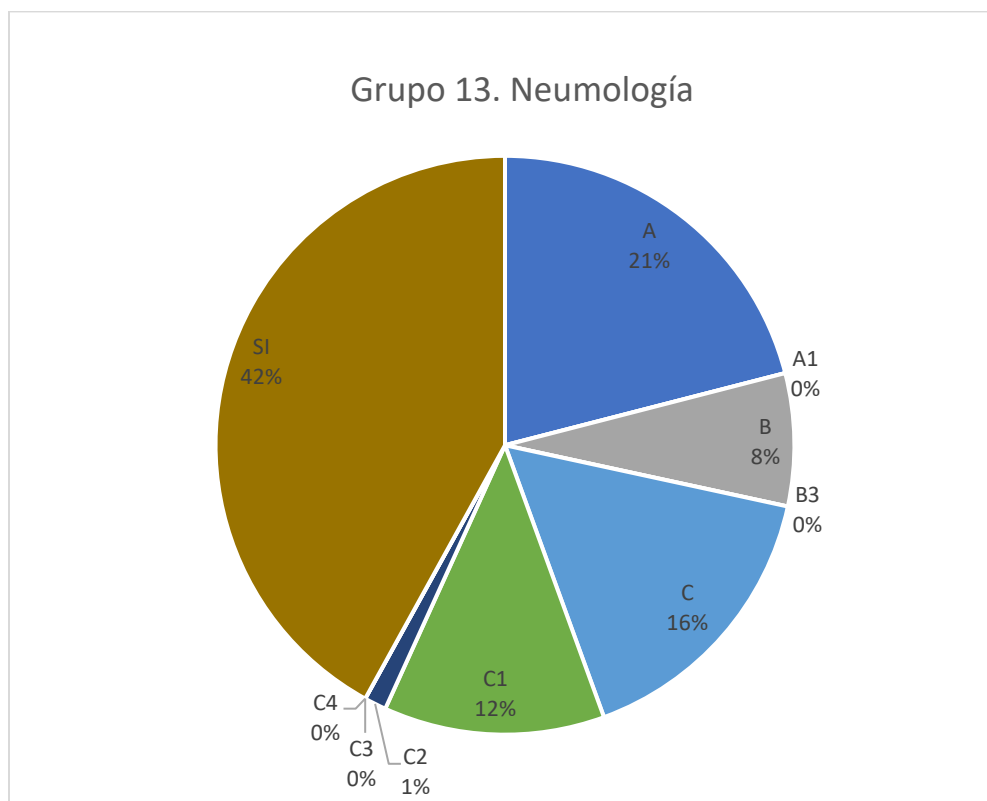


Figura 16. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 13 Neumología.

6.14. Neurología

Este grupo consta de 100 productos, correspondientes a 52 principios activos y sus combinaciones. En la Figura 17 se muestra que, para el grupo de Neurología, se solicitan principalmente pruebas de tipo C (60 %), entre los que se encuentran las cápsulas de gabapentina, las formas farmacéuticas orales de carbamazepina, las tabletas de fenitoína, de clonazepam y los compuestos de levodopa-carbidopa.

Entre los productos en solución a los que se les asignó la prueba de tipo A (19 %), se encuentran el clonazepam, el diazepam y la toxina botulínica; las tabletas del complejo ergotamina-cafeína requieren también, la prueba de tipo A.

Por su parte, en este grupo se encuentran combinaciones de tabletas que tiene una prueba diferente para cada uno de los principios activos:

Tabla 9. Productos en combinación con pruebas de intercambiabilidad diferente para cada principio activo del grupo terapéutico de Neurología

Descripción	Prueba CSG	Forma farmacéutica
Dihidroergotamina, Paracetamol, Cafeína	A, B ^c , A	Tabletas recubiertas

Un 4% de los productos debe seguir una guía especial como los que se presentan en la tabla 10. Los guías se encuentran referidas en la sección 2.4.5

Tabla 10. Ejemplo de productos que solicitan una prueba de tipo C del grupo terapéutico de Neurología.*

Descripción	Prueba CSG	Forma farmacéutica
Fingolimod	C*	Cápsula
Rivastigmina	C*	Parche

En este grupo, solo las tabletas de vigabatrina requieren realizar la prueba de B*** (1%). Finalmente, existen 15 productos que aún no tienen asignada una prueba (SI, 15 %) incluyendo las cápsulas de dimetilfumarato, parches de rotigotina, las suspensiones orales de diazepam, las tabletas de selegilina e incluso el producto en combinación conteniendo dipiridamol-ácido acetilsalicílico en cápsulas.

^c El Paracetamol en esta presentación es el único principio activo dentro del grupo de Neurología que solicita esta prueba y su presencia representa un 1 %.

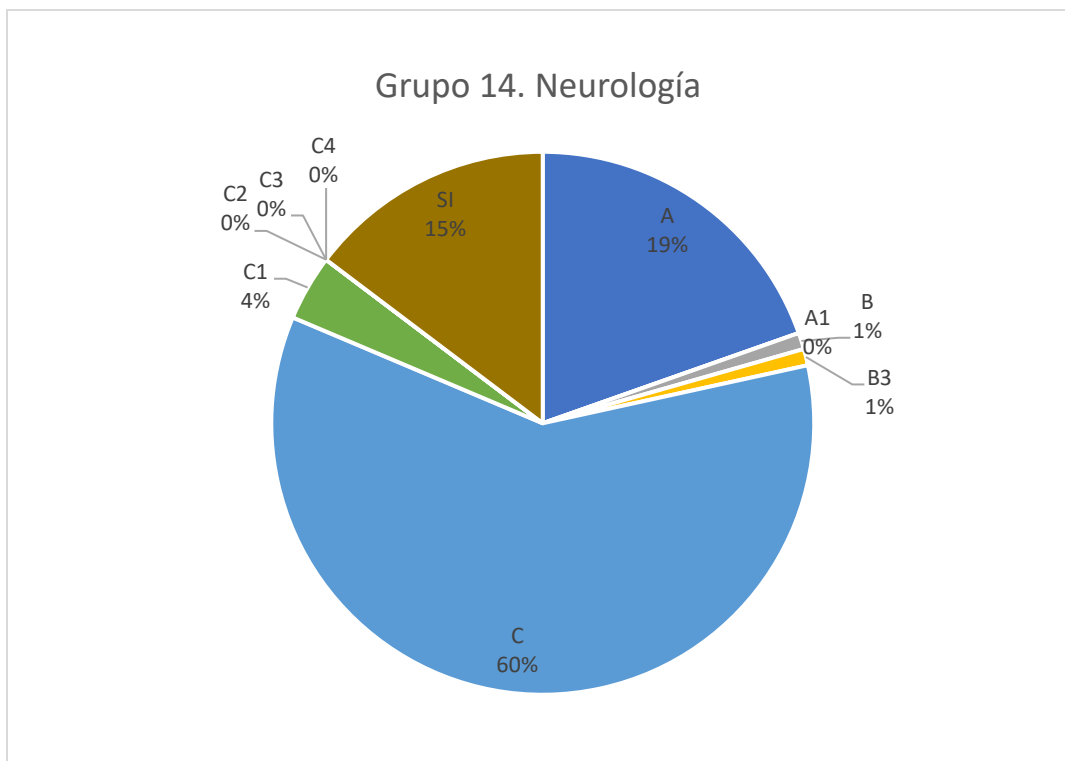


Figura 17. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 14 Neurología.

6.15. Oftalmología

Este grupo consta de 59 productos, correspondientes a 51 principios activos y sus combinaciones. Los productos oftalmológicos, de acuerdo con la Figura 18, requieren la prueba de tipo A (81 %) ya que la mayoría de ellos son productos en solución o suspensión oftálmica, inyectables o ungüentos. Únicamente el fenofibrato en presentación cápsulas requiere de un estudio de bioequivalencia-C (4 %) y el resto de los productos como las ampulas de cisteamina y el implante de dexametasona, entre otros, no tienen una prueba asignada (15 %)

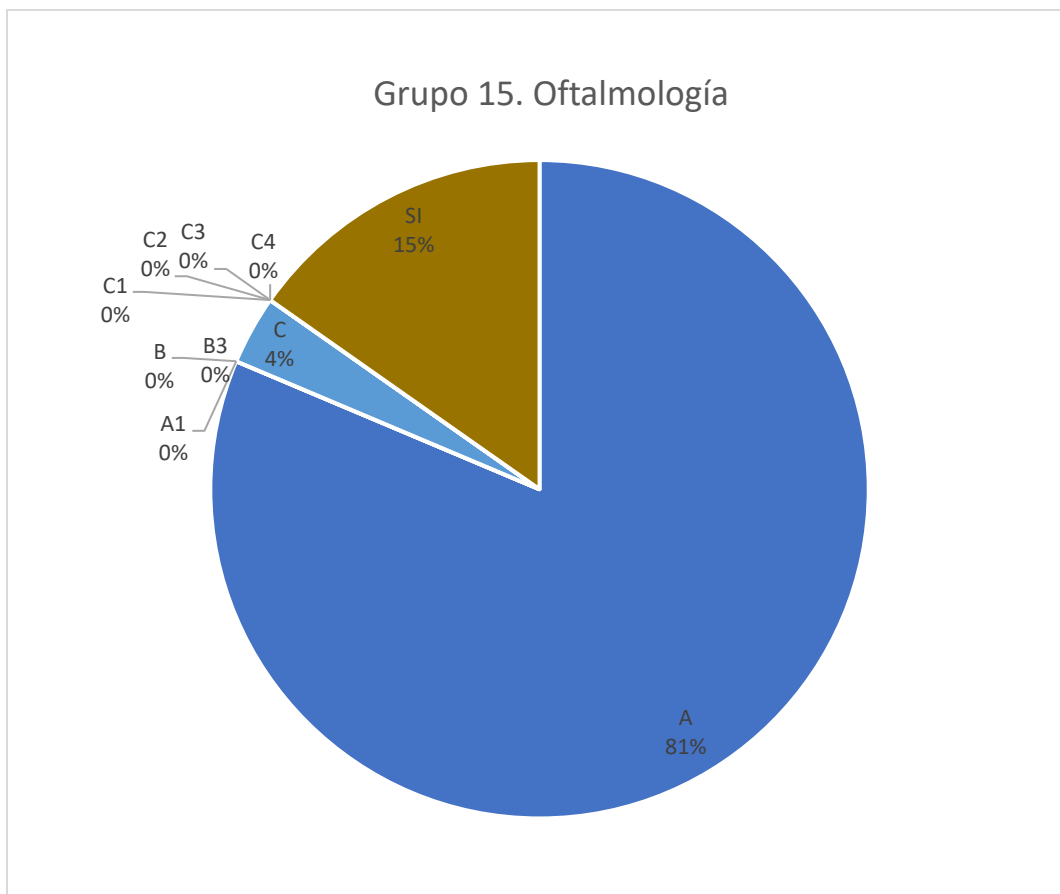


Figura 18. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 15 Oftalmología.

6.16. Oncología

Este grupo consta de 199 productos, correspondientes a 127 principios activos y sus combinaciones. La mayoría de los productos para enfermedades de carácter oncológico se administran por vía intravenosa, por lo que, la mayoría de los productos que cuentan con una prueba asignada a la categoría A (31 %). A las cápsulas de glicofosfopéptico, también se les asignó la prueba A (figura 19). Los productos que cuyo requerimiento es la prueba tipo C representan un 19%, entre las que se encuentran, las cápsulas de aprepitant, las tabletas de metrotexato, las suspensiones inyectables de leuprorelina y los implantes de liberación prolongada de goserelina.

Por su parte, la solución inyectable de dacarbazina solicita una prueba de tipo A* (correspondiente a menos del 1%) por lo que debe demostrar la equivalencia de propiedades fisicoquímicas, morfología y tamaño de partícula. Las tabletas de ácido

folínico y las cápsulas de tretinoína requieren estudios de disolución-tipo B (aprox. 1 %); y las tabletas clodronato disódico y cápsulas de temozolomida un estudio de tipo B*** (aprox. 2 %). Finalmente, dentro de los productos que tienen asignada una prueba C*, se encuentran las tabletas de busulfán, capecitabina, ciclofosfamida, imatinib, fludarabina y las cápsulas de hidroxycarbamida, procarbazona o sunitinib (8 %), los cuales deben cumplir con los requerimientos establecidos en la guía de productos oncológicos. El resto de los productos no tienen una prueba de intercambiabilidad asignada, por lo que es probable que aún estén protegidos por patente (39 %).

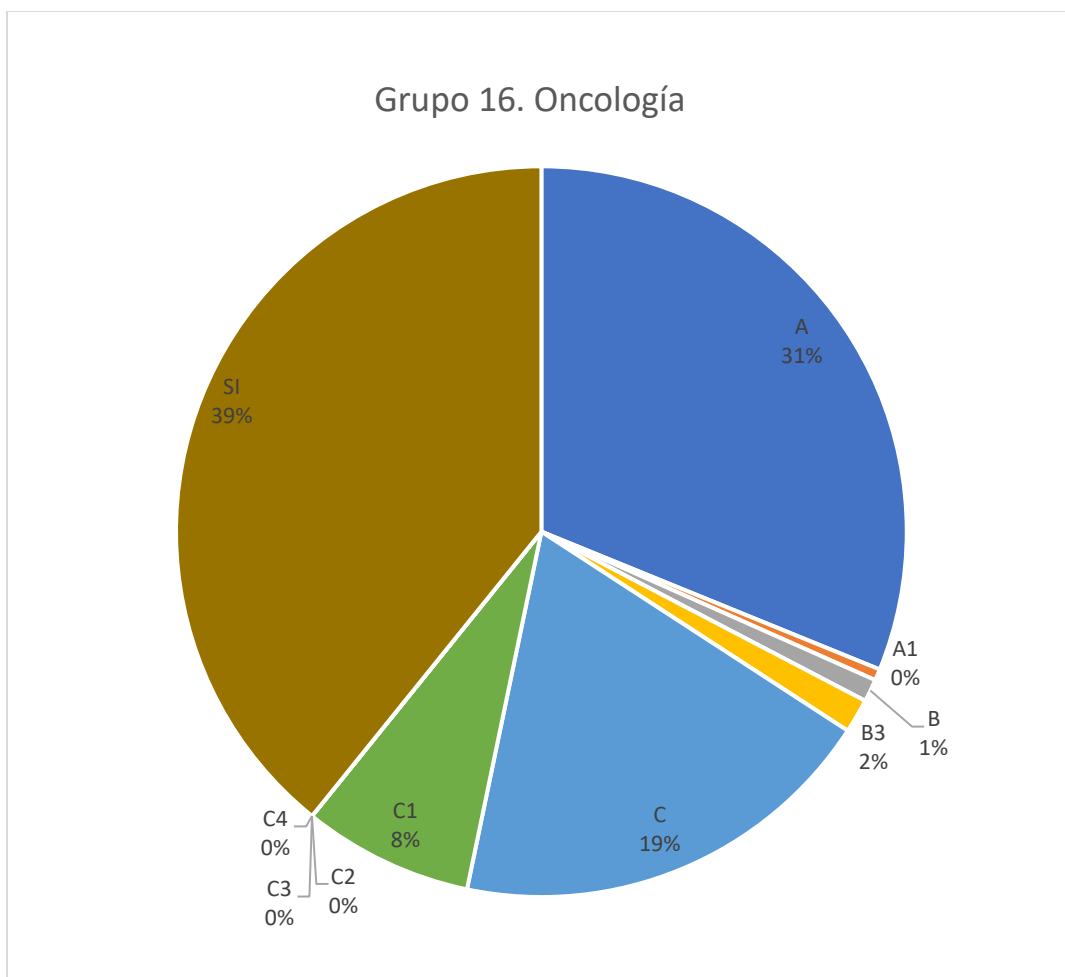


Figura 19. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 16 Oncología.

6.17. Otorrinolaringología

Este grupo consta de 12 productos, correspondientes a 9 principios activos y sus combinaciones. En la Figura 20, se puede observar que la mayor parte de los productos solicitan una prueba de tipo A (60 %), entre ellas, las soluciones de difenidol (IM), dimenhidrinato (IM o IV), fenilefrina (nasal), mometasona (nasal), y oximetazolina (nasal). El complejo neomicina-polimixina B-fluocinolona-lidocaína (ótica) requiere la prueba A, por ser de acción local. En este grupo, el 20% de los productos requieren prueba B, entre las que se encuentran las tabletas de dimenhidrinato. Finalmente, el 13% de los productos, en el que se encuentran incluidas las tabletas de cinarizina y el difenidol requieren la prueba tipo C (13 %) mientras que la suspensión para inhalación de budesonida requiere una prueba de tipo C* (7 %). En el caso del producto clorfenamina compuesta, tiene asignadas diferentes pruebas para cada principio activo, como se describe en la tabla 11

Tabla 11. Pruebas de intercambiabilidad asignadas al medicamento Clorfenamina compuesta.

Medicamento	API	Prueba CSG
Clorfenamina compuesta	Paracetamol	B
	Cafeína	A
	Clorhidrato de Fenilefrina	A
	Maleato de Clorfenamina	B

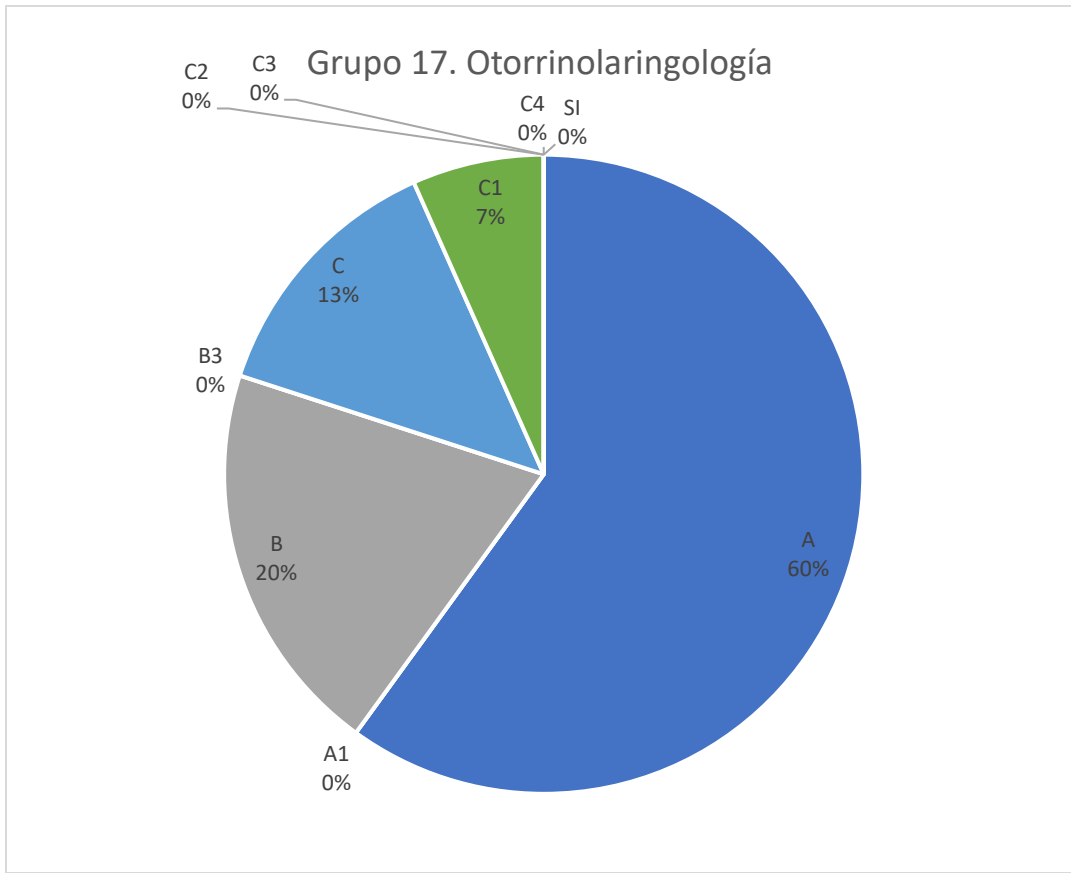


Figura 20. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 17. Otorrinolaringología.

6.18. Planificación Familiar

Este grupo consta de 21 productos, correspondientes a 14 principios activos y sus combinaciones. La Figura 21 ilustra que el 15% de los productos requieren una prueba tipo A. Entre ellos se encuentran las soluciones inyectables de cetrorelix y el gel dérmico de Progesterona. Los parches conteniendo gestodeno-etinilestradiol y norelgestromina-etinilestradiol, así como levonorgestrel en polvo intrauterino no cuentan con una prueba de intercambiabilidad hasta el momento (14 %). El resto de los productos en forma de tabletas, implantes, solución inyectable (IM) y suspensión inyectable tienen asociada una prueba de tipo C (72 %).



Figura 21. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 18. Planificación familiar.

6.19. Psiquiatría

Este grupo consta de 58 productos, correspondientes a 32 principios activos y sus combinaciones. El grupo de Psiquiatría que se presenta en la Figura 22 muestra que los productos como las soluciones inyectables de diazepam, haloperidol y olanzapina, así como las soluciones orales conteniendo haloperidol y risperidona requieren una prueba de tipo A (10 %). Por su parte, las cápsulas de ziprasidona, las tabletas de alprazolam, litio o triazolam, así como las tabletas de liberación prolongada de bupropion, por mencionar solo algunos de los 39 productos que cuentan con una prueba de tipo C (67 %). Finalmente, las tabletas de aripipazol y citalopram, las suspensiones inyectables de paliperidona y la solución inyectable (IM) de levomepromazina aún no tienen asignada una prueba de Intercambiabilidad (23 %).

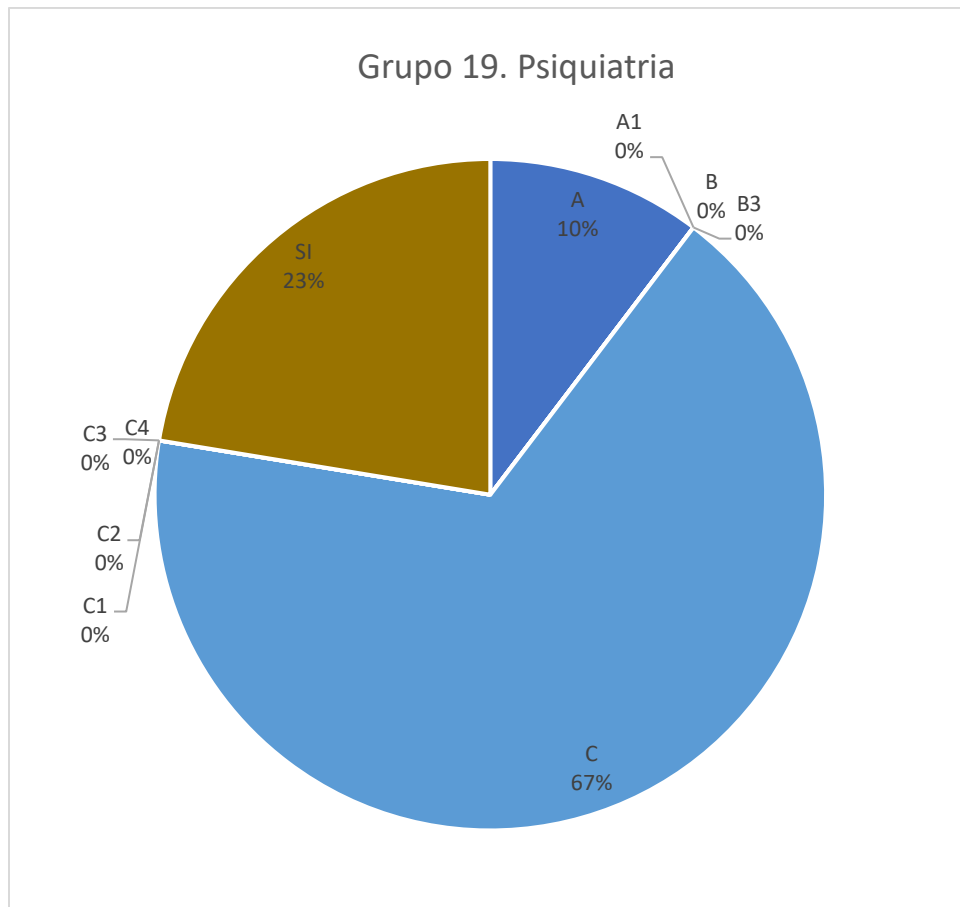


Figura 22. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 19. Psiquiatría.

6.20. Reumatología y traumatismo

Este grupo consta de 36 productos, correspondientes a 26 principios activos y sus combinaciones. En la Figura 23 se puede observar que la prueba de tipo C es la prevaleciente con aproximadamente un 69 % de los productos, conformado por medicamentos como indometacina, naproxeno, metocarbamol y ketoprofeno, entre otras; en su mayoría en presentación cápsulas, tabletas y suspensión.

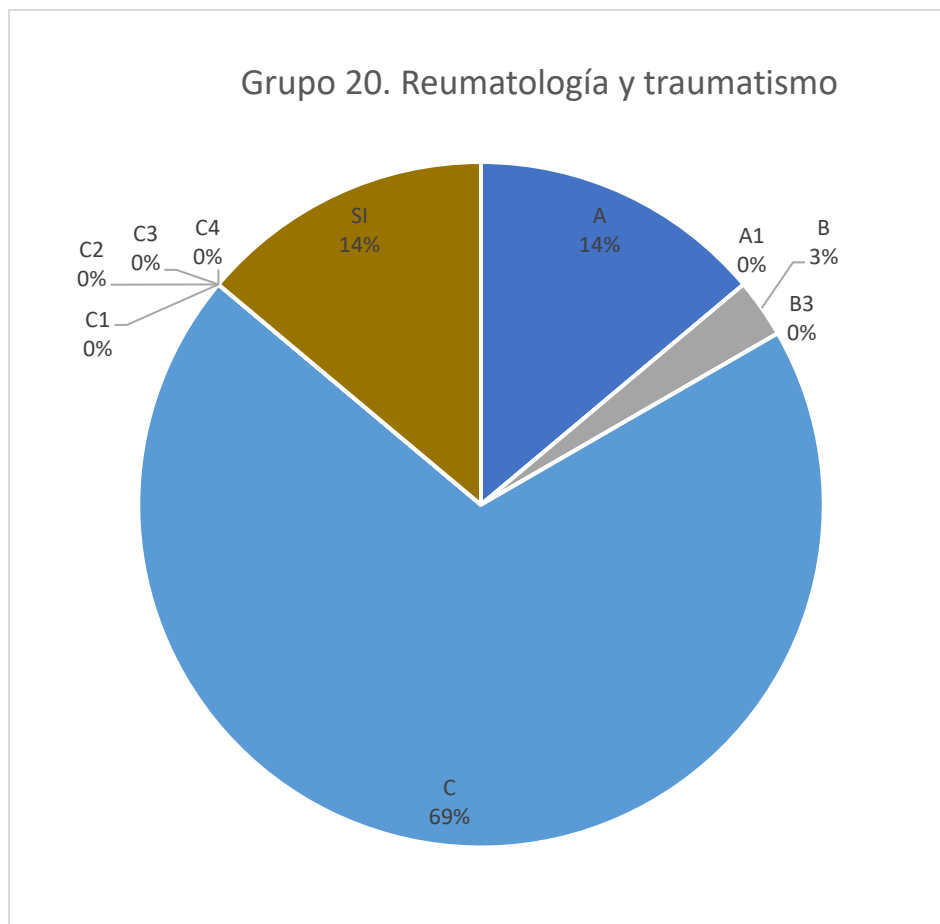


Figura 23. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 20. Reumatología y Traumatismo.

Las tabletas de probenecid, representan el único producto de este grupo, al que se le asignó una prueba de tipo B (3 %). Finalmente, las soluciones de inyectables de betametasona, dexametasona, diclofenaco, hialuronato de sodio y orfenadrina, requieren una prueba tipo A (14 %). Los demás productos (5, que constituyen el 14 %) no tienen asignada una prueba de intercambiabilidad, conformado por tabletas de baricitinib y tofacitinib y las soluciones inyectables de aurotiomalato Sódico (IM) y el complejo colágena-polivinilpirrolidona (intralesional).

En la Figura 24 se presenta la distribución global de las pruebas de intercambiabilidad asignadas a los grupos terapéuticos bajo estudio. Se encontró que, de los 1429 productos que se encuentran incluidos en el CNIS, alrededor del 39 % requieren una prueba de Bioequivalencia (Tipo C) para demostrar intercambiabilidad mientras que el 33.3 % requiere la documentación de *Buenas*

Prácticas de Fabricación otorgada por la COFEPRIS o entidad regulatoria del país de origen. En relación con la prueba de tipo B o estudio de disolución el número de productos con este requerimiento es mínimo, constituyendo un 2.15%, mientras que el requerimiento de la prueba tipo B*** solo representa el 0.76%. En el caso de pruebas especiales (C*) un 3.7 % requiere llevar a cabo esta prueba, mientras que el estudio empleando un enfoque farmacodinámico (C**) representa un 0.07%. A la fecha no existen productos a los que se les ha asignado una prueba de tipo C*** (estudio farmacodinámico en pacientes) o C**** (Ensayo farmacodinámico en voluntarios sanos).

El hecho de que alrededor del 21 % de productos no cuenten con una prueba de intercambiabilidad, sugiere que estos productos aún cuentan con una patente vigente. En 2020 la COFEPRIS y el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI), iniciaron un proyecto conjunto, con el fin de formalizar la denominada “Cláusula Bolar” y brindar facilidades para que los laboratorios desarrolladores de genéricos (tanto equivalentes como alternativas farmacéuticas) puedan iniciar con el proceso de comercialización a partir del momento que se venza la patente. Se estima que con este convenio se impulse la producción de medicamentos genéricos de calidad a precios competitivos que será de beneficio para la población.

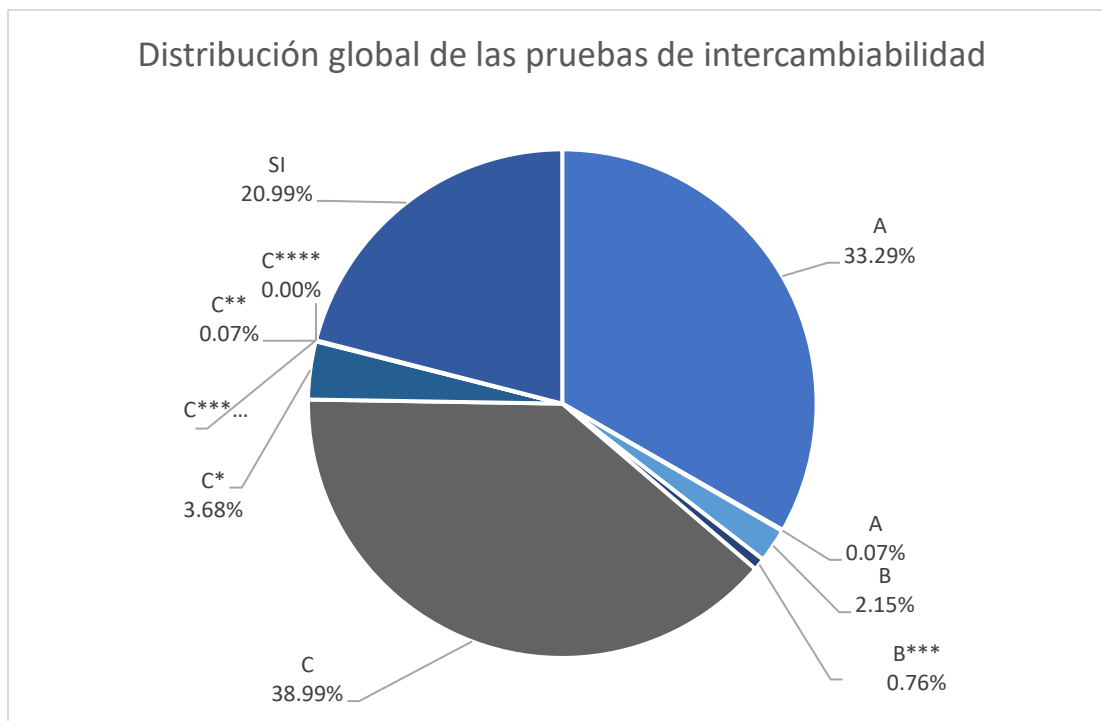


Figura 24. Distribución global de las pruebas de intercambiabilidad de los grupos terapéuticos estudiados.

VII. CONCLUSIONES

Los resultados del estudio muestran que la prueba tipo-C de bioequivalencia es la mayormente requerida para los medicamentos genéricos que se encuentran en el Compendio Nacional de Insumos para la Salud. Los medicamentos genéricos que provengan de otros países deberían llevar a cabo la misma prueba, con el fin de garantizar la eficacia y calidad de estos de acuerdo con los expertos en la materia en México.

Los datos recabados en la hoja de cálculo podrán ser utilizados como base para llevar a cabo un estudio comparativo a mayor escala de las pruebas de intercambiabilidad requeridas por entidades regulatorias extranjeras análogas a la COFEPRIS.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. NOM-177-SSA1-2013. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. Capítulo 6 para la definición de los medicamentos de referencia. Capítulo 7-8. Revisado el 15 enero 23.
2. ACUERDO que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos y se definen los criterios que deberán aplicárseles, 19 de septiembre 2017, [Citado el 31-01-23]; Disponible en versión HTML en internet: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5497684&fecha=19/09/2017#gsc.tab=0
3. Reglamento de Insumos para la Salud. (2021). Capitulo VII medicamentos genéricos intercambiables. www.oag.salud.gob.mx/descargas/LV/56-31-05-2021
4. Acuerdo por el que se crea la Comisión del Compendio Nacional de Insumos para la Salud., Consejo de Salubridad General, Estados Unidos Mexicanos; DOF, 08 de noviembre 2022, [citado el 31-01-2023]; Disponible en versión HTML en internet: <http://sidof.segob.gob.mx/notas/5670733>
5. Compendio Nacional de Insumos para la Salud. Edición del marzo 2021.
6. Registro sanitario de medicamentos alopáticos, vacunas y hemoderivados de fabricación nacional, genérico. COFEPRIS. Consultado el 11 de noviembre 2022. <https://www.gob.mx/tramites/ficha/registro-sanitario-de-medicamentos-alopaticos-vacunas-y-hemoderivados-de-fabricacion-nacional-generico/COFEPRIS395>.
7. Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación. Fecha de última reforma 16 mayo 2022.

8. Registro sanitario de medicamentos nuevos. (2017). COFEPRIS. Recuperado del <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/registro-sanitario-de-medicamentos-nuevos> el 08 de enero 2023.
9. Registro sanitario de medicamentos alopáticos, vacunas y hemoderivados de fabricación nacional. (Genérico). Recuperado de [COFEPRIS-04-004-B.pdf \(www.gob.mx\)](http://www.gob.mx) el 31 de enero 2023
10. Registro sanitario de medicamentos alopáticos, vacunas y hemoderivados de fabricación extranjera. (Genérico). Recuperado de [COFEPRIS-04-004-D.pdf \(www.gob.mx\)](http://www.gob.mx) el 31 enero 2023.
11. Listado Actualizado de medicamentos de referencia de medicamentos alopáticos para demostrar intercambiabilidad. Recuperado de [Listado Actualizado de Medicamentos de Referencia | Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios | Gobierno | gob.mx \(www.gob.mx\)](http://www.gob.mx) el 31 enero 2023
12. Rey, E. (2001). Bioequivalencia, biodisponibilidad y EFG. Algunas consideraciones. Elsevier. SEFAP. p 2-3.
13. Tesis. Delgado, R. (2013). Requisitos técnicos, regulatorios y fundamentación científica para realizar estudios de intercambiabilidad “in vitro” por un tercero autorizado.
14. Domínguez Pérez, D. A., Pérez Rul, M. N. & Reséndiz Romero, J. G. (2008). Los medicamentos genéricos intercambiables: su origen e impacto en México durante el periodo de 1998-2005. *Mundo Siglo XXI*, (III)11, 91-99.
15. Guías para la conducción de estudios de intercambiabilidad. Recuperado de [Consejo de Salubridad General \(csg.gob.mx\)](http://www.gob.mx) el 25 enero 2023.
16. PROYECTO de Modificación de diversos puntos de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. (mayo, 2022).

17. *Guidelines on the investigation of Bioequivalence*. (2010). EMEA
 Recuperado de: [Investigation of bioequivalence - Scientific guideline | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/scientific-guidelines/ich-9-c14-guideline-on-the-investigation-of-bioequivalence) el 20 de noviembre del 2022. p.p. 5; 10-12.
18. La Cofepris y el IMPI inician un proceso conjunto para impulsar la producción de medicamentos genéricos de calidad a precios competitivos. Recuperado de: <https://www.gob.mx/imp/ articulos/la-cofepris-y-el-imp-inician-un-proceso-conjunto-para-impulsar-la-produccion-de-medicamentos-genericos-de-calidad-a-precios-competitivos-257196?idiom=es>

8.1. Índice de Figuras

Figura 1. Algoritmo para determinar la prueba de intercambiabilidad.....	11
Figura 2. Metodología para la generación de resultados con respecto al tipo de pruebas de intercambiabilidad de los medicamentos genéricos presentes del Compendio Nacional de Insumos para la Salud.....	24
Figura 3. Captura de pantalla de la hoja de cálculo construida	26
Figura 4. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 1. Analgesia.....	27
Figura 5. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 2. Anestesia.....	28
Figura 6. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 3. Cardiología.	29
Figura 7. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 4. Dermatología.	30
Figura 8. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 5. Endocrinología y Metabolismo.	31
Figura 9. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 6. Enfermedades infecciosas y parasitarias.	32
Figura 10. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 7. Inmunoalérgicas.	33
Figura 11. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 8. Gastroenterología.	34
Figura 12. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 9 Gineco-obstetricia.....	35
Figura 13. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 10. Hematología	36
Figura 14. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 11 Intoxicaciones.	37
Figura 15. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 12 Nefrología y Urología.....	38

Figura 16. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 13 Neumología.	40
Figura 17. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 14 Neurología.	42
Figura 18. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 15 Oftalmología.	43
Figura 19. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 16 Oncología.	44
Figura 20. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 17. Otorrinolaringología.	46
Figura 21. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 18. Planificación familiar.	47
Figura 22. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 19. Psiquiatría.....	48
Figura 23. Distribución de las pruebas de intercambiabilidad para el grupo terapéutico 20. Reumatología y Traumatismo.	49
Figura 24. Distribución global de las pruebas de intercambiabilidad de los grupos terapéuticos estudiados.	51