

32
25



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE
MEXICO

IMPACTO DE LOS MEDICAMENTOS GENERICOS INTERCAMBIABLES EN MEXICO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

MIRIAM LOPEZ CERVANTES

ASESORES: O.B.P. MARTHA ELENA GARCIA CORRALES

Dra. RAQUEL LOPEZ ARELLANO

M. en C. FRANCISCO JAVIER FLORES RIVERA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO DE MEXICO

1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

278253



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.

UNIDAD DE ESTUDIOS
CUAUTITLÁN

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Impacto de los Medicamentos Genéricos Intercambiables en México"

que presenta la pasante: Miriam López Cervantes
con número de cuenta: 9008036-8 para obtener el TÍTULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

ATENTAMENTE,

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 9 de abril de 1991

PRESIDENTE	<u>Q.F.B. Juan José Lara Padilla</u>	
VOCAL	<u>Q.F.B. Maricela Noé Martínez</u>	
SECRETARIO	<u>Q.B.P. Martha E. García Corrales</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>Q.F.B. Guadalupe Rebollar Barrera</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Q.F.B. Cecilia Hernández Barta</u>	

DEDICATORIAS

A DIOS, TRINO EN PRESENCIA Y UNO EN ESENCIA MARÍA SANTÍSIMA, MADRE DEL DIVINO VERBO

*Excelsa Divinidad
Autor de toda la Ciencia,
Eterna y pura deidad,
De incomparable excelencia,
Que en la unidad de tu esencia
Encierras la Trinidad;
De nuestra fe la humildad,
Te adora en sencillo canto:
Y ángeles y serafines
Dicen: Santo, Santo, Santo.*

*Tu piedad y tu ternura
Van diciendo las edades,
Y en el mar de tus bondades
Se pierde toda criatura,
Tú disipas la amargura
Y enjuagas el triste llanto:
Y ángeles y serafines
Dicen: Santo, Santo, Santo.*

*Tú, del hombre delincuente,
Tiernos suspiros recoges
Y sus plegarias acoges
Porque eres Padre clemente,
¿Quién, amándote, no siente
Trocarse en dicha el quebranto?
Y ángeles y serafines
Dicen: Santo, Santo, Santo.*

*Nuestros Padres celebraron
Con sus cánticos de gloria,
De tus prodigios la historia,
Que gozosos admiraron.
La fe, Señor nos legaron,
Que es nuestro escudo y encanto:*

*Y ángeles y serafines
Dicen: Santo, Santo, Santo.*

*Cuando tu justa venganza
Con plagas al hombre aterra,
Y haces estremecer la tierra,
Y airada sus rayos lanza
La luz de nuestra esperanza
Es tu nombre sacrosanto:
Y ángeles y serafines
Dicen: Santo, Santo, Santo.*

*¡Quién de la amante María
Cantara con sacro fuego,
Para alzar su humilde ruego
En divinas melodías!
Supla a nuestras voces frías
La tierra, el mar; y entre tanto:
Ángeles y serafines
Dicen: Santo, Santo, Santo.*

*Por el misterio que adora
¡Oh Dios! tu escogida grey,
Siga tu divina Ley,
Y de la muerte en la hora,
Con su sombra bien hechora
Nos cubra tu regio manto:
Y ángeles y serafines
Dicen: Santo, Santo, Santo.*

*¡Señor Dios! En dulce canto
Te alaban los querubines:
Y ángeles y serafines
Dicen: Santo, Santo, Santo.*

(La Valle Nacional Mexicana, con leves modificaciones.)

A mi madre Angela:

Por consagrar su vida a la familia, por todo su amor, su apoyo, su comprensión, su valiosa amistad, pero sobre todo por enseñarme amar a Dios.

A mi padre Antonio:

Por dedicarse a nosotros, por todo el apoyo que me ha brindado durante mi vida, por su amor y porque siempre esta conmigo cuando lo necesito.

A mis hermanos Nancy Guadalupe y Antonio:

Por su cariño, apoyo y gran amistad.

A mis abuelos maternos Maria[†] y Angel y paternos Maria del Rosario[†] y Antonio:

Por haber estado tan cerca de mí, alentándome y por quererme tanto.

A la profesora Martha Garcia:

Por su comprensión, cariño, amistad y por ser para mí un ejemplo a seguir.

AGRADECIMIENTOS

Les doy las más sinceras gracias a mis asesores *Martha García, Raquel López y Javier Flores*, por haber confiado en mí y por su inapreciable cooperación que hicieron posible realizar este trabajo.

Agradezco de una manera especial a mis sinodales *Juan José Lara, Maricela Noé, Guadalupe Rebollar y Cecilia Hernández* por sus valiosos comentarios que enriquecieron esta tesis.

Gracias también al *Ing. Carlos Rodarte*, a la *Dra. Helgi Jung*, a los *Q.F.B. Mario Martínez, Diego Cruz, José Gallegos y Enrique Amador* por su inestimable colaboración.

Finalmente quiero agradecer a las siguientes profesoras por su enseñanza y dedicación, que formaron la parte más grata de mi trayectoria académica: *Sor Teresa Rojas, Irma Hurtado, Elva del Castillo, Guadalupe Cervantes, Elia Granados y Luisa Martínez*.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
OBJETIVO GENERAL	4
OBJETIVOS PARTICULARES	4
JUSTIFICACIÓN	5
HIPÓTESIS	5
METODOLOGÍA	6
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y HEMEROGRÁFICA:	
1. GENERALIDADES	7
1.1. Definiciones	8
1.2. Historia	9
1.2.1. Historia mundial de la Farmacia e Industria Farmacéutica	9
1.2.2. Historia nacional de la Farmacia e Industria Farmacéutica	20
1.2.3. Surgimiento y desarrollo de los medicamentos genéricos en México	31
2. IMPACTO DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS INTERCAMBIABLES EN MÉXICO	37
2.1. En el ámbito legislativo	38
2.1.1. Internacional	38
2.1.1.1. Difusión de una política de medicamentos genéricos según la OMS y la OPS	39
2.1.1.2. Aspectos Técnicos que considera la OMS y la OPS	42
2.1.1.3. Estados Unidos	46
2.1.1.4. Argentina	48
2.1.1.5. Chile	50

2.1.2. Nacional	51
2.1.2.1. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos	51
2.1.2.2. Las Patentes: Ley de la Propiedad Industrial	52
2.1.2.3. Ley General de Salud	54
2.1.2.4. Reglamentos de Insumos para la Salud	56
2.2. En el ámbito tecnológico	61
2.2.1. Beneficios y limitaciones de la reglamentación relacionada con la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos	61
2.2.2. Los Terceros Autorizados	64
2.2.3. Farmacovigilancia	71
2.3. En el ámbito mercadotécnico	76
2.3.1. El TLC con Norteamérica y la Industria Farmacéutica	76
2.3.2. Situación económica actual de la Industria Farmacéutica en el mercado nacional	78
2.3.2.1. Situación de los trabajadores asalariados en México	81
2.3.2.2. Mercado privado: Venta de medicamentos e inflación	81
2.3.2.3. Líderes en la Industria Farmacéutica establecida en México	85
2.3.2.4. Mercado público	88
2.3.2.5. Producción y valor agregado	90
2.3.2.6. Balanza comercial	90
2.3.2.7. El mercado de los medicamentos genéricos en México	90
2.3.2.8. Comparación con la situación del mercado farmacéutico de los medicamentos genéricos a nivel mundial	93
2.3.3. Estrategias mercadotécnicas de las industrias farmacéuticas nacionales e internacionales para defender sus marcas frente a la competencia en el mercado	94
2.3.3.1. La oferta en el mercado de los medicamentos	96
2.3.3.2. La demanda en el mercado de los medicamentos	101
2.3.4. Los medicamentos genéricos intercambiables y el arma de calidad en la guerra mercadotécnica	104

TRABAJO DE CAMPO:

3. NIVEL DE CONOCIMIENTO Y ACEPTACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS INTERCAMBIABLES EN DIFERENTES SECTORES DE LA POBLACIÓN	112
3.1. Empresarios	114
3.2. Farmacias	117
3.3. Médicos	119
3.4. Consumidores o pacientes	125
3.5. Profesores de la carrera Químico Farmacéutico Biólogo en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán	128
3.6. Estudiantes de la carrera Químico Farmacéutico Biólogo en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán	133
3.7. Resumen y análisis estadístico	136
DISCUSIÓN	144
CONCLUSIONES	151
OBSERVACIONES	152
REFERENCIAS	153
A N E X O S :	157
A N E X O 1: CONCEPTOS Y NORMAS RELACIONADAS CON LA INTERCAMBIABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS EN EL ÁMBITO TECNOLÓGICO	158
1. Normas de control de calidad implementadas	158
1.1. Organización de un establecimiento farmacéutico	160
1.2. El personal	161
1.3. Documentación legal y técnica	162
1.4. Auditoría interna	164
2. Estudios para demostrar la intercambiabilidad en los medicamentos	165
2.1. Biodisponibilidad	167
2.2. Disolución	190
2.3. Estudios de bioequivalencia	197
2.4. Validación de métodos analíticos	212
2.5. Estudios de correlación in vivo - in vitro	215
2.6. Propuesta de guía para determinar la bioequivalencia	217

2.7. Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-003-SSA1-1998, Medicamentos genéricos intercambiables. Criterios y requisitos de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad y requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados	231
2.8. Acuerdo por el que se relacionan las Especialidades farmacéuticas susceptibles de Incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles	261
2.9. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables	272
A N E X O 2: MODELOS DE LAS ENTREVISTAS	281
1. Empresarios	281
2. Farmacias	283
3. Médicos	284
4. Consumidores ó Pacientes	286
5. Profesores de la carrera Químico Farmacéutico Biólogo en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán	287
6. Estudiantes de la carrera Químico Farmacéutico Biólogo en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán	288
A N E X O 3: ABREVIATURAS UTILIZADAS	289
A N E X O 4: ÍNDICE DE TÁBLAS, GRÁFICAS Y FIGURAS	291

INTRODUCCIÓN

La producción de sustancias curativas surgió desde tiempos remotos, todas las civilizaciones buscaron la forma de sanar sus enfermedades, mezclando conceptos mágico - religiosos. Con el avance de la ciencia y la tecnología, la Farmacia ha formado una parte muy importante en su desarrollo.

Cuando la Revolución Industrial surgió, se cambió de la producción en boticas a la producción masiva de medicamentos en las industrias dándose casos en los que los laboratorios copiaban los productos farmacéuticos que otros desarrollaban, lo que provocó muchos conflictos y la necesidad de proteger las inversiones mediante patentes.

Las patentes es un sistema de protección intelectual con las que se da la exclusividad al laboratorio que inventó o descubrió el producto para fabricarlo por un tiempo determinado, este tiempo y ciertas condiciones varían de país a país, en México es de 20 años. Una vez vencida la patente se abre el mercado y cualquier laboratorio puede producir y dispensar el medicamento con su propia marca comercial o bien con el nombre común o genérico del medicamento, a estos productos farmacéuticos se les conoce como *medicamentos genéricos*.

Por lo tanto a los *medicamentos genéricos* la OMS los clasifican en dos tipos básicamente: a) medicamentos genéricos de marca, aquellos medicamentos en los que ya venció la patente y cualquiera los puede comercializar con su propia marca y b) Medicamentos genéricos básicos, aquellos medicamentos que se identifican únicamente con su nombre común o genérico y que generalmente deben demostrar que son intercambiables. En este trabajo se tratarán exclusivamente los medicamentos del segundo grupo. ⁽¹⁾

En México los medicamentos genéricos que se identifican solo con nombre común, se integraron exclusivamente al Sector Salud en 1977 y fue hasta el 7 de mayo de 1997 en la Ley General de Salud cuando se abre el mercado al Sector Público, al especificar que los médicos deberán prescribir el nombre comercial y el genérico de los medicamentos, después el 4 de febrero de 1998 en el Reglamento de Insumos para la Salud se define el concepto de *medicamento genérico intercambiable*, considerando indispensable que los medicamentos que salgan al mercado con el nombre genérico deberán demostrar la intercambiabilidad con los medicamentos innovadores, mediante perfiles de disolución, estudios de bioequivalencia u otros estudios si se requiere, y a la letra dice:

“Medicamento genérico intercambiable: 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 con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de haber cumplido con las pruebas a que se refiere el presente Reglamento, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, y se identifica con su Denominación Genérica.” ⁽²⁾

(1) Recopilado de: Venegas, Marcelo D. ELEMENTOS TÉCNICOS DE UNA POLÍTICA DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS. 1993.
 (2) REGLAMENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD. 1998.

ANTECEDENTES

En México el mercado de medicamentos genéricos empezó en el sector público en 1977, limitado exclusivamente a los derechohabientes de las instituciones de salud y seguridad social (IMSS, ISSSTE, SS). Sin embargo a partir de la reforma de la Ley General de Salud, el 7 de mayo de 1997 este panorama ha cambiado pues en su artículo 225 incluye la obligación de identificar a los medicamentos por su denominación distintiva y genérica, lo que permite la entrada de medicamentos genéricos intercambiables (MGI) al mercado privado nacional por lo que posiblemente se verá impactado el Sector Farmacéutico en el país.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A partir de la reforma a la Ley General de Salud, que se publicó en el Diario Oficial de la Federación el 7 de mayo de 1997, el panorama de la industria farmacéutica en México a evolucionado; pues uno de sus artículos modificados es el 225 que en su primer párrafo a la letra dice:

“Los medicamentos para su uso y comercialización, serán identificados por su denominación genérica y distintiva. La identificación genérica será obligatoria.”

Sin embargo el uso de la denominación genérica no es una novedad, el Sector Salud la ha manejado por mucho tiempo, ahora con esta reforma a la Ley General de Salud y con el Reglamento de Insumos para la Salud publicado el 4 de febrero de 1998, se abre el mercado de los genéricos; es así como por un lado se pretende abatir los precios de los medicamentos con la introducción de los genéricos en el mercado, pero por el otro lado se prevé un trastorno a la industria que fabrica medicamentos con marca comercial; Además es indispensable garantizar que la calidad y eficacia de los medicamentos genéricos y los de marca comercial sea la misma, para garantizarlo será necesario plantear nuevos lineamientos en el control de calidad de los medicamentos, por ejemplo se ha elaborado una norma de bioequivalencia; sin embargo obligar a las empresas nacionales y transnacionales establecidas en México a realizar esta clase de pruebas en el Control de Calidad conlleva una problemática adicional pues no existe una infraestructura adecuada tanto a nivel económico como tecnológico en las industrias e incluso ni en la misma Secretaría de Salud como organismo de verificación; Todo esto es un cambio importante en el país, tomando en cuenta que solo se manejaban los genéricos en el sector salud como es en la Secretaría de Salud (SS), el IMSS (Instituto Mexicano de Seguro Social) o en el ISSSTE (Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado); no obstante, a nivel internacional ya no es novedoso oír hablar de esto, en países como Estados Unidos y Canadá se ha implementado la industria de los genéricos con gran éxito. ¿Podrá ser el caso de nuestro país?, ¿Cómo afectará la entrada de los medicamentos genéricos en la industria farmacéutica establecida en México?, ¿Qué aceptación tendrán los medicamentos genéricos en el mercado?, En esta investigación se pretende obtener una perspectiva amplia al respecto.

ANTECEDENTES

En México el mercado de medicamentos genéricos empezó en el sector público en 1977, limitado exclusivamente a los derechohabientes de las instituciones de salud y seguridad social (IMSS, ISSSTE, SS). Sin embargo a partir de la reforma de la Ley General de Salud, el 7 de mayo de 1997 este panorama ha cambiado pues en su artículo 225 incluye la obligación de identificar a los medicamentos por su denominación distintiva y genérica, lo que permite la entrada de medicamentos genéricos intercambiables (MGI) al mercado privado nacional por lo que posiblemente se verá impactado el Sector Farmacéutico en el país.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A partir de la reforma a la Ley General de Salud, que se publicó en el Diario Oficial de la Federación el 7 de mayo de 1997, el panorama de la industria farmacéutica en México a evolucionado; pues uno de sus artículos modificados es el 225 que en su primer párrafo a la letra dice:

“Los medicamentos para su uso y comercialización, serán identificados por su denominación genérica y distintiva. La identificación genérica será obligatoria.”

Sin embargo el uso de la denominación genérica no es una novedad, el Sector Salud la ha manejado por mucho tiempo, ahora con esta reforma a la Ley General de Salud y con el Reglamento de Insumos para la Salud publicado el 4 de febrero de 1998, se abre el mercado de los genéricos; es así como por un lado se pretende abatir los precios de los medicamentos con la introducción de los genéricos en el mercado, pero por el otro lado se prevé un trastorno a la industria que fabrica medicamentos con marca comercial; Además es indispensable garantizar que la calidad y eficacia de los medicamentos genéricos y los de marca comercial sea la misma, para garantizarlo será necesario plantear nuevos lineamientos en el control de calidad de los medicamentos, por ejemplo se ha elaborado una norma de bioequivalencia; sin embargo obligar a las empresas nacionales y transnacionales establecidas en México a realizar esta clase de pruebas en el Control de Calidad conlleva una problemática adicional pues no existe una infraestructura adecuada tanto a nivel económico como tecnológico en las industrias e incluso ni en la misma Secretaría de Salud como organismo de verificación; Todo esto es un cambio importante en el país, tomando en cuenta que solo se manejaban los genéricos en el sector salud como es en la Secretaría de Salud (SS), el IMSS (Instituto Mexicano de Seguro Social) o en el ISSSTE (Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado); no obstante, a nivel internacional ya no es novedoso oír hablar de esto, en países como Estados Unidos y Canadá se ha implementado la industria de los genéricos con gran éxito. ¿Podrá ser el caso de nuestro país?, ¿Cómo afectará la entrada de los medicamentos genéricos en la industria farmacéutica establecida en México?, ¿Qué aceptación tendrán los medicamentos genéricos en el mercado?, En esta investigación se pretende obtener una perspectiva amplia al respecto.

OBJETIVO GENERAL

Conocer la situación actual del mercado de medicamentos genéricos en México, con el fin de facilitar la toma de decisiones de las personas involucradas, mediante estudios concernientes a la producción, registro, comercialización y dispensación de este tipo de productos en nuestro país.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Definir las fuentes de información relacionadas con el tema.
2. Recopilar, organizar, depurar, resumir, discutir y analizar la información acerca de los aspectos legislativo, tecnológico (teórico y práctico) y mercadotécnico sobre medicamentos genéricos.
3. Definir que productos farmacéuticos son considerados como medicamentos genéricos en el ámbito legislativo nacional e internacional.
4. Indicar de acuerdo a los lineamientos regulatorios los productos que se pueden manufacturar como medicamentos genéricos y las pruebas que se les realizarán, basándose en su principio activo, forma farmacéutica y presentación.
5. Conocer los criterios técnicos que tiene México y algunos países americanos para considerar un producto como medicamento genérico.
6. Describir las normas que regulan la fabricación, registro, comercialización y dispensación de los medicamentos genéricos.
7. Indicar las evaluaciones necesarias a realizar para comprobar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos.
8. Señalar la infraestructura técnica, económica y humana que se tienen en México para realizar pruebas de bioequivalencia de medicamentos genéricos.
9. Conocer el volumen actual de ventas de los productos genéricos en México.
10. Determinar el efecto de los productos genéricos sobre el volumen de ventas de los productos innovadores.
11. Señalar si los médicos del Sector Privado cumplen con el artículo 225 de la Ley General de Salud para evaluar el impacto que tendrá esta disposición en el mercado mediante la revisión de recetas y aplicación de encuestas.

OBJETIVO GENERAL

Conocer la situación actual del mercado de medicamentos genéricos en México, con el fin de facilitar la toma de decisiones de las personas involucradas, mediante estudios concernientes a la producción, registro, comercialización y dispensación de este tipo de productos en nuestro país.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Definir las fuentes de información relacionadas con el tema.
2. Recopilar, organizar, depurar, resumir, discutir y analizar la información acerca de los aspectos legislativo, tecnológico (teórico y práctico) y mercadotécnico sobre medicamentos genéricos.
3. Definir que productos farmacéuticos son considerados como medicamentos genéricos en el ámbito legislativo nacional e internacional.
4. Indicar de acuerdo a los lineamientos regulatorios los productos que se pueden manufacturar como medicamentos genéricos y las pruebas que se les realizarán, basándose en su principio activo, forma farmacéutica y presentación.
5. Conocer los criterios técnicos que tiene México y algunos países americanos para considerar un producto como medicamento genérico.
6. Describir las normas que regulan la fabricación, registro, comercialización y dispensación de los medicamentos genéricos.
7. Indicar las evaluaciones necesarias a realizar para comprobar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos.
8. Señalar la infraestructura técnica, económica y humana que se tienen en México para realizar pruebas de bioequivalencia de medicamentos genéricos.
9. Conocer el volumen actual de ventas de los productos genéricos en México.
10. Determinar el efecto de los productos genéricos sobre el volumen de ventas de los productos innovadores.
11. Señalar si los médicos del Sector Privado cumplen con el artículo 225 de la Ley General de Salud para evaluar el impacto que tendrá esta disposición en el mercado mediante la revisión de recetas y aplicación de encuestas.

12. Identificar las estrategias mercadotécnicas de las industrias farmacéuticas para mantener sus ventas ante esta situación.
13. Estimar el nivel de conocimiento y aceptación que tienen los consumidores, médicos y dispensadores sobre los medicamentos genéricos en México a través de encuestas en las farmacias, consultorios y hospitales.
14. Evaluar el nivel de conocimiento sobre los medicamentos genéricos entre los profesores y estudiantes de la carrera de Q.F.B. en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, a través de encuestas en una muestra representativa.
15. Discutir los posibles riesgos y beneficios de la comercialización de los medicamentos genéricos.
16. Elaborar folletos informativos sobre el tema, dirigidos a profesores universitarios, farmacias, médicos, sector público e industrias farmacéuticas.

JUSTIFICACIÓN

Considerando que en estos momentos en México la entrada de medicamentos genéricos en el mercado es confusa y ambigua por la falta de información mínima requerida para su registro y comercialización, el presente trabajo pretende ser un comienzo en el conocimiento de los medicamentos genéricos dirigido a los diferentes sectores involucrados en su manejo, asimismo al sector académico para su oportuna difusión.

Cabe mencionar que el conocer la información en los aspectos legislativo, tecnológico y comercial facilitará establecer la toma de decisiones de manera adecuada y oportuna, con lo que se podrá establecer claramente el impacto de los medicamentos genéricos facilitando en el sector industrial determinaciones de políticas de costos, publicidad, etc., además se expondrá toda la legislación concerniente al tema, incluyendo la relacionada al área tecnológica que se ampliará, por lo que se facilitará la comprensión al realizar las evaluaciones para comprobar la intercambiabilidad de los medicamentos; en el sector comercial ayudará tanto a médicos como a consumidores a elegir más consciente y racionalmente los medicamentos, finalmente al realizar comparaciones con otros países, como con Estados Unidos, será posible integrarnos a un mercado nacional e internacional más competitivo para así formar parte de un equipo de salud más eficiente.

HIPÓTESIS

Al analizar los aspectos legislativos, tecnológicos y mercadotécnicos de la apertura del mercado de medicamentos genéricos y al difundir esta información se podrá facilitar la toma de decisiones tanto en el sector industrial, comercial y de consumo, así como el adecuado manejo de ésta por el sector académico.

12. Identificar las estrategias mercadotécnicas de las industrias farmacéuticas para mantener sus ventas ante esta situación.
13. Estimar el nivel de conocimiento y aceptación que tienen los consumidores, médicos y dispensadores sobre los medicamentos genéricos en México a través de encuestas en las farmacias, consultorios y hospitales.
14. Evaluar el nivel de conocimiento sobre los medicamentos genéricos entre los profesores y estudiantes de la carrera de Q.F.B. en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, a través de encuestas en una muestra representativa.
15. Discutir los posibles riesgos y beneficios de la comercialización de los medicamentos genéricos.
16. Elaborar folletos informativos sobre el tema, dirigidos a profesores universitarios, farmacias, médicos, sector público e industrias farmacéuticas.

JUSTIFICACIÓN

Considerando que en estos momentos en México la entrada de medicamentos genéricos en el mercado es confusa y ambigua por la falta de información mínima requerida para su registro y comercialización, el presente trabajo pretende ser un comienzo en el conocimiento de los medicamentos genéricos dirigido a los diferentes sectores involucrados en su manejo, asimismo al sector académico para su oportuna difusión.

Cabe mencionar que el conocer la información en los aspectos legislativo, tecnológico y comercial facilitará establecer la toma de decisiones de manera adecuada y oportuna, con lo que se podrá establecer claramente el impacto de los medicamentos genéricos facilitando en el sector industrial determinaciones de políticas de costos, publicidad, etc., además se expondrá toda la legislación concerniente al tema, incluyendo la relacionada al área tecnológica que se ampliará, por lo que se facilitará la comprensión al realizar las evaluaciones para comprobar la intercambiabilidad de los medicamentos; en el sector comercial ayudará tanto a médicos como a consumidores a elegir más consciente y racionalmente los medicamentos, finalmente al realizar comparaciones con otros países, como con Estados Unidos, será posible integrarnos a un mercado nacional e internacional más competitivo para así formar parte de un equipo de salud más eficiente.

HIPÓTESIS

Al analizar los aspectos legislativos, tecnológicos y mercadotécnicos de la apertura del mercado de medicamentos genéricos y al difundir esta información se podrá facilitar la toma de decisiones tanto en el sector industrial, comercial y de consumo, así como el adecuado manejo de ésta por el sector académico.

12. Identificar las estrategias mercadotécnicas de las industrias farmacéuticas para mantener sus ventas ante esta situación.
13. Estimar el nivel de conocimiento y aceptación que tienen los consumidores, médicos y dispensadores sobre los medicamentos genéricos en México a través de encuestas en las farmacias, consultorios y hospitales.
14. Evaluar el nivel de conocimiento sobre los medicamentos genéricos entre los profesores y estudiantes de la carrera de Q.F.B. en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, a través de encuestas en una muestra representativa.
15. Discutir los posibles riesgos y beneficios de la comercialización de los medicamentos genéricos.
16. Elaborar folletos informativos sobre el tema, dirigidos a profesores universitarios, farmacias, médicos, sector público e industrias farmacéuticas.

JUSTIFICACIÓN

Considerando que en estos momentos en México la entrada de medicamentos genéricos en el mercado es confusa y ambigua por la falta de información mínima requerida para su registro y comercialización, el presente trabajo pretende ser un comienzo en el conocimiento de los medicamentos genéricos dirigido a los diferentes sectores involucrados en su manejo, asimismo al sector académico para su oportuna difusión.

Cabe mencionar que el conocer la información en los aspectos legislativo, tecnológico y comercial facilitará establecer la toma de decisiones de manera adecuada y oportuna, con lo que se podrá establecer claramente el impacto de los medicamentos genéricos facilitando en el sector industrial determinaciones de políticas de costos, publicidad, etc., además se expondrá toda la legislación concerniente al tema, incluyendo la relacionada al área tecnológica que se ampliará, por lo que se facilitará la comprensión al realizar las evaluaciones para comprobar la intercambiabilidad de los medicamentos; en el sector comercial ayudará tanto a médicos como a consumidores a elegir más consciente y racionalmente los medicamentos, finalmente al realizar comparaciones con otros países, como con Estados Unidos, será posible integrarnos a un mercado nacional e internacional más competitivo para así formar parte de un equipo de salud más eficiente.

HIPÓTESIS

Al analizar los aspectos legislativos, tecnológicos y mercadotécnicos de la apertura del mercado de medicamentos genéricos y al difundir esta información se podrá facilitar la toma de decisiones tanto en el sector industrial, comercial y de consumo, así como el adecuado manejo de ésta por el sector académico.

METODOLOGÍA

Este trabajo de tesis tiene un fin informativo, por lo cual los primeros puntos de este apartado (del uno al tres), se refieren a la selección, resumen y análisis de la información documental, que constituyen la estructura del trabajo; a continuación se enumeran los pasos seguidos para realizar y aplicar las encuestas que sirvieron como complemento al trabajo (en especial al ámbito mercadotécnico), para tener una visión más completa del impacto de los medicamentos genéricos intercambiables y de esta forma realizar un análisis de la información obtenida y poder establecer conclusiones, de acuerdo a los siguientes puntos:

1. Recopilación bibliográfica y hemerográfica.
2. Análisis de la información bibliográfica y hemerográfica.
3. Organización, depuración y resumen de la información.
4. Trabajo de campo: Diseño de las encuestas para empresarios, dependientes de farmacias, médicos, pacientes (consumidores), profesores y estudiantes de la carrera Químico Farmacéutico Biólogo (Q.F.B.) de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (FESC).
5. Aplicación de las encuestas a empresarios, dependientes de farmacias, médicos, pacientes (consumidores), profesores y estudiantes de la carrera Químico Farmacéutico Biólogo de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.
6. Obtención de los resultados de las encuestas realizadas
7. Análisis estadístico de los resultados obtenidos de las encuestas realizadas.
8. Discusión de resultados y elaboración de conclusiones.

1. GENERALIDADES

1.1. DEFINICIONES

El pasado 7 de mayo de 1997 se publicó en el Diario Oficial una nueva reforma a la Ley General de Salud, uno de sus artículos modificados es el 225 que en su primer párrafo a la letra dice:

“Los medicamentos para su uso y comercialización, serán identificados por su denominación genérica y distintiva. La identificación genérica será obligatoria.”

Sin embargo el uso de la denominación genérica no es una novedad, el Sector Salud la ha manejado por mucho tiempo, ahora con esta reforma a la Ley General de Salud y con el Reglamento de Insumos para la Salud publicado el 4 de febrero de 1998, se abre el mercado de los genéricos cambiando el panorama en su totalidad; por lo que se deben tener claros los siguientes conceptos:

“Medicamento: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios.”⁽¹⁾

“Fármaco o Principio Activo: Toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.”⁽¹⁾

“Denominación distintiva: Nombre que como marca comercial le asigna el laboratorio o fabricante a sus especialidades farmacéuticas con el fin de distinguirla de otras similares, previa aprobación de la autoridad sanitaria y registro ante las autoridades competentes.”⁽²⁾

“Denominación común: Nombre común para los fármacos, establecido por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos o por la Organización Mundial de la Salud.”⁽³⁾

“Denominación genérica: Nombre del medicamento, determinado a través de un método preestablecido, que identifica al fármaco o sustancia activa reconocido internacionalmente y aceptado por la autoridad sanitaria.”⁽²⁾

“Medicamento genérico intercambiable: 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 con especificaciones farmacopeicas iguales o

comparables, que después de haber cumplido con las pruebas a que se refiere el presente Reglamento, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, y se identifica con su Denominación Genérica.”⁽²⁾

“**Mercado de medicamentos genéricos:** Se define como a todos aquellos medicamentos que tienen similar composición química con el ‘producto de marca’ y se comercializa como ‘producto genérico’.”⁽⁴⁾

“**Biodisponibilidad:** Proporción de fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.”⁽²⁾

“**Bioequivalencia:** Equivalentes farmacéuticos que presentan biodisponibilidad comparable. La misma dosis, la misma forma farmacéutica y el mismo principio activo.”⁽⁵⁾

Abierto el mercado de los genéricos intercambiables, la industria farmacéutica mexicana seguramente se verá afectada en su totalidad pues se elimina la fase de investigación y desarrollo de nuevos fármacos, abatiéndose el precio, por otra parte los productos innovadores de la industria farmacéutica quedan protegidos por la Ley de Patentes; pero muchos más factores influyen; además es indispensable garantizar la calidad de los medicamentos genéricos intercambiables, para lograrlo se requieren estudios de disolución y bioequivalencia, todos estos aspectos se tratarán en el desarrollo de la tesis.

1.2. HISTORIA ⁽⁶⁾

1.2.1. Historia mundial de la Farmacia e Industria Farmacéutica

Conocer y estudiar la historia de la Farmacia es muy importante en el desarrollo integral de un profesionista que se dedica al cuidado de la salud, así como para cualquier persona que se interese por el origen del arte de “curar”.

El hombre primitivo inició la práctica de la Farmacia porque conoció y padeció enfermedades y dolor, en la búsqueda de remedios para aliviar sus males y dolencias. Para el hombre primitivo la enfermedad fue concebida de varias formas:

-
- (1) LEY GENERAL DE SALUD. 1997.
 - (2) REGLAMENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD. 1998.
 - (3) FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. PRIMER SUPLEMENTO PARA: FARMACIAS, DROGUERÍAS, BOTICAS Y ALMACENES DE DEPÓSITO Y DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS. 1997.
 - (4) Moreno A., Graciela. PRINCIPALES OBSTÁCULOS DE LA ENTRADA A UN MERCADO DE GENÉRICOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL. 1996.
 - (5) Jung C., Helgi. BASES TÉCNICO CIENTÍFICAS PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA. 1998.
 - (6) Recopilado de: FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. PRIMER SUPLEMENTO PARA: FARMACIAS, DROGUERÍAS, BOTICAS Y ALMACENES DE DEPÓSITO Y DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS. 1997. Y de: Iztas P., Valentín *et al.* BREVE HISTORIA DE LA FARMACIA EN MÉXICO Y EN EL MUNDO. 1992.

- Penetración en el cuerpo de un objeto extraño.
- Pérdida o evasión del alma.
- Consecuencia de la acción de espíritus hostiles.

Así los conceptos mágicos y empíricos tuvieron una función determinante para encontrar y aplicar remedios, el método que se utilizó inicialmente seguramente fue el de ensayo, error y acierto; poco a poco el uso terapéutico de remedios se convirtió en una acción conciente pero no reflexiva.

A la concepción de la enfermedad se le incorporó un elemento teúrgico y fue concebida como castigo de Dios. Con el transcurso del tiempo, el hombre evolucionó en todos los aspectos, surgiendo extraordinarias culturas.

De las culturas de la antigüedad que dieron un impulso importante a la Farmacia están los **SUMERIOS**, establecidos en el bajo valle del Eufrates en el V milenio antes de nuestra era. La mezcla de ritos mágicos y exorcismos con prácticas médicas y farmacéuticas, constituyeron el sello particular de la Medicina sumeria y mesopotámica.

Los sumerios conocieron y utilizaron diversas formas farmacéuticas: soluciones, pomadas, ungüentos, tabletas, mezclas, cataplasmas, enemas, emplastos, lociones, infusiones, cocido, vinos y fumigaciones.

En **EGIPTO** existió una idea teológica de la Medicina, pero con menos influencia metafísica; de los testimonios médicos y farmacéuticos de los antiguos egipcios destacan: el *Papiro de Ebers*, redactado durante la dinastía XVIII y descubierto en 1862, el *Papiro de Hearst*, el *Papiro de Chester Beatty* perteneciente a la dinastía XIX, el *Papiro Médico de Berlín* y el *Papiro Médico de Londres*.

Los egipcios sistematizaron los síntomas de una determinada dolencia; conocieron varias formas para la administración de medicamentos: gárgaras, inhalaciones, supositorios, enemas, infusiones, lociones, tabletas y emplastos. Los principios activos eran extraídos de plantas, animales y minerales.

En Egipto los *pharmakis* eran personas especializadas en la elaboración y preparación de medicamentos, al aparecer el culto a *Imhotep* recibieron el nombre de *urma*. Había recolectores de fármacos, jefes de fabricación de medicamentos, jefes de preparadores de fármacos y herbarios. Todos ellos formaban el gremio de los *farmacistas* o *phaarmakistas*.

Hubo gran influencia de Mesopotamia y del Valle del Nilo en la cultura **GRIEGA**. En el siglo VII antes de nuestra era, *Asklepias* fue el Dios relacionado con la preparación de medicamentos y con la salud en general.

La copa y la serpiente sagradas sostenidas por la Diosa *Hygea*, llegaron a ser un símbolo de salud y ahora la representación internacional de la Farmacia y la Medicina.

El tiempo y la época para recolectar las plantas y preparar los medicamentos fue elegido de acuerdo a consideraciones astrológicas, surgiendo la palabra *pharmakon*, que significa purificación a través de la purgación.

Florecieron escuelas de Farmacia, la escuela de *Cos* fue la de mayor prestigio en Grecia, su representante *Hipócrates II*, fue el más famoso médico de la antigüedad y considerado como el padre de la Medicina; nació en la isla de *Cos* alrededor del año 460 A. de C., estudió la Ciencia, Medicina, Farmacia y Cirugía, eliminó todo misticismo y con ello a los hechiceros, amuletos y brujerías; convirtió la Medicina en una ciencia racional.

Hipócrates escribió varios libros, destacan Aforismos, De las epidemias, De la dieta en las enfermedades, 87 tratados diferentes llamados *Corpus Hippocratum*, en sus trabajos menciona varios procesos farmacéuticos como la preparación de fomentos, aceites, tabletas, inhalaciones, trociscos, ungüentos y emplastos. Algunos de sus escritos están relacionados con fármacos obtenidos de vegetales, donde eran usados con frecuencia narcóticos como el jugo de amapola, semillas de beleño y mandrágora.

Hipócrates retomó de las culturas mesopotámica y egipcia la filosofía de la *catarsis* o purificación espiritual; se apoyó en purgantes, eméticos, enemas y sudoríficos, ya que la primera condición para curar la enfermedad era purificar el cuerpo del exceso de humores; conduciendo a un cambio en el concepto de la palabra *pharmakon* la purificación espiritual se transformó a purificación corporal. A pesar del adelanto en materia farmacéutica, no hubo una separación oficial de la Farmacia y la Medicina.

Durante los siglos VII y VIII los ÁRABES conquistaron casi todo el antiguo mundo civilizado. Absorbieron la cultura grecorromana, se dedicaron a preparar un *elixir vitae* capaz de curar todas las enfermedades. Perfeccionaron los aparatos de laboratorio y le dieron un contenido empírico a las prácticas de alquimia.

De los escritores que había entre los árabes sobresale *Avicena*, nació en Persia en el año 980 de nuestra era; su obra principal se titula *Quantum fi altibbs* cuya traducción al español sería *Canon de la Medicina*, texto clásico de las escuelas de Medicina de la Edad Media. Poseía una idea clara de la influencia de los coadyuvantes para la óptima acción de los medicamentos; y hace evidente una doble función, además de recetar los medicamentos el médico farmacéutico los debía preparar.

Avicena muestra un excelente dominio de la Medicina y la Farmacia, describe varias formas farmacéuticas para administrar los medicamentos: papelillos, tabletas, jarabes, polvos, linimentos, ungüentos, baños aromáticos, colirios, aceites, tinturas, productos eméticos, confituras, vendas, palillos, dentífricos, fricciones, emplastos, polvos de uso externo, instilaciones nasales, laxantes, gotas medicinales, pesarios, lavativas y fumigaciones.

Durante la civilización árabe ocurrió la separación en la práctica de la Farmacia y de la Medicina; aparecieron personas dedicadas a la producción de medicamentos y con ellas los códigos farmacéuticos conocidos como *alakrabadin* o en latín *Grabadin*.

Durante el siglo IX y por órdenes de Almamún, séptimo Califa de Bagdad, se erigieron en los alrededores de la ciudad las primeras tiendas especializadas en la venta de medicamentos llamadas *farmacias*. Los locales eran atendidos por dependientes y expendedores educados en el arte de preparar los medicamentos, llamados *Al-said Alami*. En ese momento, la Farmacia aparece como una actividad y arte independiente de la Medicina, pero ligada a ella. Los farmacéuticos y las farmacias eran examinados y autorizadas por las respectivas Autoridades Sanitarias.

Así la sociedad pudo distinguir un nuevo especialista diferente del alquimista y del médico: el **FARMACÉUTICO**.

Los árabes establecieron y delinearon a la Farmacia y al farmacéutico tal y como lo conocemos en la actualidad.

Hasta el siglo XII la Farmacia no era una profesión, sino se estudiaba en los cursos de materia médica. La Farmacia se profesionalizó cuando el emperador *Federico II*, gobernante del IMPERIO ROMANO de Occidente, emitió en 1240 un Edicto para sus reinos de las dos Sicilias, conocido como el *Edicto de Palermo* y que llegó a ser catalogado como la **Carta Magna** de la profesión farmacéutica.

El Edicto de Palermo contenía tres regulaciones:

1. Separación de la profesión farmacéutica de la profesión médica ya que la primera requiere de conocimientos y habilidades especiales.
2. Supervisión oficial de la práctica farmacéutica.
3. Obligación de preparar medicamentos confiables de calidad adecuada y uniforme.

Con el Edicto se delimitó la profesión farmacéutica de la profesión médica, las tres regulaciones se extendieron más tarde por toda Europa.

Dos reglamentos que corrieron la misma suerte fueron:

1. Limitación del número de farmacias.
2. Precios fijados por el gobierno para los medicamentos.

Inspirados por el Edicto de Palermo, durante el siglo XIII en FRANCIA, se organizaron las comunidades de *epiciers* y de *apothicaires*, apotecarios o farmacéuticos. Se reconocían tres tipos de apotecarios: aprendiz, oficial y maestro.

En ESPAÑA se denominaron *boticas*, del francés *boutique*, que significa bodega. Las boticas se distinguían por poseer en sus portales objetos relacionados con la Farmacia como el mortero o la retorta.

En el siglo XIII, el apotecario y sus ayudantes trabajaban a la vista del público, la botica se regía bajo una serie de reglamentos y exigencias.

Algunos personajes y eventos que impulsaron la Farmacia fueron:

- Roger Bacon, filósofo y hombre de ciencia inglés nacido en Dorsetshire en 1214, sus escritos los relacionados con las ciencias farmacéuticas son: “*De Retardatione accidentium*” y “*De retardantis senectutis accidentibus*”. En ellas Bacon comenta: “. . . los médicos desconocen la ciencia que practican y por ello se auxilian de los farmacéuticos, quienes los engañan en cuanto al precio y calidad de los medicamentos con perjuicio de los enfermos . . .”.
- Saladino de Asculo, publicó un “Compendio para Farmacéuticos” durante el siglo XV en Italia, en donde escribe que un farmacéutico: “. . . debe saber latín para conocer la literatura farmacéutica y comprender las recetas de los médicos. Su principal función es preparar medicamentos mediante procesos como frotación, levigación, infusión, decocción y destilación, mezclarlos y preservarlos bien, debe ser hábil y experto, no guardar sustancias deterioradas, ni substituir una por otra en perjuicio del paciente ni contra los deseos del médico . . .”.
- En el siglo XVI Paracelso introdujo nuevos conceptos en el tratamiento de la enfermedad y promovió el uso de sustancias químicas y fármacos metálicos, con él se inició, según algunos historiadores, el estudio de la farmacología.
- La aparición de un enfoque diferente sobre anatomía y cirugía, condujo al uso de fármacos específicos.
- El gran impulso dado por la alquimia a las técnicas para obtener fármacos de origen vegetal, animal y mineral.
- El desarrollo de la química como ciencia experimental y la aparición de las máquinas durante la revolución industrial.

Poco a poco fue creciendo de la rebotica a la planta industrial, aquí se muestra un breve resumen de los acontecimientos de mayor relevancia.

Con la creación de las **farmacopeas**, que son libros especializados en los pasos involucrados en la elaboración y comercialización de medicamentos, quedó asegurada la homogeneidad, confianza y eficacia de los medicamentos. Una de las primeras farmacopeas oficiales, titulada *Florentine Nuovo Receptario Composito*, fue en Florencia y trabajaron algunos integrantes de los Medici y el célebre monje dominico italiano Jerónimo Savonarola.

Los primeros reportes sobre la **producción a nivel industrial** de medicamentos datan de 1625 en Inglaterra, cuando la Sociedad Londinense de Apotecarios inició la producción de medicamentos como corporación.

El farmacéutico francés Antonio Baumé, es señalado como el padre de la moderna industria farmacéutica. Transformó el laboratorio de farmacia en una planta productora de medicamentos. Publicó en 1775 una lista con los precios de 2400 productos, entre los cuales había 400 preparaciones diferentes obtenidas por procesos químicos. Tiempo después, estableció la primera fábrica productora de cloruro de amonio.

Motivado por la necesidad de ampliar cobertura de recetas, la *rebotica* se transformó en pequeño laboratorio llamado *Laboratorio anejo a farmacia*.

A finales del siglo XVIII y principios del XIX, se crearon en Inglaterra varias industrias de un laboratorio anejo a farmacia: *Allen and Handburgs LTD*, *Howard and Sons LTD*, *Ilford*, *Thomas Morson and Sons LTD*.

En Alemania ocurrió un fenómeno semejante, surgiendo: *I.D. Riedel-E. Haen y Schering* más tarde *Schering-Kahlbaun A.G.*, *E. Merck* (a partir de la rebotica del Angel) después *Merck Darmstadt*, *Beiersdorf und Co*.

La primera planta productora de químicos - farmacéuticos conocida en los Estados Unidos se formó en laboratorio de los hermanos Christopher Jr. y Charles Marshall en Philadelphia. En 1826 la firma Philadelphia Wetherills and Company, originada en farmacia de Samuel Wetherill, anunció la producción a gran escala de una serie de compuestos farmacéuticos. Al igual que Marshalls y Wetherill, ambos farmacéuticos, John Farr estableció en 1818 la firma *Farr and Kunzi*, que fue evolucionando poco a poco y en 1927 se consolidó con *Merck Co*. Otras plantas farmacéuticas nacidas de la rebotica fueron: los *Laboratorios Bristol*; la *Frewderick Stearns and Co*. fundada en 1855, *Sharpe and Dome* en 1860, *Parke Davis and Company* en 1862, etc.

Upjohn y Abbott eran en su origen establecimientos o almacenes de distribución de medicamentos en pequeña escala.

Pfizer se inició como empresa elaborando ácido cítrico, después añadió productos farmacéuticos a su línea de proceso.

Schenley, que después formó parte de los laboratorios *Riker*, surgió del interés por los procesos fermentativos y se convirtió en fabricante de antibióticos.

Mekesson, Smith, Kline and French se desarrolló a partir de la distribución de medicamentos al mayoreo y *Barnes-Hind* de una cadena de farmacias.

A partir de 1930 empezó el crecimiento real de estas empresas.

La **quimioterapia** fue un factor muy importante en el crecimiento de la industria farmacéutica.

Los conceptos médicos de Hipócrates y Galeno dominaron el arte de curar por más de 1500 años. Galeno rechazó el uso de remedios de origen mineral e introdujo un sistema terapéutico basado en sustancias activas vegetales.

Esta doctrina fue modificada a principios del siglo XVI por Paracelso, mezcló la astrología, el misticismo y la alquimia, ridiculizó las mezclas de hierbas usadas por los seguidores de Galeno y formuló algunos remedios sencillos pero potentes, muchos de origen mineral, creía que para una determinada enfermedad había un remedio específico, introdujo el mercurio como medicamento contra la sífilis y el éxito obtenido contribuyó a popularizar otros remedios minerales, como el antimonio. Paracelso aprovechó los descubrimientos generados por la alquimia y los aplicó a la medicina.

Los medicamentos de composición metálica se hicieron populares, sin embargo, la mayoría eran tóxicos y con un estrecho margen de seguridad, lo que provocó varios envenenamientos, entre ellos el mercurio contra la sífilis, después su efecto tóxico fue amortiguado con zarzaparrilla, una planta de origen americano.

El antimonio fue popular en el siglo XVI para fabricar copas donde se guardaba vino hasta que tuviera propiedades eméticas o vomitivas, comprobado el efecto tóxico del antimonio en 1566, se prohibió; pero se restableció un siglo después al tratar con éxito una tifoidea padecida por el rey Luis XIV.

A la par de esas medicinas existían otras cuya composición tenía sustancias repugnantes, raras y difíciles de obtener: Cuerno de unicornio, momia egipcia, excremento de cocodrilo o musgo rasgado de la calavera de un ahorcado.

Durante el siglo XIX, las ideas de Girolamo Fracastoro sobre la propagación de las enfermedades, apoyó la teoría germinativa de la enfermedad, eliminando el origen sobrenatural de las mismas.

Agostino Bassi de Lod descubrió en 1835 la transmisión de la enfermedad del gusano de la seda. Propuso una teoría basada en el contagio para enfermedades humanas como la sífilis, viruela, tifo, peste y cólera. Escribió la destrucción de gérmenes por el calor y por productos químicos.

A mediados del siglo XIX, Luis Pasteur, aisló la bacteria causante del ántrax y demostró la asociación de enfermedades en los animales con microorganismos.

En 1865, Lister aplicó con éxito los principios de la teoría germinativa de Pasteur a la cirugía, descubrió que limpiando las heridas con fenol, los microorganismos morían.

Robert Koch perfeccionó las técnicas bacteriológicas de Pasteur y encontró la etiología microbiana de muchas enfermedades infecciosas.

La terapéutica del siglo XIX constaba de medicamentos, en su mayoría inútiles, cambiando cuando el mancebo de botica, Friederich Serturner, extrajo, aisló e identificó el

principio activo del opio, al que llamó Morfina, por su marcado efecto sedante, siendo el primer aislamiento de un principio activo, puro y potente a partir de su fuente vegetal, lo que estimuló otros investigadores descubriendo varios alcaloides, como la quinina, la codeína, la atropina y la cocaína, una gran variedad de vitaminas y hormonas de origen natural.

A mediados del siglo XIX, se sintetizaron los primeros productos de utilidad clínica: en 1844 el óxido nitroso, el éter en 1846 y el cloroformo en 1847, el nitrito de amilo en 1867 y nitroglicerina en 1879 para el dolor de angina de pecho, el cloral en 1869 para la sedación, la antipirina en 1833, la acetanilida en 1886 y acetominofén en 1887 para el dolor y la fiebre.

A finales del siglo XIX, Paul Ehrlich, estudió la distribución de los colorantes en el organismo animal, sostenía que los métodos y vías de administración de los fármacos eran vitales para el desarrollo racional de la terapéutica; se dedicó a la coloración de bacterias, en 1881 descubrió que las bacterias y ciertos tejidos, se teñían de azul de metileno, en 1882 preparó un colorante con anilina, agua y violeta de metilo para el bacilo tuberculoso y sirvió de inspiración a Christian Gram en 1884 para su tinción de Gram.

Rozsahegyi demostró en 1887, que varias especies de bacterias no crecían en medios de cultivo con colorantes, encontró su acción selectiva. La actividad bactericida de los colorantes de la anilina fue determinada por Stilling en 1890.

Ehrlich descubrió la intensa afinidad del azul de metileno sobre los parásitos de la malaria y realizó en 1891 su primer experimento quimioterapéutico, al administrar el colorante a enfermos de malaria, obteniendo un éxito relativo; sirviendo como base para la síntesis posterior de los principios antimaláricos: plasmoquina y atebrina.

Paul Ehrlich se dedicó a la quimioterapia a partir de 1902 con los estudios de las infecciones tripanosómicas, para las cuales no se conocía cura alguna. Junto con Shiga, investigó varios colorantes como agentes curativos de la tripanosomiasis en ratas, descubrió la acción terapéutica y profiláctica del rojo tripán.

Mesnil y Nicoll demostraron en 1906 que el azul tripán y el violeta afridol eran eficaces contra las infecciones originadas por *T. Brucei* en la rata y el ganado. En ese mismo año, Ehrlich encontró la actividad curativa del verde de malaquita sobre la tripanosomiasis experimental, sólo que era muy tóxico.

Al estudiar Ehrlich colorantes acridínicos, como las oxazinas y selenazinas, sintetizó el cloruro de diaminometilacridina o tripaflavina, llamado acriflavina, con gran actividad tripanicida y de baja toxicidad para la rata. Para entonces, Ehrlich ya había descubierto el atoxil, de origen arsenical que mejoraba los síntomas de enfermedades del sueño o tripanosomiasis humana y demostró, junto con Roehl, que la reducción del atoxil producía aminofenilarsenóxido, el cual poseía arsénico trivalente.

Debido al éxito del atoxil contra las enfermedades causadas por espiroquetas, Ehrlich dedujo que otros compuestos arsenicales podían curar la fiebre recurrente. Junto

con Bertheim preparó y estudió derivados arsenobencénicos, después de 605 compuestos ensayados, obtuvieron el compuesto 606, el clorhidrato de dihidroxidiaminoarsenobenceno (Salvarsán) efectivo contra la fiebre recurrente y la sífilis.

Así Ehrlich propuso la teoría de los quimiorreceptores para explicar la acción de los fármacos; gracias a este investigador la quimioterapia surgió, como la mejor estrategia para enfrentar las enfermedades y preservar la salud.

La aparición de las **sulfanilamidas** fue otro de los factores determinantes para el desarrollo de la industria farmacéutica a nivel mundial; Terminada la primera guerra mundial, Alemania desabasteció el mercado de las medicinas, por lo que Inglaterra, Francia y Estados Unidos se vieron obligados a crear sus propias industrias químicas, que en un principio repetían los productos farmacéuticos sintetizados por los alemanes.

Hasta 1930, el tratamiento serológico era el único método adecuado para combatir las infecciones bacterianas. En 1933 Foerster curó a un niño afectado de septicemia estafilocócica al tratarlo con estreptozán, lo producía la I.G. Farbeindustrie y era el 4-sulfonamida-2,4-diaminoazobenceno, conocido como Prontosil; esto se debió a la búsqueda de derivados azóicos de la sulfonamida con propiedades bactericidas in vitro y consolidó la investigación de la quimioterapia dentro de la medicina.

A principios de siglo, Domagk descubrió la actividad de los azo derivados con sulfonamidas frente a la sépsis estreptocócicas en el ratón. Forneau lo confirmó y encontró además que el Prontosil se escindía en los tejidos del huésped por el enlace azo, produciendo p-aminobencensulfonamida, el cual era el principio activo.

Investigaciones subsecuentes confirmaron el efecto bactericida de las sulfonamidas y de varios derivados sulfamídicos como la sulfapiridina; convirtiéndose en los primeros fármacos usados en humanos contra las infecciones bacterianas.

La **penicilina** fue otro de los medicamentos determinantes en el desarrollo de la Farmacia.

La inhibición en el crecimiento de una especie bacteriana por la presencia de otro microorganismo era un fenómeno conocido.

Pasteur y Joubert notaron en 1877 el efecto antagónico de las bacterias aeróbicas sobre el crecimiento del *Bacillus anthracis*, propusieron el término de *factor antibiótico* para las sustancias con una relación ecológica opuesta a la simbiosis.

Babes postuló que la presencia de un compuesto químico producido por el microorganismo antagónico, inhibía el crecimiento del otro.

En 1896, Ossio obtuvo de una cepa de *Penicillium* una sustancia cristalina capaz de suprimir el crecimiento del bacilo del ántrax; el producto fue reaislado más tarde y resultó ser el ácido micofénico.

Emmerich y Low prepararon en 1899 un extracto de *Pseudomona pyocyanea*, "piocianasa", con propiedades bactericidas frente a los organismos de la difteria, el cólera, tifo y peste. En su uso clínico, resultó tóxico y se limitó a su aplicación local.

Nicolle en 1907, aisló del *Bacillus subtilis* un factor termoestable con acción lítica frente a diversos microorganismos patógenos que resultó tóxico en seres humanos.

Gratia y Dath en los años veinte, extrajeron del hongo *Streptothrix* crecido sobre *Staphilococcus aureus* muertos, una sustancia con relativa actividad en las afecciones causadas por *Staphilococcus aureus*.

Alexander Fleming en 1920 observó que las placas de agar sembradas con *Staphilococcus aureus* se lisaba y transparentaban si se contaminaban con una hongo, y lo identificó como *Penicillium* y comprobó las propiedades bactericidas del caldo de cultivo frente a los cocos patógenos y bacilos de la difteria. Dio el nombre de penicilina a los filtrados activos del caldo. Demostró la atoxicidad de la penicilina para animales y hombres y surgió su uso como antiséptico de las heridas infectadas.

Una década después, la penicilina se convirtió en un agente terapéutico vital, gracias a los esfuerzos de varios investigadores dirigidos por Florey, Chain y Abraham de la Universidad de Oxford, Inglaterra.

El descubrimiento de la fermentación profunda para la biosíntesis de la penicilina significó un paso fundamental en su producción. Decenas de infecciones bacterianas quedaron en el olvido gracias a la acción de la penicilina.

Finalmente, el dolor nació con la enfermedad y con el hombre mismo; los farmacéuticos también se han preocupado por combatir este problema.

En su lucha contra el dolor, el hombre primitivo se apoyó en la sugestión y los rituales mágicos, junto con sustancias analgésicas extraídas de hierbas, minerales y animales.

En una tablilla escrita en lenguaje cirílico-babilónico-asirio, de 2000 años de antigüedad, se menciona a la mostaza y a la mandrágora como los principio activos para mitigar el dolor de muelas. Hay indicios de que las propiedades analgésicas y psicológicas del opio eran conocidas por los sumerios.

Los antiguos griegos aplicaron las propiedades analgésicas del opio, Teofrasto usó el jugo de la amapola; Hipócrates usó además del opio los jugos de lechuga y la corteza del sauce para mitigar el dolor, pues se sabía de las propiedades analgésicas de la corteza del *Salix alba* o sauce blanco y lo mismo se descubrió de manera empírica en una planta afín al sauce: *Sapirea ulmaria*.

De los primeros estudios científicos encaminados a mitigar el dolor, destaca el realizado en 1763 por el religioso Edward Stone, en extractos de corteza de sauce blanco.

Apoyado en el trabajo de Stone, 40 años más tarde, Johann Andreas Buchner, químico farmacéutico de la Universidad de Farmacia de Munich, Alemania, aisló de la corteza del *Salix alba*, una sustancia soluble en agua con importantes propiedades analgésicas que denominó *Salicin*.

Leroux, farmacéutico francés, obtuvo en 1803 cristales relativamente puros de *Salicin*.

En 1837, Pagenstecher, farmacéutico suizo, obtuvo la *Spirea ulmaria* un aceite al que llamó ácido Spirico; Rafael Piria, en 1838 demostró el carácter ácido del *Salicin*, denominándole **ácido salicílico**; y en 1839 el químico farmacéutico Dumas demostró que el ácido Spirico y el ácido Salicílico eran en realidad el mismo compuesto.

El uso del ácido salicílico, se extendió y con ello los estudios para encontrar fuentes abastecedoras del ácido.

En 1843, Procter y Cabours (farmacéuticos) utilizaron la baya americana *Gautheria procumbens* como materia prima. La necesidad de disponer del principio activo en forma pura y en cantidades suficientes para satisfacer la mayor demanda, motivó a los científicos a buscar rutas de síntesis.

Hermann Kolbe sintetizó por primera vez en 1859 el ácido salicílico y 15 años más tarde, von Heyden perfeccionó el proceso que permitió el ácido a escala industrial.

Médicos y farmacéuticos, demostraron en 1876 el efecto analgésico, antipirético y antirreumático del ácido salicílico, comprobándose lo que siglos pasados se había encontrado de manera empírica en las infusiones de la corteza del sauce blanco y de la *spirea*; sin embargo el sabor amargo y potente capacidad para irritar y destruir la mucosa gástrica dificultó su administración.

En 1897 el alemán, Doctor en Química, Hoffmann sintetizó el **ácido acetyl-Salicílico**, y en un ensayo farmacológico y toxicológico, el Dr. Hernrich Dresser, demostró la mejor tolerancia gástrica y sabor del nuevo compuesto. Para 1899 la firma *Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer und Co.* inició su comercialización propuso el nombre comercial de *Aspirin* (*Aspirina* en español) donde la "A" antepuesta es la abreviación de acetyl y el radical spirin denota su procedencia del ácido spirico, químicamente igual al ácido salicílico.

Como una consecuencia de la derrota de Alemania en la Segunda Guerra Mundial: Inglaterra, Estados Unidos y Francia entre otros países, fabricaron la molécula.

Actualmente el papel de la Farmacia, investigando moléculas con posibles propiedades farmacológicas, ha generado innumerables aportes a la humanidad.

1.2.2. Historia nacional de la Farmacia e Industria Farmacéutica ⁽⁷⁾

El hombre primitivo de Mesoamérica resolvió de manera empírica y con su fe religiosa, los problemas de salud y las enfermedades que padeció. En los inicios de la Farmacia, fue casual apoyarse con hierbas y plantas en las técnicas religioso - curativas y al restablecerse la salud del enfermo, se fortaleció su uso.

Las culturas del período Preclásico, concebían la enfermedad como un reflejo por desobediencia social en cuanto a deberes y lealtades religiosas, teniendo de ella una concepción mítico religiosa.

Mago, hechicero, médico, sacerdote y farmacéutico se fundían en una sola persona, ya que en la práctica, el arte de aliviar los sufrimientos del paciente se asociaba con la preparación de sustancias, aunando a los rituales mágicos y al tratamiento empírico.

Durante los siglos I al IV de nuestra era floreció en Mesoamérica la cultura **TEOTIHUACANA**, recogió el bagaje cultural y la herencia de conocimientos obtenidos por pueblos anteriores, como la cultura Tlatilca y la cultura Olmeca.

Del saber médico teotihuacano no hay una huella directa a excepción de algunos documentos originales, donde se hace alusión al arte de curar y muestran la aplicación de los remedios.

Las pinturas encontradas en sus templos son los únicos testimonios objetivos, en las cuales aparece un componente importante: el uso de las plantas para fines curativos.

No se ha encontrado en ninguna otra cultura preteotihuacana, incluyendo a los mayas, algún acervo o imagen de plantas medicinales como el reunido en Teotihuacan.

El proceso salud - enfermedad tenía un concepto mágico - religiosos y avanzaba en el aspecto curativo; las plantas y las hierbas con propiedades medicinales se usaban de manera sistemática en el tratamiento de la enfermedad, sus atributos se relacionaban a conceptos e ideas de tipo religioso.

La sociedad **MEXICA** tenía un alto grado de evolución cultural y social; a pesar de no existir un panorama claro al respecto, se sabe de la impartición de conocimientos en los *Calmécac* relacionados con los medicamentos o *Panamachiliztli*, también se enseñaba el *Pamachiliztli*, un espacio dedicado al estudio de la Medicina. Existían *Calpullis* habitados exclusivamente por personas dedicadas a las actividades relacionadas con el cuidado de la salud, como el *Calpulli* de *Atempan* y el de *Tzapotlatenan*.

El *Panamacani* o *Panamacac* era el especialista dedicado a la preparación y dispensación de remedios y medicamentos, desempeñaba una función específica y

(7) Recopilado de: FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. PRIMER SUPLEMENTO PARA: FARMACIAS, DROGUERÍAS, BÓTICAS Y ALMACENES DE DEPÓSITO Y DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS. 1997. Y de: Isas P., Valentín et al. BREVE HISTORIA DE LA FARMACIA EN MÉXICO Y EN EL MUNDO. 1992.

socialmente útil en la sociedad mexicana, formaba una sólida organización con carácter definido y tenía el favor de los Dioses para ejercer su actividad. Toda la actividad desarrollada por el *Panamacani*, representa el trabajo de varias generaciones y nos ubica en un periodo de evolución farmacéutica.

El conjunto de aptitudes exigidas en la preparación de medicamentos, requería de una forma específica y sistemática que colocaba al *Panamacani* en un nivel social diferente.

Los *Panamacac* sabían clasificar, conservar y renovar sus medicamentos ya que tenía formularios para su elaboración. La venta de medicinas y remedios se hacía en lugares específicos para ello: los *Panamacoyan* de las plazas o *Tianguitztes*. Usaban varias formas farmacéuticas: los zumos *Pascatl*, extraídos de hojas, raíces y flores frescas; las infusiones y cocimientos de las mismas partes, ya sea frescas o secas, jarabes, aceites, emulsiones de semillas, polvos, pastas, ungüentos y emplastos.

El *Panamacani* recolectaba las raíces, hojas y frutos, en la época apropiada y en perfecto estado de madurez; algunas de ellas se secaban y guardaban para su uso posterior. Al lado de los preparados medicinales se encontraban los narcóticos y estupefacientes como el peyote y la marihuana. Llegó a existir una regulación oficial de los medicamentos de manera cotidiana. Sus conocimientos en Farmacia no se limitaron al desarrollo de preparados simples; los medicamentos y remedios realizados por el *Panamacani* eran verdaderas fórmulas magistrales. Preparaban pociones, emplastos y panaceas, muchas de ellas eficaces y otras sólo con propiedades imaginarias.

Los *Panamacani* nombraron a las plantas medicinales con la terminación *plati*, que significa Medicina, precedida de uno o varios fonemas.

Los aceites y resinas naturales, las gomorresinas y los bálsamos era utilizados con frecuencia por los mexicanos en la práctica farmacéutica, médica y mágica. Las propiedades medicinales de las maderas y animales fueron estudiadas por el *Panamacani*.

En la sociedad mexicana, encontramos a la Farmacia y la Medicina como artes separadas y aprendidas por tradición heredada. La Farmacia entre los mexicanos estaba institucionalizada y sistematizada, sujeta a reglamentos e independientemente de los vendedores de hierbas y raíces.

Con la **CONQUISTA DE LA GRAN TENOCHTITLAN** en 1521, se introdujo de manera tajante el legado cultural del viejo mundo. La Farmacia mexicana fue substituida por los conocimientos traídos de Europa después de la conquista y se practicó de manera lenta y fragmentada por los indígenas.

Fue posible salvar parte del saber mexicano sobre la Medicina y la Farmacia, gracias a Bernardino de Sahagún y por el Protomédico Francisco Hernández, enviado para tal efecto por el Rey de la España.

La transmisión de las experiencias sobre Farmacia, se realizó por la conversión al cristianismo de los indígenas, tal es el caso del mexica Martín de la Cruz, autor del primer libro de farmacología y herbolaria del continente americano, titulado "*Libellus de medicinalibus indorum herbis*", donde están descritos algunos conocimientos de la Medicina y Farmacia náhuatl. En 1552 fue traducido al latín por otro indígena: Juan Badiano, por lo que es llamado *Códice la de Cruz - Badiano*.

La Farmacia practicada por los españoles eran técnicas heredadas de la cultura grecorromana y árabe, por el contrario la Farmacia indígena estaba libre de influencias extrañas.

En el siglo XVI llegaron a la NUEVA ESPAÑA, los primeros colonizadores de Europa y con ellos médicos con estudios universitarios, cirujanos aprobados por el Tribunal del Protomedicato en España; barberos, sangradores de formación empírica y boticarios no siempre graduados.

Poco se sabe de los primeros farmacéuticos o boticarios llegados a la Nueva España en los años posteriores a la conquista, solo en las Actas de Cabildo se denuncian abusos de boticarios irresponsables con las tarifas oficiales. Son documentos judiciales sin referencia a enfermedades, a la manera de curarlas o de preparar los medicamentos.

Una de las primeras disposiciones sanitarias en la Nueva España, dictada por el ayuntamiento el 11 de enero de 1527, consistió en imponer multas a quienes curaban sin autorización. El 15 de octubre de 1535 la Reina de España por medio de una Real Cédula, ordenó al virrey de la Nueva España que no se ejerciera como boticario si no se tenía estudios universitarios. Para lo cual se creó una institución rectora y supervisora: el *Protomedicato*; en donde solo existen documentos donde se menciona el exagerado precio de los medicamentos. Durante los primeros años de la Nueva España, los productos curativos eran importados de Europa e insustituibles, hasta que la exploración de las riquezas naturales de México y el conocimiento de la Medicina y Farmacia indígena, abastecieron las boticas con nuevos elementos. El médico y el farmacéutico desempeñaban diferentes funciones sociales; el médico daba el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades y el farmacéutico preparaba sustancias curativas simples o compuestas formuladas o prescritas por el médico y se dedicaba a venderlas en locales llamados *boticas*, donde aparte de almacenar los medicamentos, elaboraba sus productos.

A finales del siglo XVI y principios del XVII, para ser boticario era necesario aprobar una serie de requisitos y someterse a varias pruebas ante las autoridades del Cabildo y del Protomedicato, pues no había reconocimiento universitario de la Farmacia en la Nueva España.

El boticario no podía despachar recetas sin la firma del médico y para preparar los medicamentos debía basarse en la Farmacopea aprobada por el Protomedicato. Era indispensable anotar en los libros de control de la botica el día, mes y año de elaboración de las medicinas, de lo contrario, corría el riesgo de ser multado. No se podía vender medicamentos tóxicos o prohibidos, si por alguna razón daban alguno diferente al ordenado por el médico, eran multados y recibían un castigo. Todas las boticas deberían tener los

instrumentos de laboratorio, las pesas y las medidas en perfecto orden y en buen estado; aunque no siempre los boticarios de la Nueva España acataron y respetaron los reglamentos.

En la regla de la práctica farmacéutica en la Nueva España contemplaba mecanismos de regulación, visitas ordinarias, inspecciones sanitarias cada dos años y visitas extraordinarias cuando había alguna denuncia de por medio. Este esquema perduró desde el siglo XVI hasta principios de XIX.

Durante los primeros 50 o 100 años de la época colonial, la Farmacia se practicó de manera semejante a la de España. La actividad farmacéutica se realizó como un oficio ya que no existieron estudios universitarios de Farmacia, lo que ocasionó un profundo atraso profesional y gremial.

La Farmacia europea tenía reconocimiento universitario, había adelantos y las boticas de la Nueva España lo adoptaron y asimilaron, y nada hicieron por desarrollar su propia ciencia en el arte de preparar medicamentos.

Durante los siglos XVI y XVII la función social del boticario, coincidía junto con el médico en un objetivo común: la salud de la comunidad.

Así transcurrieron los siglos XVII y XVIII sin cambios significativos.

El Rey Carlos IV de España en 1799 ordenó la eliminación del Real Tribunal del Protomedicato, separando por completo las facultades de Medicina, de Cirugía y de Farmacia. El día 27 de noviembre de ese mismo año, se anunciaron las Ordenanzas que gobernarían la Facultad de Farmacia y el 24 de marzo de 1800, se publicaron las Concordias y Reales Ordenanzas para el Régimen y Gobierno de la Facultad de Farmacia. Las Ordenanzas regulaban la práctica, el ejercicio y el estudio de la Farmacia en todos los dominios del reino español; sin embargo las Concordias y Ordenanzas no llegaron a la Nueva España y si lo hicieron, poca gente las conoció.

Los farmacéuticos de la Nueva España en 1805, pidieron al Virrey Don José de Iturrigaray, la creación de una escuela de Farmacia o al menos una clase en la Universidad, propuesta a la que se opuso el Virrey por recomendaciones del Protomedicato, persistiendo la situación de descrédito social y científico de los farmacéuticos.

En 1821, se publicó el primer *Formulario Magistral y Memorial Farmacéutico de Garssicourt*, considerado la primera **Farmacopea Nacional del México Insurgente**. En 1831, al no existir el Protomedicato, la Facultad de Medicina del Distrito Federal expidió una ley para que fueran examinados todos los boticarios por tres de su profesión y dos médicos. Con el fin de regular y reglamentar las actividades de los farmacéuticos, en el año de 1833 se creó el *Establecimiento de Ciencias Médicas* y por fin la carrera de *Farmacéutico*.

Por el decreto del 23 de octubre de 1833 expedido por el Presidente de la República Doctor Don Valentín Gómez Farias, quedó establecida en el Colegio de Medicina la cátedra

de Farmacia. El Director del Colegio de Medicina Doctor Casimiro Liceaga, con el propósito de crear el Establecimiento de Ciencias Médicas y designar a la planta de profesores, propuso ternas. Para la cátedra de Farmacia la terna estuvo compuesta por los señores Dr. José María Vargas, Dr. Leopoldo Río de la Loza y Dr. Agustín Arellano M, el mérito recayó en el *Doctor José María Vargas*. El 27 de noviembre fue nombrado primer catedrático del curso de Farmacia; el 2 de diciembre, junto con los catedráticos fundadores del Colegio de Medicina, hizo el juramento de honor y por fin, el 4 de diciembre de 1833, se inauguró por primera vez una cátedra de Farmacia para la carrera de Médico Cirujano en el México Independiente.

Por el decreto de 1833, desaparecieron las carreras de cirujano latino y cirujano romancista, la carrera de médico se transformó en Médico - cirujano y se creó la carrera de Farmacéutico.

El cambio de nombre de Boticario a Farmacéutico se debió a que "durante la época colonial, el boticario era oficio que se hacía sin estudios", el primer Código Sanitario reglamentó que la Farmacia la ejercieran sólo los farmacéuticos, sin su presencia no podía establecerse una botica.

En 1843, el plan de estudios de la carrera de Farmacéutico contenía entre otras cátedras: Botánica Aplicada, 2 cursos de Farmacia, Economía y Legislación Farmacéutica, Química Aplicada y Química Médica.

Durante la **invasión norteamericana** de 1847, muchos profesores y alumnos de la Escuela de Medicina tomaron las armas y formaron un contingente militar. La compañía llamada *Médica* estuvo conformada por un capitán de tropa: el Dr. Miguel Jiménez; teniente: Dr. Leopoldo Río de la Loza; subteniente: Dr. Francisco Vértiz; sargento: Dr. Felipe Castillo y cabo: Dr. Evaristo Bustillos; el teniente y el cabo eran farmacéuticos.

Mientras estos hechos ocurrían en nuestro país durante el siglo XIX, una serie de sucesos permitieron aclarar la etiología de las enfermedades infecciosas; Luis Pasteur con sus investigaciones en el campo de la microbiología manifestó que los organismos responsables de las enfermedades podían diferenciarse unos de otros, no solo por la morfología, sino también por las fermentaciones en los medios nutritivos necesarios para su crecimiento.

A finales del siglo XIX se descubrió la etiología microbiana de varias enfermedades que azotaban a la humanidad.

En 1888 apareció por primera vez la cátedra de Bacteriología como materia optativa en los planes de estudios del Médico - cirujano y Farmacéutico; como es natural las técnicas requerían de habilidades y conceptos sobre las operaciones de laboratorio más comunes; no obstante el médico tenía la preparación en el área microbiológica y carecía de los conocimientos de Química y de laboratorio, entonces se le confió al farmacéutico, en un proceso gradual la responsabilidad de realizar los análisis bacteriológicos, finalmente la incorporación de la Microbiología como asignatura obligatoria al plan de estudios del

Farmacéutico fue a principios del siglo XX; y finalmente, con el análisis de los diferentes fluidos biológicos sucedió algo similar.

En 1889 fue reformado el Código Sanitario desprofesionalizando el ejercicio de la Farmacia, así proliferan las Boticas en manos de gente sin la preparación adecuada lo que dio lugar a que cualquier ciudadano adquiriera una farmacia, con el único requisito de tener un responsable titulado en Farmacia para "vigilar" los actos de los dependientes; ello obligó a los dueños de las farmacias a contratar un Farmacéutico por dos o tres horas y sólo para cumplir con el reglamento.

Por otra parte en 1890 la carrera de Farmacia tenía una duración de 5 años en los estudios preparatorios y 3 en la parte profesional, se estudiaban en primer año Química y Farmacia Galénica; en el segundo: Historia de las Drogas o Farmacognosia y en el tercero: Análisis Químico Cualitativo y Análisis Químico Cuantitativo. En 1893 por iniciativa del Dr. Alfonso Herrera, se modificó el curso de Análisis Químico a dos años, se enseñó Análisis Bromatológicos, Clínicos e Industriales y se iniciaron las actividades para las prácticas de laboratorio.

Sin embargo la carrera en sí no marchaba bien y la situación de la Farmacia en México a fines del siglo pasado era: descrédito social y científico.

El MÉXICO de PRINCIPIOS del SIGLO XX rebasaba los 10 millones de habitantes, la capital se convertía en una ciudad cosmopolita, y surgió un gremio: El de los propietarios de las Boticas, cuyos objetivos, metas e ideales no coincidían con los Farmacéuticos.

Las boticas abrían a las seis de la mañana y a las seis de la tarde con el toque del *Angelus*, regalaban medicina a los pobres. Las boticas tenían varios departamentos; la *botica* propiamente dicho, la *rebotica* que era un almacén, el *obrador* donde estaba el alambique, la prensa y otros aparatos para fabricar los medicamentos oficiales y galénicos y un cuarto con el *servicio de excusado*.

El boticario fue sinónimo de embustero o comerciante de mala fe porque el Código Sanitario daba oportunidad a cualquier persona para poseer una farmacia, botica o droguería y por la mala prescripción médica.

Ante tales sucesos, el gremio farmacéutico reforzó la preparación científica en la Universidad, Pruneda y Zúñiga en 1905, modificaron el plan de estudios creando la Práctica de Laboratorio, Historia Botánica Superior y Farmacéutica. En 1907 la clase de Farmacia de los médicos comprendía la parte galénica y la de los farmacéuticos abarcaba la Química, la galénica y el Análisis de Medicamentos.

En 1915, siendo Félix F. Palavicini Secretario de Instrucción Pública y Bellas Artes durante el gobierno de Carranza y gracias a las gestiones de personas, como Juan Salvador Agraz y Roberto Medellín, se fundó la Escuela de Industrias Químicas, inaugurada el 23 de septiembre de 1916. El 5 de febrero de 1917, la Escuela se incorporó a la Universidad.

El 25 de diciembre de 1919 la Escuela de Industrias Químicas se transformó en la Escuela de Química en la Universidad y nació la carrera universitaria de *Químico farmacéutico*, cuyo cuerpo de conocimientos agrupaba e integraba a las ciencias farmacéuticas con las Químico - biológicas, en el edificio de Tacuba.

Así se inició la carrera universitaria de *Químico farmacéutico*, mediante la fusión en el plan de estudios de la Química y la Farmacia. Al trasladar los estudios de Farmacia de la Escuela Nacional de Medicina a la Escuela de Química, el plan de estudios vigente de la carrera de Farmacéutico resultó obsoleto.

El desarrollo de la Farmacia en México se dió por el creciente despliegue tecnológico y científico del siglo XIX, principalmente en el diseño de máquinas e instrumentos para la producción masiva de medicamentos, por el aumento en la población que incrementó la demanda de medicamentos y servicios de salud; no obstante existió un problema principal, el de la credibilidad social, el público rehuía con frecuencia los servicios del boticario o farmacéutico para la elaboración de recetas y medicamentos, preferían las medicinas de patente.

Los descubrimientos de Paul Erlich sobre la quimioterapia, los avances tecnológicos en la producción de medicamentos y las condiciones internas del mercado de trabajo, motivaron en 1921 un cambio en el plan de estudios de la carrera de Químico - Farmacéutico. En 1926 se creó el Auxiliar de Farmacia con una duración de 2 años.

En 1927, se efectuó en el anfiteatro Simón Bolívar de la Escuela Nacional Preparatoria de México "*La Primera Convención de Propietarios de Farmacia y Botica*"; se pedía una regulación para las medicinas de patente, hasta entonces introducidas a granel. En esa convención se fundó la *Asociación general de propietarios de boticas, farmacias y droguerías de la República Mexicana* la cual fundó la Escuela Libre de Farmacia para terminar con el empirismo de sus empleados y estableció un Laboratorio de Control de Calidad de Materias Primas.

Los farmacéuticos modernos fueron absorbidos por las grandes compañías farmacéuticas que se establecieron en nuestro país, y el público prefería medicamentos producidos en serie y con indicaciones de dosificación establecidas.

Las Boticas, farmacias y droguerías ya no eran el lugar del farmacéutico; por lo que optaron por emplearse en casas productoras y distribuidoras de medicamentos de patente como:

- Química Industrial Bayer - Meiser Lucius Weskett and Company.
- H.K. Mulford Company Philadelphia E.U.A.
- Almacén de Drogas Carlos Stein y Cía.
- Productos Farmacéuticos L. Devals.
- Antigua Droguería de "La Palma" Beck, Félix y Cía.
- Laboratorios I.F.U.S.A.
- Laboratorios Grey.
- Laboratorios José E. Bustillos e Hijos.

- Química Profiláctica Mexicana.
- Distribuidora E.C. Miller.
- Laboratorios Hnos. Grisi.
- Laboratorios Químicos Senosiain.
- Laboratorios Gardee.
- Compañía Medicinal "La Campana".
- Laboratorios E. Merck – Darmstadt.
- Laboratorios Clin – Comar and Cie, París.
- A. Rueff y Cía.
- Rene Amand.
- Droguería "Del Elefante".
- Laboratorio Francés.
- Laboratorios Químico Central S.A.
- Carlos Lucci y Cía.

Las fórmulas magistrales quedaron en el olvido de las nuevas generaciones de médicos y en el recuerdo de los viejos farmacéuticos. Sin la infraestructura tecnológica y científica, la industria farmacéutica nacional no pudo competir en calidad y cantidad con las medicinas de patente extranjeras.

En la década de los años treinta existían en el país alrededor de 205 laboratorios farmacéuticos, la mayoría extranjeros. Producían casi 3000 medicinas de patentes de todo tipo como: jarabes, pastillas, soluciones, obleas y polvos. Los laboratorios que sobresalían eran:

- Establecimientos Max Abbot S.A.
- Abbot Laboratorios de México, S.A.
- Laboratorios Codex, S.A.
- Carlos Erba de México S.A.
- Juan F. Farias representante de Burroghs Wellcome & Co.
- Ingram Laboratorios de México.
- Merck de México, S.A. Distribuidores de Knoll.
- Productos Nestlé S.A.
- Productos Gedeón Richter S.A.
- Alexandre Rueff y Cía.
- E. R. Squibb and Sons de México S.A.
- Laboratorios Whinthrop, S.A.
- Wyth – Stille, S.A.

La Farmacia en su forma clásica había muerto, así que para sobrevivir se planteó:

1. Especialización de los farmacéuticos.
2. Formación integral y completa de los farmacéuticos.

Se proponía la formación de especialistas para la investigación en Farmacia, tan útiles para la búsqueda de principios activos, modos de administración, presentaciones farmacéuticas y con conocimientos en los análisis clínicos e industriales.

La segunda opción buscaba la formación del químico farmacéutico con nivel académico amplio en todas las habilidades y aptitudes de la primera opción.

Se formaría químicos – farmacéuticos con amplia gama de habilidades, listos para incursionar en la industria farmacéutica, de los alimentos o de la química.

La U.N.A.M. en 1935 oficializó un plan de estudios con varias innovaciones; implantó un curso de Tecnología Farmacéutica, Anatomía, Histología y Fisiología, cursos de Farmacodinamia, Bioquímica, Análisis Bacteriológicos y Parasitológicos y se retomó el curso de Química Legal. El plan de estudios de este año fue el cimiento de los actuales planes de estudio, y el esquema tradicional de la enseñanza de las ciencias farmacéuticas se perdió por completo.

En 1937 nació en la U.N.A.M. el **QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO** o **Q.F.B.**, aunque una carrera profesional con este nombre se impartía ya en las Universidades de Yucatán y Puebla, y en ese mismo año la U.N.A.M. incluyó por primera vez un curso de Fisicoquímica.

Para 1955, ya casi no hay farmacéuticos en las farmacias, sólo figuran como responsables de los establecimientos que venden medicamentos controlados, así la práctica de la Farmacia en México y en el mundo se consolidó a otro nivel: la producción de medicamentos de patente, la comercialización y venta masiva de los mismos. La Farmacia industrial en pleno.

En 1960 se realizaron innovaciones curriculares en el plan de estudios de la carrera de Q.F.B. de la U.N.A.M. acordes a las circunstancias del país, y a partir de 1967 el plan de estudios anual del Q.F.B. se convirtió en semestral a cada asignatura se le otorgó un cierto número de créditos de acuerdo con su carga teórico - práctica, la suma total de créditos fue de 433.

En 1971 el plan de estudios de la carrera de Q.F.B. de la U.N.A.M. se modificó, diseñándose un tronco común con tres orientaciones diferentes: Farmacia, Tecnología de alimentos y Bioquímica – microbiológicas.

En la Universidad Autónoma Metropolitana, el plan de estudios para la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo fue puesto en marcha en 1974 en plan trimestral.

En febrero de 1974 el H. Consejo Universitario de la U.N.A.M. aprobó la creación de las Escuelas Nacionales de Estudios Profesionales (E.N.E.P.) y la carrera del Q.F.B. formó parte de los estudios profesionales de la E.N.E.P. CUAUTITLÁN y ZARAGOZA.

En noviembre de 1979 se constituyó un Foro con el nombre de "Jornadas Nacionales de Educación Farmacéutica", para discutir y analizar problemática de la

enseñanza de las Ciencias Farmacéuticas y sigue celebrándose con la participación de las principales escuelas y facultades del país donde se imparte la carrera de Q.F.B.

A la par con el desarrollo del farmacéutico mexicano surgía LA INDUSTRIA QUÍMICO - FARMACÉUTICA en México; sus orígenes se remontan a finales del siglo XVIII. En 1807, Don Mariano Río de la Loza tenía un pequeño laboratorio donde se dedicaba a la fabricación de productos químicos destinados a la Casa de la Moneda y surtía de materia prima algunas boticas de la Ciudad de México.

Al fallecer don Mariano en 1815 por una explosión en su laboratorio, la familia siguió sosteniendo la actividad, surgiendo la vocación de uno de los hijos de don Mariano, el joven Leopoldo Río de la Loza y Guillen.

Don Leopoldo Río de la Loza se formó con el Dr. José María Vargas y practicó la Farmacia en la "Botica de Portácoelli" con el profesor José Bustillos, donde obtuvo la licencia respectiva para ejercer la Farmacia en 1838.

En 1839 adquirió una botica llamada "Venegas", ubicada en la calle del mismo nombre, transformándola en la "farmacia del Doctor Río de la Loza".

Con el nacimiento de la Escuela de Medicina del Distrito Federal en 1835, don Leopoldo Río de la Loza fue nombrado Inspector de Boticas y Medicinas de este organismo, en 1844, se dedicó a la actividad industrial como proveedor de ambulancias médicas, con las ganancias obtenidas en sus boticas fundó en el barrio de Tlaxcoaque la primera fábrica de ácidos que tuvo México, siendo así el pionero de la industria químico - farmacéutica de nuestro país.

Posteriormente *Syntex* impulsó a los farmacéuticos con sus programas de investigación y diseño de medicamentos.

Su origen se remonta a los resultados del Dr. Russell E. Marker, experto en química de esteroides, al dilucidar la estructura molecular de la cadena lateral de las sapogeninas, sustancias esteroideas de origen vegetal; se interesó en una sapogenina (diosgenina) y demostró en 1940, que podía transformarse en progesterona, hormona sexual. Marker estaba seguro que México era el país adecuado para establecer una industria hormonal, ya que el principio activo: la diosgenina, se podía obtener en forma abundante de la raíz negra y abollonada de una planta trepadora silvestre de las selvas de Veracruz del género *Dioscorea* conocida como "cabeza de negro"; sin embargo no logró interesar a ninguna compañía farmacéutica estadounidense y viajó a México, donde se asoció con empresarios dedicados a la producción de medicamentos, fundando así los *Laboratorios Syntex, S.A.*

En 1956, se vendieron los *Laboratorios Syntex* a la *Ogden Corporation* de los Estados Unidos, y en 1958 cambió su razón social a *Syntex corporation*. Hasta 1959, la mayoría de las investigaciones sobre química de los esteroides salieron de los *Laboratorios Syntex*. Durante todo este periodo, *Syntex* impulsó la industria hasta 1959, cuando trasladó su sede de la ciudad de México a Palo Alto, California, pasando a ser transnacional.

Otros laboratorios fundados en México fueron:

- *Diosynth* creada en 1947. En 1959 fue adquirida por American Home Products y comprada en 1969 por N.V. Organon.
- *Beisa (Beneficiadora Industrial S.A.)* establecida por Schering Corp. En 1951.
- *Productos químico naturales (Proquina)*, fundada por Syntex y comprada en 1963 por Schering de Alemania.
- *Searle*, en su origen se llamó Productos Esteroides, en 1958 fue adquirida por G.D. Searle and Co. de los Estados Unidos. En 1967 cambió su nombre a Searle de México.
- *Steromex*, creada en 1954 por ciudadanos estadounidenses con el nombre de Laboratorios Julian. Comprada por Smith, Kline and French de los Estados Unidos en 1961; adquirida por Ciba en 1970, cambió su nombre a Steromex.
- *Proquivemex*, empresa estatal encaminada a desarrollar investigación y tecnología en la rama farmacéutica, fundada con capital y científicos mexicanos; sin embargo fracasó en su intento no por la capacidad de los científicos mexicanos, sino por diversos problemas económicos.

En 1939, llegaron a México, por circunstancias generadas durante la Guerra Civil en la Península Ibérica, gran cantidad de ciudadanos españoles, entre ellos exiliados prominentes científicos, por ejemplo, el Dr. Antonio Madinaveitia, el Dr. José Pereira y el Dr. Francisco Giral González, todos ellos farmacéuticos.

Paralelo a la llegada de los inmigrantes españoles a México, ocurrió un crecimiento en las empresas farmacéuticas. Su número se cuadruplicó, de 77 en 1940 a 310 en 1950 y su producción bruta aumentó más del doble.

A partir de los años cincuenta, inició en nuestro país el despegue de la industria farmacéutica con la llegada de grandes empresas del ramo. Estos eventos permitieron a México convertirse en un país productor de medicamentos.

El 25 de abril de 1980, se publicó en el Diario Oficial de la Federación, el *Programa de Fomento a la Industria Farmacéutica*. Las metas principales de dicho programa: Aumentar la producción anual de las compañías farmacéuticas del 15 al 20% y exportar del 5 al 20% de la producción total; mantener las importaciones de fármacos terminados al 3% del consumo local y restringir la importación del material en bruto; mejorar la porción del mercado para compañías mexicanas de un 30 a un 50%, elevar la participación del capital mexicano del 28 al 51%; generar ingredientes locales al 50% del costo total de producción de los productos farmacéuticos; **normalizar las compras del sector público a través de la guía de medicamentos esenciales y aumentar la producción de penicilinas para abastecer el consumo nacional. Dividir el mercado mexicano en tres tipos: privado, público y de interés social.**

En 1984 se originaron las estrategias de la Política Farmacéutica plasmadas en los diferentes acuerdos y decretos publicados en el Diario Oficial, entre las que destacan: la creación del Cuadro Básico de Medicamentos y la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; así para 1985 existía en México cerca de 500 compañías farmacéuticas.

1.2.3. Surgimiento y desarrollo de los medicamentos genéricos en México

La producción y consumo de medicamentos genéricos intercambiables en nuestro país se inicia desde 1977 exclusivamente en el Sector Público, en instituciones de salud y seguridad social, como son el IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social), ISSSTE (Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado) y SS (Secretaría de Salud); así que para hablar de la historia de los medicamentos genéricos a nivel nacional es indispensable referirse al surgimiento y desarrollo tanto del concepto de salud y seguridad social como de las instituciones mencionadas anteriormente.

Según Miguel Huerta Maldonado "La seguridad social ⁽⁸⁾ es una doctrina y una técnica. Como doctrina es el derecho universal al goce solidario de los bienes materiales y culturales que confieren dignidad a la vida del hombre. Como técnica es el conjunto de los medios que adopta la sociedad, el Estado, como parte de la política social, para garantizar el pleno ejercicio de ese derecho, fórmula básica de la justicia social". Los principales antecedentes de la seguridad social en México son:

José María Morelos, en el documento llamado "Sentimiento de la Nación", presentado al Congreso Constituyente de 1813, recomendó que se dictaran leyes para moderar la opulencia y la indigencia, de tal suerte que se mejorasen el jornal del pobre y sus costumbres y se mitigara la ignorancia; la Constitución de 1824 previó la protección, mediante pensiones, del empleado público; Ignacio Vallarta e Ignacio Ramírez, en el Congreso Constituyente de 1856 - 1857, subrayaron la necesidad de promover la justicia social; e igual lo hicieron los hermanos Flores Magón y otros liberales en 1903 y 1906, y Francisco I. Madero en su libro "La sucesión presidencial de 1910", publicado en 1908.

Las disposiciones legislativas precursoras de la seguridad social fueron las leyes del trabajo del estado de México (1904), de Veracruz (1914) y de Yucatán (1915); las leyes sobre accidentes de trabajo de Nuevo León (1906) y de Coahuila (1913), las adiciones al plan de Guadalupe (1913), el decreto tutelar del estado de Tamaulipas (1914) y los decretos expedidos en 1914, que reglamentaron algunos aspectos de las relaciones obrero - patronales en Aguascalientes, San Luis Potosí, Tabasco y Jalisco.

La Constitución de 1917, en la fracción XXIX del Artículo 123 propuso: "Se consideraran de utilidad social los establecimientos de Cajas de Seguros Populares, de invalidez, de vida, de cesación involuntaria del trabajo, de accidentes y otros con fines análogos, por lo cual tanto el Gobierno Federal como el de cada estado deberán fomentar la organización de instituciones de esta índole, para infundir e inculcar la previsión popular"; pero no hubo una interpretación homogénea.

Posteriormente surgió el proyecto de Ley del Seguro Social, por el entonces presidente Álvaro Obregón (1921); la Ley General de Pensiones Civiles de Retiro (1925); el decreto que creó la Sociedad Mutualista de Seguro del Maestro (1928); la reforma de la fracción XXIX del Artículo 123, que precisó los riesgos a cubrir y federalizó el seguro social (1929); la Ley Federal del Trabajo (1931) y el decreto que otorgó facultades

(8) Recopilado de: ENCICLOPEDIA DE MÉXICO. 1987.

extraordinarias al Ejecutivo Federal para la expedición de la ley del seguro social obligatorio (1932). En 1933 se incluyó en el Primer Plan Sexenal (1934 - 1940) la urgencia de expedir este ordenamiento y en 1939, al formularse el Segundo, se insistió en el mismo asunto; además el Sindicato de Trabajadores Ferrocarrileros propuso el seguro educacional (1934) se realizó el Primer Congreso de Derecho Industrial (1934); se expidió la Ley del seguro de vida militar (1936) y se elaboraron cinco proyectos de ley del seguro social, entre ellos el que envió el presidente Cárdenas al Congreso (1938) y le fue devuelto, porque carecía de un fundamento actuarial.

En 1941 el presidente Ávila Camacho creó la Comisión Técnica del Seguro Social y la Ley del Seguro Social se publicó en el Diario Oficial el 19 de enero de 1943; otras disposiciones en el mismo sentido fueron: el decreto que creó la Dirección de Pensiones Militares (1955), la Ley de Retiros y pensiones militares (1955); la ley que creó el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (1959); la Ley de Seguridad Social de las Fuerzas Armadas (1961), el acuerdo presidencial que constituyó la Comisión Coordinadora de los Servicios Médicos, integrada por los titulares de la Secretaría de Salubridad y Asistencia, del Instituto Mexicano del Seguro Social, y del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (1965); el Plan Nacional de Salud (1974); el Programa Quinquenal del Sector Salud y Seguridad Social (1977), que incluyó el Sistema para el Desarrollo Integral de la Familia; y la incorporación de una nueva garantía social: el derecho a la salud (1983).

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)⁽⁹⁾, organismo descentralizado, con personalidad jurídica propia, creado en 1943.

De 1920 a 1928, durante los gobiernos de los presidentes Álvaro Obregón y Plutarco Elías Calles, se formularon varios anteproyectos de iniciativa de ley para crear el seguro social.

Sin embargo, no fue hasta en 1941 cuando el entonces presidente Manuel Ávila Camacho creó la Comisión Técnica del Seguro Social integrada por delegados de las secretarías del Trabajo y Previsión Social, Economía Nacional, Asistencia Pública y Hacienda y Crédito Público y el Departamento de Salubridad, siete representantes de agrupaciones obreras y otros tantos de organizaciones patronales; posteriormente se inició la Ley del Seguro Social el 10 de diciembre de 1942 por el mismo presidente. El proyecto que presentó la Comisión Técnica del Seguro Social al Ejecutivo el 3 de julio de 1942, fue aprobado por Oswald Stein, Paul Tixier y Emilio Shoebaun, experto de la Oficina Internacional del Trabajo; apoyaron también el documento la Primera Asamblea General de la Conferencia Interamericana de Seguridad Social (Santiago de Chile, 1942) y el Consejo Obrero Nacional (1942), constituido por las confederaciones General de Trabajadores, Regional Obrera Mexicana, de Trabajadores de México, Proletaria Nacional y de Obreros y Campesinos de México, y por los sindicatos Mexicano de Electricistas, Industrial de Trabajadores Mineros y Metalúrgicos e Industrial de Trabajadores Textiles de Fibras Duras.

El Presidente de la República envió la iniciativa de ley al Congreso y fue aprobada con dispensa de trámite el día 23 de diciembre de 1942 por la Cámara de Diputados y el 29 por la de Senadores, y promulgada y publicada en el Diario Oficial el 19 de enero de 1943.

⁽⁹⁾ *litcu.*

Ese año se dedicó a la organización administrativa y técnica del Instituto Mexicano del Seguro Social y a la inscripción de patrones y trabajadores en el Distrito Federal, de acuerdo al decreto del 15 de mayo. Los servicios del IMSS se iniciaron a partir del 1° de enero de 1944.

En 1944 se confirió al Instituto el carácter de autoridad; en 1945 se consolidó la estructura tripartita del Consejo Técnico; en 1947 se inició el ajuste de los grupos de cotización respecto de las condiciones del desarrollo económico del país; en 1949 se incluyó la prima del seguro familiar en el ramo de enfermedades no profesionales y maternidad, se mejoraron las prestaciones en especie y en dinero, y se dictaron normas para facilitar la reorganización técnico - administrativa del Instituto; en 1956 se ajustaron por segunda vez los grupos de cotización, se ampliaron las prestaciones en especie y en dinero y se consolidaron las sociales, y se fortaleció la estructura del Instituto; en 1959 se establecieron las bases para extender el régimen del seguro social a los trabajadores del campo, se ampliaron los grupos de cotización nuevamente. En 1963 se incorporó al IMSS a los productores de caña de azúcar y a sus trabajadores; en 1965 se transfirió al sector patronal la mitad de la contribución del Estado, con el propósito de permitir a éste una mayor aportación en el caso de los campesinos sin patrón; en 1970 volvieron a ajustarse los grupos de cotización, se aumentó la cuantía mínima de pensiones, se hizo la concordancia con las disposiciones de la nueva legislación laboral y se precisó el carácter del seguro social como garantía del derecho humano a la salud.

En 1973 se promulgó una ley con una nueva estructura que abroga la de 1943 y en la que se ajustan los grupos de cotización, se mejoran las prestaciones en especie y en dinero, se incorpora el ramo de guarderías infantiles para hijos de aseguradas, se establece la revisión periódica de las pensiones; prevé normas para la incorporación voluntaria; coloca al Instituto en la posibilidad de ampliar el seguro social a nuevos núcleos de población; establece los servicios de solidaridad social y de beneficio colectivo; se precisa el alcance de las prestaciones sociales; contiene disposiciones para la prevención de riesgos de trabajo y para la medicina preventiva; resuelve la correlación en las distintas ramas del seguro y propone la expansión acelerada del sistema.

El Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) ⁽¹⁰⁾ es un organismo descentralizado, con personalidad jurídica y patrimonios propios, creado en virtud de la Ley publicada en el Diario Oficial el 31 de diciembre de 1959 y modificada, para crear el fondo de la vivienda operada por el Instituto en 1972.

Tuvo como antecedentes la Dirección de Pensiones Civiles, establecida en 1925, que solo proporcionaba a los empleados públicos la jubilación, los protegía durante la vejez y les otorgaba préstamos a corto plazo e hipotecarios.

En 1929 se obligó al gobierno a expedir la Ley del Seguro Social. En 1938 Lázaro Cárdenas puso en vigor el Estatuto Jurídico que rigió las relaciones entre los Poderes de la Unión y los gobiernos del Distrito y Territorios Federales con sus trabajadores, modificado el 17 de abril de 1941 y elevado a la categoría de norma constitucional el 21 de noviembre de 1962, por el presidente Adolfo López Mateos al incorporarlo como Apartado B del Artículo 123.

⁽¹⁰⁾ *Idem.*

Entre las reformas a la legislación que rigen actualmente el Instituto están: nueva integración de la Junta Directiva (1982), Reglamento Interior (1983), Reglamento Interior de los Órganos de Gobierno (1984), modificaciones a la Ley Federal de los Trabajadores del Estado para determinar con precisión el sueldo o el salario que corresponde a los servidores públicos (1984) y adiciones a la Ley del Instituto (1986) relativas a servicios integrales de retiro a jubilados y pensionistas, préstamos hipotecarios y financiamientos para vivienda, relaciones de trabajo, distribución de aportaciones, control de enfermedades por vacunación, higiene para la salud, derecho a pensión por jubilación, reincorporación al trabajo con reconocimiento del tiempo anterior, y normas para los créditos a corto plazo e hipotecarios.

La **Secretaría de Salud (SS)** ⁽¹¹⁾ es una dependencia del Poder Ejecutivo Federal cuya denominación le fue asignada en 1985.

Su antecedente más remoto es el Tribunal del Protomedicato, encargado de la salubridad pública durante la Colonia. Por ley del 21 de noviembre de 1831 esas funciones fueron transferidas a la Facultad Médica del Distrito Federal, y en 1832 a otra dependencia.

El Consejo Superior de Salubridad se fundó en 1891, dependiente de la Junta Directiva de Beneficencia y poco después a la Secretaría de Gobernación. El Consejo lo integraban un presidente (médico) y 10 vocales (seis médicos, un abogado, un ingeniero, un farmacéutico y un veterinario); sin embargo las entidades federativas carecían de una administración sanitaria organizada.

Durante el régimen porfirista empezaron a construirse los sistemas de abastecimiento de agua potable. En el mandato de Francisco I. Madero la Comisión de Ingeniería Sanitaria inició el levantamiento del catastro sanitario.

La Constitución de 1917 otorgó autonomía al Consejo Superior de Salubridad, bajo la dependencia única y directa del presidente de la República. En ese año se creó el Departamento de Salubridad, se intensificó la vacunación contra la viruela y el Instituto Bacteriológico Nacional comenzó a elaborar la linfa.

El Departamento de Salubridad incorporó a sus funciones, en 1920, el servicio de inspección de sanidad; el Instituto Bacteriológico se transformó en el Instituto de Higiene, para ampliar sus actividades al campo de las enfermedades transmisibles y a la enseñanza, y en 1922 se fundó la Escuela de Salubridad e Higiene.

En 1925 entró en vigor el Reglamento General del Departamento de Salubridad Pública y en 1926 se promulgó el nuevo Código Sanitario, que permitió extender a todo el país la acción de las autoridades federales y unificar las técnicas y procedimientos.

En 1928 comenzó a impartirse el servicio de higiene industrial y previsión social. En 1929 el presidente Portes Gil inauguró el edificio del Departamento de Salubridad. Para 1933 el país ya contaba con una organización administrativa para ejecutar las obras de agua potable, alcantarillado y saneamiento del medio. Durante el gobierno de Lázaro Cárdenas este tipo de obras recibió notable impulso.

(11) *idem*

Por otra parte, en 1861 se le encomendaron a la Secretaría de Estado y Despacho de Gobernación varias funciones del ramo asistencial, y el 31 de diciembre de 1937 se instituyó la Secretaría de Asistencia Pública. Así a principios de 1938 se creó formalmente esta Secretaría.

El Departamento de Salubridad creado en 1917 y la Secretaría de Asistencia Pública creada en 1937 se fusionaron por decreto del 5 de octubre de 1943, en la Secretaría de Salubridad y Asistencia (SSA). En esa época la política de la salud era: la planeación y construcción de una red hospitalaria y el impulso a campañas contra los padecimientos transmisibles.

El nuevo Código Sanitario de 1949, cuyo objetivo era cuidar de la salubridad general y la higiene pública, atribuyó las acciones en esos campos al presidente de la República, al Consejo de Salubridad General y a la SSA, y a los gobiernos de los estados todo aquello que no fuera materia federal.

En 1953 se puso en marcha el Programa de Bienestar Social para las zonas rurales y la Comisión Nacional de Hospitales determinó el tipo de unidad médica más apropiada para cada caso o región.

En 1966 entró en vigor la Ley del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado. Durante la administración de Gustavo Díaz Ordaz se formó la Comisión Mixta Coordinadora de Actividades de la Salud Pública, Asistencia y Seguridad, y se fundó la Institución Mexicana de Asistencia a la Niñez.

El gobierno de Luis Echeverría formuló un nuevo Código Sanitario que incluyó la planeación familiar, la paternidad responsable, el trasplante de órganos y tejidos y una más adecuada reglamentación del ejercicio de la medicina; y se aplicaron vacunas producidas en los laboratorios de la SSA; entrando además en vigor la Ley para Prevenir y Controlar la Contaminación Ambiental (1971).

Así para 1981, los servicios de seguridad social (IMSS; ISSSTE y otros) atendían a 34 millones de habitantes; la SSA y el Programa IMSS-COPLAMAR, a 24 millones; y la medicina privada a 4 millones. Aproximadamente 14 millones seguían al margen de los servicios de salud. La asistencia social beneficia a 10 millones de habitantes.

El 24 de enero de 1985 la SSA se transformó en Secretaría de Salud, previa la transferencia de la operación de los servicios a los gobiernos de las entidades federativas. La SS realiza acciones en los campos de atención preventiva, atención curativa, capacitación de la población, regulación sanitaria, formación y desarrollo de recursos humanos, producción de bienes, investigación y prestaciones sociales. Sus funciones básicas consisten en garantizar la seguridad social; una de las atribuciones que les interesa es la distribución de drogas y productos medicinales.

Como podemos observar conforme se desarrollan las Instituciones que avalan la seguridad social, surge la necesidad de producir sus propios recursos, entre ellos los medicamentos que se distribuirán entre los habitantes que requieran de este servicio.

Por lo tanto el mercado de genéricos en México ⁽¹²⁾ se implantó de manera uniforme en todo el sector público desde 1977, limitado exclusivamente a los derechohabientes de las instituciones de salud y seguridad social (IMSS, ISSSTE, SS).

Sin embargo, a principios de 1995, un grupo de empresas mexicanas inició en nuestro país un programa de medicamentos genéricos con el grupo CIFRA, fabricando para éste una línea exclusiva de medicamentos denominada <<GRX>>, la cual se presentó con un envase especialmente diseñado para destacar la denominación genérica del principio activo.

A finales de 1995, otro grupo integrado por 10 empresas farmacéuticas acordó realizar un programa similar con la Unión de Propietarios de Farmacias, mediante el cual actualmente comercializan 69 medicamentos genéricos en 112 presentaciones. Su operación se realiza a través de 20 distribuidores en diferentes estados del país y cada uno de ellos abarca un mínimo de 20 farmacias, con lo cual se obtiene una cobertura total de 400 farmacias en el país.

Para finales de 1997 el número de genéricos incluidos suman 49 medicamentos con 94 presentaciones. Con base a ello, su volumen de ventas en 1996 fue de 591,059 unidades, mientras sus equivalentes de marcas líderes registraron sólo la venta de 483,662 piezas.

En lo que se refiere a la legislación, el 7 de mayo de 1997 se publica en el Diario Oficial reformas a la Ley General de Salud, que incluye en su artículo 225 la obligación de identificar el medicamento para su denominación genérica y distintiva para comercializarse; y el 4 de febrero de 1998 se publica el Reglamento de Insumos para la Salud, en donde además de definir a los términos de denominación genérica y medicamentos genérico intercambiable, dedica el capítulo VII a la reglamentación de éstos. En la sección correspondiente se profundizará en el tema.

(12) Recopilado de: Torales, Guillermo. MEDICAMENTOS GENÉRICOS. Enero 1998.

2. IMPACTO DE LOS
MEDICAMENTOS
GENÉRICOS
INTERCAMBIABLES
EN MÉXICO

2.1. EN EL ÁMBITO LEGISLATIVO

2.1.1. Internacional ⁽¹⁾

En 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS) en conjunto con la Organización Panamericana de la Salud (OPS) editan un folleto, cuyo autor es el Dr. Marcelo Vernengo, titulado "*Elementos técnicos de una política de medicamentos genéricos*", en el cual se dan en forma breve las razones para fomentar una política de medicamentos genéricos intercambiables (MGI) y se explica como implementarla.

La OMS aprueba la siguiente definición para un medicamento genérico: "Es un producto farmacéutico, el cual es intercambiable con el producto farmacéutico innovador", la OMS también llama a los medicamentos genéricos -medicamentos farmacéuticos de multiorigen. Comúnmente se fabrica sin permiso por parte de la Industria Farmacéutica que desarrolló el producto innovador cuando ha vencido la patente o derecho de exclusividad.

El Dr. Vernengo clasifica a los medicamentos genéricos por las características de su rotulado y por su disponibilidad en el mercado en dos ramas:

1.- Medicamentos considerados básicos.

Se refiere aquellos medicamentos que se rotulan exclusivamente con su nombre genérico, se comercializan en gran volumen y su elaboración o comercialización se encuentran en el dominio público. En México actualmente se les puede considerar a los que se comercializan en el Sector Salud, incluidos dentro del Cuadro Básico.

2.- Medicamentos genéricos no protegidos por la Ley de Patentes.

Este grupo se encuentra formado por los productos que se comercializan bajo una marca registrada, sea la del fabricante o distribuidor original o innovador, o de empresas farmacéuticas distintas a aquel, y además se comercializa una vez que se ha vencido la protección patentaria o bien en el país no se posee una legislación a este respecto.

Según el Dr. Vernengo existen múltiples ventajas en un país al fomentar el uso de medicamentos genéricos, como son:

1) Fomentar una mayor racionalidad de medicamentos al prescribir, pues se identifican a los medicamentos desde el punto de vista científico y se otorgaría al paciente la posibilidad de elegir entre medicamentos bioequivalentes el de menor precio.

2) Al identificar a los MGI con su nombre científico, se promueve la confiabilidad, el uso racional y correcto de los mismos.

3) Incrementar su accesibilidad y equidad en su utilización; Para explicar mejor este punto se deben tener en cuenta las consideraciones siguientes:

(1) Recopilado de: Vernengo, Marcelo Dr. ELEMENTOS TÉCNICOS DE UNA POLÍTICA DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS. 1993.

Existe gran desigualdad en el consumo de medicamentos entre la población de un país con diferente estrato social, así en general para 1993 mientras $\frac{1}{3}$ de la población mundial consumía en valores monetarios $\frac{2}{3}$ de la producción farmacéutica, los $\frac{2}{3}$ restantes de la población mundial consumían solo $\frac{1}{3}$ de los medicamentos y aumentando esta proporción en los países subdesarrollados. Por otra parte en los países en vías de desarrollo el gasto en medicamentos es proporcionalmente mayor que en los países industrializados, reflejando su alto costo y consumo inapropiado, así como las distorsiones en la utilización de los elementos de los sistemas de atención de la salud.

En consecuencia, se puede promover una mayor competencia en el mercado farmacéutico para controlar el costo de los medicamentos, mediante la implantación de una política de medicamentos genéricos, que llevaría además a que los medicamentos sean rotulados y descritos de manera más válida científicamente.

4) Finalmente es necesario remarcar, que mediante la sustitución genérica se obligará al farmacéutico a cumplir con algunas funciones que han pasado a términos secundarios, como en el sentido de propagar la información sobre los medicamentos, la revisión de recetas y el asesoramiento a los pacientes acerca de la medicación y la no automedicación, para generar una mayor racionalidad en el consumo de los medicamentos. Esto se ha ido perdiendo debido a influencias comerciales externas, como es la elevada presión de la promoción de la industria farmacéutica, incrementado la oferta y la sobreutilización de los medicamentos.

2.1.1.1. Difusión de una política de medicamentos genéricos según la OMS y la OPS ⁽²⁾

El Dr. Vernengo estima que la implementación exitosa de una política de medicamentos genéricos debe realizar dos acciones fundamentalmente:

1.- Comercialización y suministro de medicamentos genéricos

Considerando que en general el mercado farmacéutico está dirigido hacia dos sectores, el de las empresas de investigación que son las innovadoras de los productos y el de las empresas del sector genérico; se deberá fomentar un mercado de medicamentos genéricos mediante la apertura comercial y programas destinados a limitar los costos de la atención salud.

Por lo que se fomentarían dos modalidades de comercialización:

- A. *Provisión de los servicios oficiales* de atención de la salud y/o del sistema de la seguridad social mediante la entrega gratuita de los medicamentos genéricos considerados esenciales o estableciendo sistemas de co-pago o de reembolso.

(2) *idem.*

Este mercado se puede impulsar promoviendo los medicamentos genéricos considerados como básicos, o con medicamentos intercambiables con marca registrada, haciendo uso de formularios nacionales, cuadro básico de medicamentos, o algo similar.

Observando, que existen tres factores que controlan la disponibilidad de medicamentos en el sector público de los países en vías de desarrollo:

- Formularios de Medicamentos Esenciales: El suministro oficial de productos farmacéuticos se limita a los productos incluidos en los formularios o listados de medicamentos básicos y esenciales, estos medicamentos se seleccionan de acuerdo a la prevalencia de las enfermedades, los medios para los tratamientos, el entrenamiento y experiencia del personal disponible, los recursos financieros y otros factores como demográficos, genético y ambiental; estos formularios se utilizan como guías para la prescripción y para aproximar la oferta y la demanda de medicamentos adecuándolas a las necesidades de la salud. Como sucede en México.
- Actividades regulatorias: La oferta de medicamentos está, controlada por el registro sanitario que se realiza en el Ministerio de Salud con participación de varios organismos.
- Comercialización de los medicamentos: El suministro de medicamentos depende de la disponibilidad de éstos en el mercado, generalmente la legislación farmacéutica no obliga a las empresas farmacéuticas a comercializar todos los productos registrados.

B. Propiciar la generalización del uso de los medicamentos genéricos en el mercado abierto del país. Implementándose actualmente en México.

De acuerdo con el Dr. Vernengo las prácticas de mercado de la industria farmacéutica se basan en promover el carácter único de cada producto farmacéutico con respecto a su eficacia para atender un problema de salud. Si, se documenta y se enfatiza la similaridad de los medicamentos genéricos entre sí contra los productos innovadores, se produciría una mayor competencia en el ámbito farmacéutico y la contención en el costo.

Sin olvidar, por otro lado, que existen en general en el mercado mundial tres tendencias con relación a los sistemas de fijación de precios, que se deben observar para adoptar alguna de las dos modalidades anteriores:

- En algunos países los precios no están controlados por el Gobierno, y cada fabricante establece su margen de ganancias.
- En otros casos, los precios se fijan por el gobierno o se establecen en base a una limitación de los márgenes de comercialización, tomando como base los costos.

- En otros países, se da una situación intermedia, por lo que algunos productos farmacéuticos tienen sus precios controlados por estar sujetos a procedimientos de co-pago o reembolso en la seguridad social y otros medicamentos gozan de libertad comercial.

2.- Prescripción y dispensación de medicamentos genéricos

Según el Dr. Vernengo en la mayoría de los países, que tienen mercados abiertos y competitivos, existen medicamentos de fuentes múltiples vendidos por más de una empresa y los médicos usando su criterio personal optan por recetar cualquiera de ellos, sin que se planteen, en su mayoría, una disyuntiva relacionada con la equivalencia o inequivalencia terapéutica.

Por otra parte, aunque el aprovisionamiento en el sector oficial puede incluir medicamentos de marca, la mayor parte de las adquisiciones son de productos que se identifican por su denominación genérica o se adquieren como medicamentos rotulados genéricamente, lo que en la mayoría de los casos no ha producido protestas de los médicos respecto de su calidad y eficacia terapéutica.

Debido a lo anterior, se deberá promover una mayor competencia en el mercado farmacéutico mediante la legalización de diversas formas de la prescripción genérica y la sustitución farmacéutica a nivel de la dispensación en las farmacias, para ello deben existir medicamentos bioequivalentes, esto es que se puedan reemplazar entre sí, sin que se altere su eficacia, inocuidad y calidad, asegurando a prescriptores, dispensadores y usuarios que no se han creado problemas médicos o sanitarios. Lo que generaría una mayor racionalidad prescriptiva, el adecuado ejercicio profesional de la Farmacia y una mayor competencia en precios entre productos intercambiables o bioequivalentes. Enfatizando que no se deberá inhibir el desarrollo de nuevos productos que sean más eficaces o más seguros para el tratamiento de las enfermedades. Así cualquier medida destinada a imponer o a promover la prescripción y la sustitución genérica debe tomarse en consideración el bienestar de los pacientes.

Para promover la prescripción racional, existen dos opciones:

- A. La *prescripción libre y optativa por marca comercial, por nombre genérico o por ambos*; el farmacéutico podría estar autorizado a dispensar, a solicitud del paciente o del usuario, productos farmacéuticos incluidos en un listado de medicamentos bioequivalentes o intercambiables, en algunos países esta sustitución solo sería por un medicamento de menor precio. El médico puede impedir la sustitución por razones de orden personal al paciente.

- B. *Identificación obligatoria en la prescripción del medicamento por su nombre genérico*, aunque pueda agregarse él o los nombres de una o más marcas comerciales de su preferencia, o de una marca determinada si el médico determina que se requiere la utilización de esta, para el bienestar del paciente.

2.1.1.2. Aspectos técnicos que considera la OMS y OPS ⁽³⁾

En este apartado el Dr. Vernengo propone cuatro aspectos técnicos básicamente, el registro de MGI, su bioequivalencia, inspección y control de calidad y finalmente su farmacovigilancia, los cuales se tratarán en forma corta debido a que en otras secciones del trabajo se desarrollarán más ampliamente.

1.- Registro

La OMS y OPS señalan que en la mayoría de los países se cuenta con el Ministerio de Salud o Agencias Reguladoras de Medicamentos, que son las que otorgan la autorización para la elaboración, importación y comercialización de los medicamentos, antes de su entrada al mercado.

Antes de entregar el permiso para que el medicamento se comercialice, las autoridades sanitarias piden los datos sobre la investigación del nuevo producto y evalúan los riesgos en relación con los beneficios que su uso pueda inducir, y también con relación a las patologías prevalentes y las necesidades de salud.

Cuando son medicamentos innovadores (nuevas entidades químicas, formas farmacéuticas, indicaciones terapéuticas, etc.), generalmente se requiere de la presentación de los datos obtenidos en la investigación preclínica y clínica, incluyendo información farmacológica y toxicológica en animales de laboratorio y en seres humanos siguiendo determinados criterios técnicos y éticos.

Sin embargo, la entrada de productos farmacéuticos en el mercado no se limita a los productos innovadores, que es un número muy pequeño, realmente la mayoría de las introducciones al mercado corresponden a versiones genéricas de productos ya existentes, y en un gran número de países existe un procedimiento abreviado para el registro de estos medicamentos, que consiste básicamente en solo comprobar la intercambiabilidad con el producto innovador.

(3) *idem.*

2.- Bioequivalencia

Continuamente es indispensable demostrar que los medicamentos genéricos de igual forma y formulación tienen similares acciones terapéuticas o presentan diferencias mínimas no discernibles en la práctica clínica, esto es que son bioequivalentes, pues tienen semejante biodisponibilidad. Esto se prueba mediante estudios clínicos de biodisponibilidad y bioequivalencia.

Por otro lado, la mayor parte de las monografías farmacopeicas de productos farmacéuticos de administración oral incluyen la determinación de la velocidad y nivel de disolución de los principios activos que puede servir como punto de partida en formas farmacéuticas sólidas como comprimidos y cápsulas, para comprobar su bioequivalencia.

Para los países en vías de desarrollo mucho de los cuales no poseen la capacidad para el diseño y evaluación de pruebas de bioequivalencia, la adopción de normas farmacopeicas reviste una gran importancia frente a la implantación de los programas de medicamentos genéricos, teniendo en cuenta la creciente armonización normativa internacional para controlar la calidad de los productos farmacéuticos.

3.- Inspección y control de calidad

Es indispensable que los medicamentos sean de buena calidad; para el Dr. Vernengo si la oferta de medicamentos está basada en la provisión y suministro de medicamentos que no cumplen con las mínimas condiciones de calidad, entonces no tiene sentido implementar un programa de medicamentos que fomente la intercambiabilidad de los productos farmacéuticos en el mercado.

El problema de producir medicamentos de baja calidad no es una situación teórica y se debe a varias causas, como son:

- Los sistemas de regulación y control de los países en vías de desarrollo presentan, en general serias deficiencias.
- Ha habido una marcada ausencia de voluntad política para aplicar las regulaciones en pro del bienestar general, por lo que se deben implementar efectivos métodos para su desburocratización y transparencia.
- Las políticas de desregulación han reducido al Estado a sus funciones esenciales, la crisis económica y en consecuencia la reducción del gasto y el ajuste fiscal han perjudicado las actividades de vigilancia sanitaria.

- El problema de la calidad de los productos farmacéuticos es el referido al comercio ilegal de productos indebidos y a problemas relacionados con la formulación incorrecta de los medicamentos así como la utilización de sistemas inapropiados de elaboración y producción que no siguen prácticas adecuadas de fabricación.

Por lo que las deficiencias o la ausencia de un programa de vigilancia sanitaria deja todo en manos de la industria farmacéutica y en la capacidad, idoneidad y credibilidad de cada empresa.

La vigilancia sanitaria de los medicamentos se ejerce mediante las siguientes acciones:

- Evaluación y registro de medicamentos,
- Inspección y habilitación de las empresas,
- Muestreo y control de calidad de los productos comercializados,
- Vigilancia farmacológica de los medicamentos,
- Aplicación de las normas legales.

Según Vernengo no existen soluciones fáciles para la garantía del control de calidad, pero las que se propongan deben estar basadas en:

- Una decisión política firme y el desarrollo de la organización que asuma la responsabilidad de la vigilancia sanitaria,
- Un seguimiento fiel de la legislación y reglamentaciones,
- La disponibilidad de recursos humanos, financieros y técnicos así como de un sistema efectivo de información y educación sanitaria.

La OMS considera que es muy frecuente que surja el tema de calidad cuando se proponen programas de medicamentos genéricos; no obstante no existe ninguna razón que permita diferenciar la situación legal de los productos, cualquiera que sea su identificación o rotulación.

El nombre de un producto, sea una marca o una denominación común, no sirve necesariamente como certificado de calidad y el hallazgo de infracciones no puede utilizarse para incriminar un tipo de rotulación de medicamentos ni toda una industria, sea cual fuere la forma de denominar sus productos. La única garantía es el cumplimiento de normas técnicas, las verificaciones de calidad, los resultados de las inspecciones y la vigilancia de la autoridad sanitaria.

Por lo tanto las especificaciones farmacopeicas u otra norma pública de calidad deben establecer las condiciones mínimas que deben cumplir los medicamentos desde su salida de fábrica, hasta el de su despacho o dispensación farmacéutica durante el periodo en que se comercializa; el periodo de validez o de vigencia hasta el cual el producto presumiblemente cumplirá con esa norma, podrá comercializarse bajo la responsabilidad de su productor o distribuidor.

Un estándar público es de cumplimiento obligatorio para todos los productos y así asegurar la eficacia y la inocuidad de los medicamentos.

Las normas y estándares aseguran la eficacia terapéutica para los usos indicados en el rótulo. El fabricante puede, sin embargo, establecer condiciones de calidad más exigentes. Lo que no invalidan que productos similares que cumplen con las normas mínimas de carácter público sean bioequivalentes porque éstas permiten asegurar un comportamiento terapéutico adecuado.

4.- Farmacovigilancia

El Dr. Vernengo nos indica que la vigilancia sobre el comportamiento de los medicamentos durante su comercialización y su utilización por un número considerablemente mayor de personas que las que participaron en los ensayos clínicos y por núcleos de población diferentes (por ejemplo, grupos de riesgos como niños, ancianos, poblaciones de diferentes estrato social, etc.) constituye un componente importante de las acciones a cargo de los organismos reguladores de medicamentos.

Una vigilancia farmacológica efectiva puede ser capaz de detectar, oportunamente, problemas potenciales entre productos intercambiables. Además debe procurar realizar la evaluación de los riesgos en circunstancias cambiantes. En un programa de medicamentos genéricos se podrá encontrar en forma ampliada los mismos problemas clínicos que aparecen con los productos de referencia dado su mayor uso.

El reemplazo legal de una especialidad medicinal prescrita por otra intercambiable que se refiere a una población y no a cada individuo da lugar a la posibilidad que se produzcan variaciones significativas en determinados individuos y grupos poblacionales; éstas pueden atribuirse a reacciones de idiosincrasias y a efectos debidos a la presencia de ciertos ingredientes inactivos (por ejemplo, contaminantes, excipientes, diluyentes, ligantes o solventes).

Por lo tanto, debe implementarse un programa de farmacovigilancia, no obstante para los países subdesarrollados las carencias que presentan las actividades de vigilancia sanitaria es una grave limitación.

Finalmente, se trata en resumidas cuentas, de distinguir entre problemas debidos a determinados productos o lotes de un producto y deficiencias terapéuticas originadas por las características de la formulación.

2.1.1.3. Estados Unidos ⁽⁴⁾

La OMS nos muestra un panorama general de lo que sucede en algunos países como Estados Unidos, Argentina, Chile y otros países Latinoamericanos que a continuación se tratarán.

En Estados Unidos los instrumentos para ejercer algún tipo de dominio en el mercado farmacéutico son: El sistema patentario, el control de la utilización y transferencia de tecnología y la utilización de las marcas registradas.

Para 1950, se impuso el sistema de marcas comerciales en la comercialización de medicamentos y en varios países se adoptaron limitaciones legales a la sustitución de medicamentos por equivalentes en el momento de la dispensación o entrega por el farmacéutico.

En Estados Unidos, con la derogación paulatina a partir de 1978 y 1979 de las leyes que sancionaban la antisustitución, la Administración de Alimentos y Medicamentos (siglas en inglés FDA) inició la publicación periódica del "Orange Book" (libro naranja), con un listado de los medicamentos comercializados clasificados por sus características de similaridad y bioequivalencia.

En la década del 70, la FDA comenzó a aprobar productos similares o equivalentes a los que se les habían vencido sus patentes protectoras sin requerir la duplicación de investigaciones y desarrollos ya efectuados con los productos farmacéuticos innovadores. Lo que llevó a disputas que se resolvieron en la corte.

La insatisfacción de la industria con la lentitud y con las demoras en el registro de los productos innovadores que producían una erosión en los plazos de vigencias de patentes condujo a negociaciones que culminaron con la Ley de Competencia de Precios en Medicamentos y de Restauración en los Plazos de Vigencia de las Patentes, promulgada en 1984. Esta legislación creó un mecanismo abreviado para la aprobación de copias genéricas de medicamentos autorizados, por razones de eficacia y seguridad, con posterioridad a 1962, evitando de esa manera la duplicación de investigaciones preclínicas y clínicas muy costosas para cada producto genérico pero garantizando, por medio de procedimientos científicamente idóneos, que los productos fuesen equivalentes sin variaciones clínicas importantes.

En esta nueva ley se aprueba que para obtener la autorización de entrada al mercado de los medicamentos genéricos, similares o copias, de los productos farmacéuticos pioneros (patentados como resultado de investigaciones) se deben presentar solicitudes abreviadas para la aprobación de medicamentos (ANDA) que, en contraposición al sistema de registro de productos innovadores (NDA), no requieren la repetición de investigaciones preclínicas en animales de laboratorio y clínicas en seres humanos para asegurar su eficacia e inocuidad.

(4) *Idem*

Para obtener la aprobación de la FDA, el medicamento genérico (o sea, un producto farmacéutico que puede entrar al mercado al vencimiento de las restricciones legales determinadas por patente y exclusividades de comercialización) debe ser un equivalente farmacéutico del medicamento original a emplearse en el tratamiento con las mismas indicaciones terapéuticas. Deben utilizarse las mismas recomendaciones en cuanto a la dosificación, y respetarse las mismas características en el rotulado y otros materiales impresos. Sus especificaciones de calidad (identidad, potencia, pureza y desempeño) y los procedimientos de fabricación deben realizarse de conformidad a los estándares y requisitos de buenas prácticas de fabricación que se requieren de los productos innovadores. El requerimiento más importante, que justifica la no-exigencia de requerimientos de estudios preclínicos y clínicos para los medicamentos genéricos, es el de su bioequivalencia con algún producto de referencia.

El médico conserva el derecho a determinar que medicamento utilizaran sus pacientes debido a que puede impedir una sustitución genérica escribiendo una frase específica o indicándolo en una casilla específica del formulario de receta. En los Estados Unidos en que los formularios requieren una firma del médico debiendo éste agregar una indicación adicional para evitar la sustitución, el 90% de las recetas permiten o no impiden tal sustitución. Sin embargo, en 20 Estados, con una población equivalente al 25% de la población del país, se utilizan formularios que requieren dos firmas del médico, la segunda de ellas para impedir la sustitución genérica. En este caso solamente el 40% de las prescripciones permiten tal sustitución.

Las leyes de los Estados, requieren generalmente, que la sustitución se limite a los medicamentos incluidos en una lista específica o que se permita para todos los medicamentos excepto para los incluidos en una lista determinada.

El número y la velocidad de aprobación de nuevas versiones genéricas ha disminuido un poco a partir de 1989, cuando se comprobaron algunas irregularidades en la presentación de datos de bioequivalencia por algunas empresas farmacéuticas elaboradoras de genéricos. No obstante, esto no ha impedido que siga creciendo el mercado de los genéricos, pues después de una investigación exhaustiva la Secretaría de Salud de los Estados Unidos confirmó que los medicamentos genéricos son útiles y convenientes para los consumidores americanos.

La FDA ha emitido algunas recomendaciones específicas para la realización de estudios de bioequivalencia de ciertos principios activos. Se ha sugerido, también, la utilización de un sistema de monografías genéricas que provean a los productores como guías sobre la bioequivalencia, química y rotulación, antes de la expiración de las patentes. Estas monografías serían similares a las existentes para los medicamentos de venta libre (OTC), las que permiten su comercialización sin previa aprobación y registro. FDA esta interesada en desarrollar ensayos farmacodinámicos para la bioequivalencia cuando no se puedan realizar estudios sobre niveles sanguíneos. También esta considerando la evaluación de la bioequivalencia individual consistente, en una comparación de la manera en como responde cada sujeto, independientemente del grupo y en el problema de la demostración de la bioequivalencia de principios activos que muestran una variabilidad interindividual muy alta.

El Sector Salud en los Estados Unidos ha comenzado a tomar diversas medidas tendientes a producir una contención en gastos, incluyendo la utilización de medicamentos y la sustitución por genéricos. Otras acciones administrativas condujeron a fomentar el consumo de productos genéricos o genéricos de marca, como la implantación de listas limitadas, el co-pago y de valores límites para el reembolso de medicamentos en programas de seguridad social y en sistemas de reembolso administrados por compañías de seguro médico.

Conforme a datos de lo OMS en los últimos años el mercado de medicamentos genéricos ha ido en aumento constante. Más de 8000 medicamentos se aprobaron desde 1970 hasta 1993. El mercado de genéricos cubrió en 1991 cerca del 20% del mercado total de medicamentos éticos (los vendidos exclusivamente ante la presentación de una receta).

Entre 1980 y 1989 se duplicó el porcentaje de ventas de los 13 medicamentos genéricos más vendidos. Datos del mercado revelan la rápida transferencia hacia los genéricos una vez que se produce la extinción de una patente. Se calcula que el 45% de las ventas corresponden a productos genéricos en los no protegidos por patentes.

Aún en los médicos se han producido modificaciones, aumentando el número de recetas genéricas, en 1991 éstas constituían alrededor del 20% del total contra 18% aproximadamente de recetas sin derecho a sustitución, 32% que permitían la sustitución y de 30% de recetas de productos para lo que no había opción por tratarse de productos que provenían de una sola fuente.

En cuanto a la sustitución en farmacias, en 1986 el 13.5% de los medicamentos entregados correspondían a recetas escritas genéricamente por los médicos y un 9.6% a medicamentos en los que se efectuó una sustitución por el farmacéutico, o sea que alrededor del 23% de las prescripciones se dispensaban genéricamente. En 1991 se ha llegado a entre un 34 y 37%. Y en algunos sectores del mercado farmacéutico, por ejemplo para antibióticos, antiartríticos, cardiovasculares, antidiabéticos, medicamentos para el sistema nervioso central y analgésicos se llegó al 65%.

2.1.1.4. Argentina ⁽⁵⁾

En Argentina los medicamentos se distribuyen y consumen bajo marcas comerciales. No se trata, sin embargo, de productos innovadores, en su mayor parte, son medicamentos comercializados por las empresas transnacionales o por sus representantes y copias introducidas en el mercado por las empresas de capital nacional; existe casi exclusivamente en algunos sectores del suministro oficial de medicamentos, un mercado de medicamentos genuinamente genéricos, aunque ya existen modificaciones legales y la política de apertura comercial; se agregan numerosas combinaciones de fármacos, muchas veces irracionales o inaceptables; tales productos no han sido eliminados del mercado argentino por diversas razones, entre ellas las deficiencias del sistema regulatorio.

(5) *Idem.*

Aunque existe un largo historial de programas destinados a facilitar el suministro de medicamentos a los servicios oficiales de atención de la salud y a cubrir las necesidades de medicamentos de los sectores más desprotegidos de la población, la Provincia de Buenos Aires, en 1990 encabezó acciones con relación a programas de medicamentos genéricos.

Poco después, la necesidad de hacer frente al abastecimiento de medicamentos para los servicios oficiales de salud estimuló en las últimas décadas la ejecución a nivel nacional y provincial un sistema de programas de medicamentos genéricos, (copias de los productos de marca existentes en el mercado) producidos por pequeños laboratorios de producción pertenecientes a los organismos de salud pública. También impulsó la adquisición de medicamentos por licitaciones públicas bajo nombres genéricos en las que se presentaban ofertas de medicamentos rotulados bajo marcas registradas, compitiendo entre sí como si se tratasen de productos intercambiables, sin que la industria levantara objeciones a este respecto.

El Decreto Nacional No. 908/91 reglamentó por primera vez el registro de productos similares estableciendo (Resolución No. 3784/91) las primeras disposiciones en materia de bioequivalencia. Su anexo I determinaba los requisitos que deben cumplir los productos farmacéuticos que pretendan registrar como similares a existentes en el mercado. En esas condiciones el registro se realiza por un procedimiento abreviado que no requiere la presentación de datos sobre eficacia e inocuidad terapéutica.

El Decreto No. 150/92 (con las modificaciones introducidas posteriormente por los Decretos No. 1890/92 y 177/93) estableció tres procedimientos diferenciados para el registro de los medicamentos:

1. Abreviado con comprobación de su bioequivalencia, para la elaboración en el país o la importación de medicamentos similares a los ya registrados para su comercialización en el mercado local.
2. Automático para la importación de medicamentos autorizados para su consumo en el mercado interno de países con sistemas adecuados de registro y control.
3. Con presentación de datos que acreditan la eficacia y la inocuidad para el uso propuesto, para la elaboración en el país o la importación de medicamentos innovadores, o sea de aquéllos que no tengan similares registrados en el país, con excepción de los incluidos en el punto anterior.

Además, el Capítulo IV del Decreto No. 150 estableció adicionalmente la obligatoriedad del uso de los nombres genéricos en todos los textos normativos, en las adquisiciones de medicamentos que realicen la administración pública nacional, en los rótulos y prospectos y en las prescripciones médicas. El Decreto 177/93 convirtió en optativo el uso de los nombres genéricos en las prescripciones anulando la obligatoriedad establecida por el Decreto 150/92.

2.1.1.1.5. Chile ⁽⁶⁾

La industria farmacéutica en Chile, al igual que la mayoría de los países en desarrollo, se limita a la elaboración de formas farmacéuticas a partir de principios activos que se imponen de otros países.

En 1965, se estableció una Comisión destinada a elaborar el formulario nacional mediante la selección de "los medicamentos básicos que sean eficaces e irremplazables" para una eficaz terapéutica. Los medicamentos debían ser identificados por su nombre genérico. En 1969, el Gobierno aprobó el primer Formulario Nacional de Medicamentos que contenía 230 fármacos y 320 formas farmacéuticas; para 1983 se mantenía la misma clasificación farmacológica del listado original y la designación de los medicamentos por su nombre genérico, con 325 principios activos y 462 productos farmacéuticos.

La aprobación del formulario nacional tenía por objeto su utilización en los servicios de salud oficiales pero posteriormente se extendió su uso al sector privado. La industria farmacéutica comenzó a comercializar los productos genéricos bajo el símbolo "Formulario Nacional" para lo que debían seguir, en materia de envases y rótulos, las normas que estableció el Ministerio de Salud. Se logró con esto la adhesión de los consumidores a los productos identificados con el símbolo FN o sea los medicamentos genéricos; actualmente el mercado de genéricos es potente y estable.

La industria farmacéutica privada mantiene una actitud crítica con relación a la calidad de los productos de los laboratorios nacionales que producen medicamentos del Formulario Nacional, por ejemplo, del Laboratorio de Chile, que fue de propiedad estatal, ejercía un predominio en el mercado, cubriendo el 80% de las compras de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Salud y 30% en unidades físicas del mercado debido a la facilidad de introducción de sus productos genéricos y por el registro sanitario simplificado de los medicamentos genéricos incluidos en el Formulario Nacional de Medicamentos.

A partir de la introducción desde los 70 de una política económica de mercado libre y de apertura del comercio exterior que eliminó el control de los precios y determinó un rol subsidiario para el Estado, el Laboratorio Chile adoptó técnicas privadas de comercialización y sus productos del Formulario Nacional se difundieron en el sector privado.

En Chile desde 1981, el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos (Decreto No. 435) no ha requerido para el registro de medicamentos similares, presentación de informe de métodos de manufactura, control de calidad y estudios preclínicos y clínicos, tampoco se exigen esos datos cuando son productos innovadores si ya se han comercializado en otros países. La información científica puede reemplazarse por una certificación oficial apropiada. Con el objetivo de extender la compra de medicamentos, se impulsó el rotulado de los medicamentos con el nombre genérico con igual énfasis que la marca comercial y el uso de un "listado de alternativas terapéuticas" consistente en la enumeración de los medicamentos por sus principios activos e indicación de los precios.

(6) *idem.*

2.1.2. Nacional

Es frecuente que en México se realicen revisiones y modificaciones a la Legislación, con el fin de mejorar el nivel de vida de la población, el ámbito farmacéutico no es la excepción. El 7 de mayo de 1997, se realizó la última modificación de la Ley General de Salud, que dio paso a la apertura del mercado de los medicamentos genéricos, dando lugar a que se desarrollaran aspectos legislativos más puntuales al respecto; lo que causó gran confusión e incertidumbre tanto en la industria farmacéutica, como entre la población.

En esta sección se pretende dar un panorama general de la legislación mexicana en el ámbito farmacéutico de los medicamentos genéricos.

2.1.2.1 Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos

La *Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos*, es la base de toda nuestra legislación, de ella se desprende todas las leyes, reglamentaciones y normas que rigen el país.

Aquí se mencionaran algunos artículos relacionados con la salud y seguridad social, que dan pie a la legislación farmacéutica.

En el Título Primero de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, capítulo I "De las garantías individuales" **ARTÍCULO 4º** a la letra dice:

"Toda persona tiene derecho a la protección de la salud. La ley definirá las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud y establecerá la concurrencia de la Federación y las entidades federativas en materia de salubridad general, conforme a lo que dispone la fracción XVI del artículo 73 de esta Constitución".

Como podemos observar, aquí se indica el derecho a la protección de la salud, uno de los medios es con los medicamentos ya sea que se vendan al público o se expendan por medio de subsidios estatales.

El Título Tercero de nuestra Constitución, en el capítulo II "Del Poder Legislativo" en la sección III "De las facultades del Congreso", **ARTÍCULO 73** se estipula lo siguiente:

"XVI. Para dictar leyes sobre nacionalidad, condición jurídica de los extranjeros, ciudadanía, naturalización, colonización, emigración e inmigración y **salubridad general** de la República:

1a. El Consejo de Salubridad General dependerá directamente del Presidente de la República, sin intervención de ninguna Secretaría de Estado, y sus disposiciones generales serán obligatorias en el país; . . .

3a. La autoridad sanitaria será ejecutiva y sus disposiciones serán obedecidas por las autoridades administrativas del país; . . ."

Por lo que se expone en el artículo 73, es comprensible que la Ley General de Salud y los reglamentos que expida la Secretaría de Salud, se deberán obedecer en todo el país.

Además de éstos dos artículos, el **ARTÍCULO 123**, del título sexto "Del trabajo y de la previsión social" hace referencia al derecho de los trabajadores a asistencia médica; lo cual es importante si recordamos que en México, los medicamentos genéricos surgen en el sector público, como es en el IMSS, ISSSTE y la entonces Secretaría de Salubridad y Asistencia, y a la letra dice:

"Toda persona tiene derecho al trabajo digno y socialmente útil; al efecto, se promoverán la creación de empleos y la organización social para el trabajo, conforme a la ley.

A. Entre los obreros, jornaleros, empleados, domésticos, artesanos, y de una manera general, todo contrato de trabajo:

XIV. Los empresarios serán responsables de los accidentes de trabajo y de las enfermedades profesionales de los trabajadores, sufridas con motivo o en ejercicio de la profesión o trabajo que ejecuten; por lo tanto, los patronos deberán pagar la indemnización correspondiente, . . .

XXIX. Es de utilidad pública la Ley del Seguro Social, y ella comprenderá seguros de invalidez, de vejez, de vida, de cesación involuntaria del trabajo, de enfermedades y accidentes, de servicio de guardería y cualquier otro encaminado a la protección y bienestar de los trabajadores, campesinos, no asalariados y otros sectores sociales y sus familiares; ...

B. Entre los Poderes de la Unión, el Gobierno del Distrito Federal y sus trabajadores:

XI. La seguridad social se organizará conforme a las siguientes bases mínimas: . . .

a) Cubrirá los accidentes y enfermedades profesionales; las enfermedades no profesionales y maternidad; y la jubilación, la invalidez, vejez y muerte; . . .

d) Los familiares de los trabajadores tendrán derecho a asistencia médica y medicinas, en los casos y en la proporción que se determine la ley;"

Estos artículos son fundamentales, en toda nuestra legislación.

2.1.2.2. Las Patentes: Ley de la Propiedad Industrial

La industria químico – farmacéutica es un tipo de empresa que además de dedicarse a la manufactura y venta de medicamentos frecuentemente lanza al mercado nuevos productos, resultado de una investigación ardua y costosa, con la finalidad de mejorar los medicamentos ya existentes o para aliviar algunas enfermedades que antes no tenían cura. Al resultar muy elevado el costo de estas investigaciones, la industria farmacéutica requiere recuperar su inversión antes de que alguna otra industria lance al mercado un producto similar al que ella desarrolló para lo cual hace uso de la Ley de la Propiedad Industrial, que en sus artículos 9, 10, 15, 16, 23 y 25, hacen referencia a esto.

La Ley de la Propiedad Industrial (referente a las patentes) fue publicada el 2 de agosto de 1994 en el Diario Oficial de la Federación y nos indica lo siguiente:

En el título segundo "De las Invencciones; Modelos de Utilidad y Diseños Industriales", capítulo I. "Disposiciones Preliminares":

ARTÍCULO 9º. La persona física que realice una invención, modelo de utilidad o diseño industrial, o su causahabiente, tendrá el derecho exclusivo de su explotación en su provecho, por sí o por otros con su consentimiento, de acuerdo con las disposiciones contenidas en esta Ley y su reglamento.

ARTÍCULO 10. El derecho a que se refiere el artículo anterior se otorgará a través de patente en el caso de las invenciones y de registros por lo que hace a los modelos de utilidad y diseños industriales. . .

En el título segundo "De las Invencciones, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales", capítulo II "De las Patentes":

ARTÍCULO 15. Se considera invención toda creación humana que permita transformar la materia o la energía que existe en la naturaleza, para su aprovechamiento por el hombre y satisfacer sus necesidades concretas.

ARTÍCULO 16. Serán patentables las invenciones que sean nuevas, resultado de una actividad inventiva y susceptibles de aplicación industrial, en los términos de esta Ley, . . .

Como podemos observar los medicamentos son considerados como invención, por lo que el desarrollo de un nuevo medicamento se puede patentar, la patente tendrá una vigencia de 20 años, según el artículo 23:

ARTÍCULO 23. La patente tendrá una vigencia de 20 años improrrogables, contada a partir de la fecha de presentación de la solicitud y estará sujeta al pago de la tarifa correspondiente.

Esta Ley otorga los siguientes derechos al dueño(s) de la patente:

ARTÍCULO 25. El derecho exclusivo de explotación de la invención patentada confiere a su titular las siguientes prerrogativas:

I.- Si la materia de objeto de la patente es un producto, el derecho de impedir a otras personas que fabriquen, usen, vendan, ofrezcan en venta o importen el producto patentado, sin su consentimiento, . . .

Una vez que se ha vencido la patente cualquier laboratorio puede producir este medicamento, con marca comercial o bien solo con su nombre genérico, este último grupo de medicamentos esta regido bajo la reglamentación que a continuación se menciona.

2.1.2.3. Ley General de Salud

La Ley General de Salud, se establece en base al artículo 4º de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, es de aplicación a toda la República y sus disposiciones son de orden público e interés social. En esta Ley a partir de la reforma del 7 de mayo de 1997 hace alusión a los medicamentos genéricos, en diferentes párrafos de sus artículos:

En el Título décimosegundo "Control Sanitario de Productos y Servicios y de su Importación y Exportación", Capítulo IV "Medicamentos":

ARTÍCULO 225. "Los medicamentos, para su uso y comercialización, serán identificados por sus denominaciones genérica y distintiva. La identificación genérica será obligatoria.

En la denominación distintiva no podrá incluirse clara o veladamente la composición del medicamento o su acción terapéutica. Tampoco indicaciones en relación con enfermedades, síndromes, síntomas, ni aquéllas que recuerden datos anatómicos o fenómenos fisiológicos, excepto en vacunas y productos biológicos.

Las disposiciones reglamentarias determinarán la forma en la las denominaciones señaladas deberán usarse en la prescripción, publicidad, etiquetado y en cualquier otra referencia."

En el primer párrafo del artículo se abre la posibilidad para dispensar un medicamento con el mismo fármaco y forma farmacéutica pero diferente marca comercial que sea equivalente por lo que esta disposición servirá para fomentar el uso de medicamentos genéricos: esto se encuentra en concordancia con recomendaciones internacionales de la OMS y OPS que señalan en su segunda línea de acción en el folleto de "Elementos técnicos de una política de medicamentos genéricos" en su sección "*Prescripción y dispensación de medicamentos genéricos*" pues en este artículo se señala la identificación obligatoria en la prescripción del medicamento por su nombre genérico, en la que será optativa la identificación comercial o distintiva. Aunque aun no existe una disposición oficial para indicar en caso de la prescripción con las dos denominaciones el orden de esta, o el énfasis que se les debe dar a cada una de ellas. Además de este artículo, existen otros que hacen alusión al respecto.

Del título décimosegundo, en el Capítulo I "Disposiciones comunes", los artículos 203 y 212 hacen referencia a este tema.

ARTÍCULO 203. "El titular de la autorización de un producto podrá permitir que éste sea elaborado en todo o en parte, por cualquier fabricante, cuando se cumpla con los requisitos establecidos al efecto en esta ley y demás disposiciones aplicables. En este caso el titular de la autorización deberá dar aviso por escrito a la Secretaría de Salud, dentro de los quince días siguientes al inicio del proceso de fabricación externa de los productos."

En este artículo, se permite que varias industrias diferentes elaboren el mismo producto, siempre y cuando tengan permiso del dueño del registro; sin embargo la mayoría de las industrias luchan por proteger sus productos e inclusive se apoyan de la Ley de la Propiedad Industrial para no admitir que otras empresas fabriquen su producto.

ARTÍCULO 212. "La naturaleza del producto, la fórmula, la composición, calidad, denominación distintiva o marca, denominación genérica o específica, etiquetas y contraetiquetas, deberán corresponder a las especificaciones autorizadas por la Secretaría de Salud de conformidad con las disposiciones aplicables, y no podrán ser modificadas."

Sin embargo la norma para identificar a los Medicamentos Genéricos Intercambiables se encuentra en proceso y aun no se ha publicado.

En el título decimosexto "Autorizaciones y certificados" Capítulo I "Autorizaciones" se encuentra el artículo 376.

ARTÍCULO 376. "Requieren registro sanitario los *medicamentos*, estupefacientes, sustancias psicotrópicas y productos que los contengan; equipos médicos, prótesis, órtesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, materiales quirúrgicos y de curación y productos higiénicos; así como los plaguicidas, nutrientes vegetales y sustancias tóxicas o peligrosas. El registro sólo podrá ser otorgado por la Secretaría de Salud y será por tiempo indeterminado, . . ."

ARTÍCULO 376-Bis. "El registro sanitario a que se refiere el artículo anterior se sujetará a los siguientes requisitos:

I En el caso de medicamentos, estupefacientes y psicotrópicos, la clave de registro será única, no pudiendo aplicarse la misma a dos productos que se diferencien ya sea en su denominación genérica o distintiva o en su formulación. Por otra parte, el titular de un registro, no podrá serlo de dos registros que ostenten el mismo principio activo, forma farmacéutica o formulación, salvo cuando uno de éstos se destine al mercado de genéricos. En los casos de fusión de establecimientos se podrán mantener, en forma temporal dos registros, . . ."

Aquí se aprecia claramente la apertura del mercado de medicamentos genéricos, indica además implícitamente que cualquier industria podrá producir los medicamentos genéricos, dado que incluso podrá poseer dos registros diferentes para un solo producto con la condición de que uno de ellos se destine al mercado de genéricos, los requisitos para obtener el registro sanitario de los medicamentos, cualquiera que fuera su identificación se encuentran en el Reglamento de Insumos para la Salud.

Por otra parte las modificaciones a la Ley General de Salud, en lo referente al tipo de establecimiento involucrado que pueda fabricar y/o comercializar medicamentos, estas se establecen en los artículos 257 y 258, y se pueden analizar en el siguiente cuadro comparativo:

Tabla 1. Establecimientos que se dedican al proceso o fabricación y/o comercialización de los medicamentos

Documentación	II. Fabrica o laboratorios de medicamentos o productos biológicos para consumo humano	V. Almacén de acondicionamiento de medicamentos o productos biológicos para uso humano	VI. Almacén de depósito y distribución de medicamentos o productos biológicos para uso humano y remedios herbolarios
Licencia Sanitaria	Requiere	No requiere	No requiere
Aviso de funcionamiento	No requiere	Requiere	Requiere
Responsable	QFB/Farmacéutico/QFI	QFB/Farmacéutico/QFI	QFB/Farmacéutico/QFI
Farmacopea	FEUM	FEUM/Suplementos Venta y Suministros de medicamentos	FEUM/Suplementos Venta y Suministros de medicamentos
Áreas requeridas	Almacén materia prima, producción, acondicionamiento, control de calidad, almacén de producto terminado	Almacén graneles, acondicionamiento, control de calidad, almacén producto terminado	Almacén producto terminado
Certificados de control de calidad	Interno/Terceros	Interno/Terceros	Terceros
Registros Sanitarios	Propietario	No puede ser propietario	No puede ser propietario
Inversión	Alta	Alta - media	Baja

Fuente: AFM: 1997.

2.1.2.4. Reglamento de Insumos para la Salud

Este Reglamento se fundamenta en la Ley General de Salud y en la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal, contiene indicaciones más precisas acerca de la forma de registro y prescripción de los medicamentos y sobre especificaciones de los medicamentos genéricos intercambiables (MGI).

El Reglamento indica claramente los requisitos para poder registrar un medicamento alopático y son los que nos ocupan, indicándolo en sus artículos 167 y 168 que a la letra dicen:

ARTÍCULO 167. "Para obtener el registro sanitario de un medicamento alopático se deberá presentar, exclusivamente:

- I. La información técnica y científica que demuestre:
 - a. La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos;
 - b. La estabilidad del producto terminado conforme a las Normas correspondientes;

- c. La eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica que corresponda;
- II. La información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida, y
- III. El proyecto de etiqueta.

Cuando en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos no exista la información pertinente, podrá utilizarse la información de farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones y recomendaciones de organismos especializados u otras fuentes de información científica internacional.”

ARTÍCULO 168. “Para ser titular del registro sanitario de un medicamento se requiere contar con licencia sanitaria de fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano.”

Con respecto a los MGI este reglamento hace varias referencias tanto en lo que se refiere a la Prescripción como a su elaboración y dispensación, y a continuación se indican:

En el título segundo “Insumos”, Capítulo I “Disposiciones comunes”, sección tercera “Prescripción” establece lo siguiente:

ARTÍCULO 31. “El emisor de la receta prescribirá los medicamentos de conformidad con lo siguiente:

- I. Cuando se trate de los incluidos en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables a que hace referencia el artículo 75 de este ordenamiento, deberá anotar la Denominación Genérica y, si lo desea, podrá indicar la Denominación Distintiva de su preferencia, y
- II. En el caso de los que no estén incluidos en el Catálogo referido en la fracción anterior, podrá indistintamente expresar la Denominación Distintiva o conjuntamente las Denominaciones Genérica y Distintiva.

Cuando en la receta se exprese la Denominación Distintiva del medicamento, su venta o suministro deberá ajustarse precisamente a esta denominación y solo podrá sustituirse cuando lo autorice expresamente quien lo prescribe.”

ARTÍCULO 32. “La prescripción en las instituciones públicas se ajustará a lo que en cada una de ellas se señale, debiéndose utilizar en todos los casos únicamente las denominaciones genéricas de los medicamentos incluidos en el Cuadro Básico de Insumos para el primer nivel o en el Catálogo de Insumos para el segundo y tercer nivel. Por excepción, y con la autorización que corresponda, podrán prescribirse otros medicamentos.”

Las disposiciones del artículo 31, fracción I, ha causado gran descontento en la industria farmacéutica que manufactura medicamentos con marca; ella piensa que se violan preceptos constitucionales a favor de las marcas, y principalmente se piensa que esta

medida puede aumentar de forma considerable el nivel de sustitución de producto en las farmacias, según esta rama de la industria farmacéutica podría tener consecuencias negativas tanto para la salud de los pacientes como para el médico, único responsable legal del tratamiento que establece para su paciente.

No obstante esta medida establece el mercado de los medicamentos genéricos y la comercialización de los medicamentos en un sector más competitivo.

En el título segundo "Insumos", Capítulo VII "Medicamentos Genéricos Intercambiables", se indica:

ARTÍCULO 72. "Para efectos de lo dispuesto en el artículo 376 bis, fracción I de la Ley, los medicamentos destinados al mercado de genéricos serán únicamente las especialidades farmacéuticas que, en términos del presente Reglamento, sean intercambiables."

ARTÍCULO 73. "El Consejo de Salubridad General y la Secretaría, mediante publicación en el Diario Oficial de la Federación, determinarán periódicamente, las pruebas que deberán aplicarse para considerar a los medicamentos como intercambiables, ..."

ARTÍCULO 74. "El Consejo de Salubridad General elaborará y publicará periódicamente en el Diario Oficial de la Federación, un catálogo que contenga la relación de los Medicamentos Genéricos Intercambiables, el cual mantendrá permanentemente actualizado."

ARTÍCULO 75. "Se incorporarán al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables únicamente las especialidades farmacéuticas que reúnan los siguientes requisitos:

- I. Que cuenten con registro sanitario vigente;
- II. Que respecto del medicamento innovador o producto de referencia, tengan la misma sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, utilicen la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables;
- III. Que cumplan con las pruebas determinadas por el Consejo de Salubridad General y la Secretaría;
- IV. Que comprueben que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a los del medicamento innovador o producto de referencia, y
- V. Que estén incluidos en el Cuadro Básico del Insumos para el primer nivel y en el Catálogo de Insumos para el segundo nivel."

ARTÍCULO 76. "El catálogo a que se refiere el artículo anterior se editará en dos versiones:

- I. La dirigida a los médicos, y
- II. La dirigida al personal expendedor y público en general, y que estará disponible para su consulta en las farmacias, droguerías y boticas."

ARTÍCULO 77. “Los titulares de registros sanitarios vigentes podrán solicitar la incorporación de sus especialidades farmacéuticas al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, . . .

Las especialidades farmacéuticas incorporadas en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables incluirán en sus etiquetas la leyenda o sello autorizado al efecto por la Secretaría de Salud.”

ARTÍCULO 78. “Cuando el emisor de la receta prescriba un medicamento sólo por su Denominación Genérica, deberá tratarse de aquéllos contenidos en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables.

Las farmacias, droguerías y boticas deberán poseer y utilizar la edición actualizada del Catálogo.”

ARTÍCULO 79. “La venta o suministro de Medicamentos Genéricos Intercambiables deberá ser resultado de que el interesado seleccione el que más le convenga al consultar el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, mismo que deberá poner a su disposición el expendedor de la farmacia. En caso de que el medicamento prescrito no este disponible, sólo podrá sustituirse cuando así lo autorice quien lo prescribe.”

ARTÍCULO 80. “El Consejo de Salubridad General invitará a los fabricantes de especialidades farmacéuticas a producir Medicamentos Genéricos Intercambiables.”

De todo lo anterior se desprende que el suministro de MGI es un hecho, que afecta tanto a las Industrias Farmacéuticas, como a los consumidores; por lo que se deberá informar adecuada y objetivamente a la población a éste respecto.

Finalmente en el título segundo “Insumos”, Capítulo I “Disposiciones comunes”, sección segunda “Envasado y etiquetado”, se tienen los artículos 23, 24 y 25 que hacen referencia a las denominaciones distintiva y genérica, que a la letra dicen:

ARTÍCULO 23. “La Denominación Distintiva de los Insumos, además de cumplir con lo señalado en el artículo 225 de la Ley, cuando se utilice se sujetará a lo siguiente:

- I. La Denominación Distintiva de dos o más Insumos, cuando ortográficamente o fonéticamente sean semejantes, deberán diferenciarse por lo menos tres letras de cada palabra;
- II. No deberá usarse la misma Denominación Distintiva de otro medicamento con registro sanitario vigente, revocado o en trámite de registro, y
- III. Sólo podrá utilizarse la misma Denominación Distintiva cuando se trate de diferentes formas farmacéuticas o diferentes dosis con un mismo principio activo y registradas por el mismo laboratorio.”

ARTÍCULO 24. “Las etiquetas deberán contener cuando menos la siguiente información sanitaria y reunir las características y requisitos que establezca la Norma correspondiente:

- I. La Denominación Genérica;
- II. La Denominación Distintiva, excepto cuando se trate de los Medicamentos Genéricos Intercambiables;
- III. La declaración de ingredientes activos;
- IV. La identificación y domicilio del fabricante y, en su caso, del distribuidor;
- V. Las instrucciones para su conservación;
- VI. La fecha de caducidad;
- VII. El número de lote;
- VIII. La dosis y vía de administración;
- IX. Las leyendas precautorias, incluyendo su riesgo de uso en el embarazo;
- X. Las leyendas de advertencia;
- XI. *La leyenda o símbolo que, en su caso, lo identifique como Medicamento Genérico Intercambiable, y*
- XII. Las especificaciones del organismo vivo que se utilizó para la preparación del medicamento y el nombre de la enfermedad a la cual se destina, de acuerdo con la nomenclatura internacional aceptada, cuando se trate de medicamentos de origen biológico de acción inmunológica.

Cuando la información se exprese en otros idiomas, desde el país de origen deberá aparecer también en idioma español, cuando menos, con el mismo tamaño y proporcionalidad tipográfica, de acuerdo con la Norma correspondiente.”

ARTÍCULO 25. “Cuando las etiquetas contengan las Denominaciones Genéricas y Distintiva de los medicamentos, éstas deberán imprimirse en una proporción tal que el tamaño de una sea cuando menos una tercera parte de la otra, medida en puntos de la misma tipografía o, en su defecto, en letra helvética.”

Hasta la fecha, solo se ha publicado un acuerdo que relaciona las especialidades farmacéuticas que serán intercambiables, dirigidas todo público, pero especialmente a las industrias farmacéuticas que elaboran medicamentos genéricos intercambiables así como el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para el público en general y para los médicos; no obstante aun no se ha publicado especificación alguna, ya sea leyenda o símbolo, para identificar a los MGI como tales.

2.2. EN EL ÁMBITO TECNOLÓGICO

2.2.1. Beneficios y limitaciones de la reglamentación relacionada con la intercambiabilidad de los medicamentos

A la par con el surgimiento de los medicamentos genéricos en el mercado privado se suscita la necesidad de garantizar la calidad de estos medicamentos, asegurando su eficacia y seguridad terapéutica, de tal forma que los medicamentos genéricos que sean iguales en dosis, forma farmacéutica y principio activo al innovador, también presenten acciones terapéuticas similares, esto es, que se absorban a circulación general en igual proporción y en un tiempo semejante (misma biodisponibilidad), lo que significa que sean bioequivalentes. Por lo que la Secretaría de Salud publica diferentes disposiciones al respecto, las cuales son:

- ◆ Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-003-SSA1-1998, Medicamentos genéricos intercambiables. Criterios y requisitos de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad y requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados.

Se publicó el día 25 de marzo de 1998 en el Diario Oficial de la Federación. Y se prorrogó el 25 de septiembre de 1998. Para facilitar la comprensión del trabajo de aquí en adelante cuando me refiera a ella la llamaré únicamente norma de emergencia.

- ◆ Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable.

Editado el 26 de enero de 1999 en el Diario Oficial de la Federación. Y llamaré proyecto de norma, de aquí en adelante.

- ◆ Acuerdo por el que se relacionan las Especialidades farmacéuticas susceptibles de Incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles.

Su fecha de edición fue el 19 de marzo de 1998 en el Diario Oficial de la Federación. Adicionado el 14 de agosto, 6 de octubre y 11 de noviembre de 1998, así como el 16 de febrero de 1999.

- ◆ Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables.

Publicado el lunes 17 de agosto de 1998 en el Diario Oficial de la Federación. Actualizado el 12 de octubre y 26 de noviembre de 1998 y el 10 de marzo de 1999.

Además para controlar las instalaciones de los laboratorios y la manufactura de los medicamentos, y así garantizar que se obtengan productos de calidad la Secretaría de Salud emitió el viernes 31 de julio de 1998 la "Norma Oficial Mexicana NOM-059-1993, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico - farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos", la que establece los requisitos indispensables para producir productos farmacéuticos siguiendo las buenas prácticas de manufactura (GMP's), otro aspecto importante, además de la bioequivalencia, que deberán cubrir los laboratorios que elaboren medicamentos genéricos. Para ahondar en el tema se recomienda leer el anexo 1.

La norma de emergencia citada antes comprende aspectos como la realización de estudios de bioequivalencia, de disolución, la validación de los métodos analíticos y los requisitos que deben cumplir los terceros autorizados para realizar las pruebas, si se desea más información, se puede consultar el anexo 2.7. de este trabajo, el cual contiene un resumen de los aspectos más relevantes que abarca la norma. Asimismo el proyecto de norma es una modificación a la norma de emergencia, en la cual se describen más ampliamente las pruebas de intercambiabilidad y se excluye a los terceros autorizados.

La necesidad de llevar a cabo estudios de bioequivalencia y consecuente la realización de la norma de emergencia y del proyecto de norma trae consigo como resultado que no exista una infraestructura adecuada en el país, tanto por parte de las industrias farmacéuticas como por parte de la Secretaría de Salud, por lo que es necesario autorizar a terceros para que realicen los estudios; sin embargo aun para estos es difícil ejecutar las pruebas, pues aun con la publicación de la norma, no hay criterios totalmente homogéneos en su realización, como es el caso de número de individuos a utilizar, el tipo de dieta y las condiciones en la que deben estar, así como los criterios de aceptación, sin contar que realizar estos estudios requieren instalaciones especiales tal como clínicas, laboratorios de prueba, etc. Lo que causa que sean estudios de precio muy elevado, que muchas veces no pueden financiar las empresas farmacéuticas, considerando especialmente que las empresas que realizarán genéricos a corto plazo son aquellas que le fabrican al Sector Salud, pues ya tienen experiencia en el área, y sus precios son menores.

Por otra parte, es importante hacer hincapié que no en todos los casos es necesario realizar los estudios de biodisponibilidad a veces basta con realizar estudios de disolución, que quizá sean los medicamentos que se inclinen a elaborar las industrias farmacéuticas.

Así no se requieren realizar estudios de bioequivalencia, en ciertos casos específicos, pero que traen una problemática adicional, por ejemplo, no se harán estudios de bioequivalencia cuando:

- ◆ Se han realizado estudios de biodisponibilidad previamente, no obstante al ser los genéricos productos nuevos en México, no hay estudios de este tipo.
- ◆ Los medicamentos tienen el mismo perfil de disolución, sin embargo aun para realizar esto estudios existe discordancia en los criterios de aceptación (el factor de similitud no se encuentra definido en la norma de emergencia, por lo que la Secretaría de Salud esta

trabajando en eso, en este trabajo se habla de un factor de similitud que podría ser aceptado mínimo de 50, según criterios de la FDA) además es recomendable que para realizar solamente estudios de disolución se hagan previamente estudios de correlación *in vitro* – *in vivo* lo que implica que se realicen estudios de bioequivalencia.

- ◆ En el caso de medicamentos con la misma forma farmacéutica, principio activo, proporción similar de excipientes y principios activos, que sean preparados en el mismo lugar pero que contengan una dosis menor del fármaco con respecto a medicamentos con dosis mayor a los que ya se les hayan realizado estudios de bioequivalencia.
- ◆ En el caso de formas farmacéuticas específicas como fármacos por vía intravenosa o parenterales con el mismo ingrediente activo y mismo disolvente, no obstante que no se requieran realizar estudios de bioequivalencia, es necesario tener en las instalaciones específicas para su manufactura, por ejemplo áreas asépticas clase 100, lo que representa un costo muy elevado, que finalmente conlleva la misma problemática a este respecto que los estudios de bioequivalencia.
- ◆ Otras formas farmacéuticas como medicamentos por vía inhalatoria, soluciones orales como jarabes que no contengan excipientes que interfieran en la absorción, elixir, etc. Representan las mayores ventajas.

Existen además muchos casos en los que sí se requiere realizar estudios de bioequivalencia, por ejemplo cuando se desea estudiar las interacciones entre los fármacos, como ya se dijo establecer la existencia de correlación *in vitro* – *in vivo*; productos farmacéuticos orales como tabletas, cápsulas, suspensiones sobre todo en formulaciones de liberación sostenida, tabletas con recubrimiento entérico, nebulizadores en los que existan problemas del tamaño de las partículas, supositorios y todos los fármacos que presenten problemas de biodisponibilidad, como podemos observar estos productos llevan un proceso de fabricación más sencillo.

Además se requieren realizar estudios de biodisponibilidad cuando los fármacos presentan baja disolución, baja absorción (menor al 30%) y/o problemas específicos con respecto a la farmacocinética, por ejemplo aquellos fármacos que presentan farmacocinética no lineal, eliminación presistémica muy alta (más del 70%), es decir aquellos que sufran el efecto del primer paso, extenso metabolismo o bien inestabilidad en el tracto gastrointestinal cuando son productos farmacéuticos por vía oral. Y aquellos fármacos con un estrecho margen terapéutico.

Aunada a todas las limitaciones mencionadas existe una problemática adicional con respecto a las pruebas de bioequivalencia:

- ◆ ¿Son los parámetros clínicos Área Bajo la Curva (ABC), Concentración plasmática máxima (C_{max}), Tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{max}) suficientes para describir la velocidad de absorción?

- ◆ ¿Los criterios de aceptación para reconocer la bioequivalencia que generalmente se aplican (biodisponibilidad del 80% al 125%) son los más adecuados, o se deberían establecer límites individuales para cada medicamento? ¿Y si es así como establecer estos criterios individuales?
- ◆ ¿Se deberían clasificar en forma diferente a los medicamentos con parámetros farmacocinéticos altamente variables, de ser así cómo se deberían clasificar?
- ◆ No siempre se deberán realizar los estudios mediante un diseño experimental cruzado, sin embargo es el usado más frecuentemente.
- ◆ ¿Cómo puede ser determinada la biodisponibilidad caso por caso para decidir si se establecen criterios farmacodinámicos al estudiar los datos *in vivo* y poder decidir cuáles son considerados mejores para representar mejor la situación clínicamente relevante?

Todas estas incógnitas las deberán responder los establecimientos que realicen las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos, esto es los terceros autorizados en conjunto con la Secretaría de Salud.

A pesar de todas las limitantes y problemas que se puedan presentar durante la realización de los estudios de disolución y bioequivalencia son múltiples los beneficios que ofrecen además de garantizar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos, como ampliar el mercado a escala internacional, las empresas podrán defender sus productos con argumentos más sólidos dando mejor imagen, podrán del mismo modo diseñar regímenes de dosis y administración; en lo que se refiere a la prescripción de los medicamentos esto se podrá realizar bajo criterios objetivos con plena seguridad sobre su eficacia y seguridad; para la Secretaría de Salud estos estudios garantizan la homologación internacional así como la imparcialidad al decidir sobre los medicamentos.

Cabe destacar que al ser los medicamentos genéricos equivalentes farmacéuticos con perfiles de disolución y/o bioequivalencia semejantes, o sea al ser intercambiables con el innovador y de buena calidad, la lucha en el mercado no se referirá ni a l fármaco, ni a los excipientes, sino básicamente al precio, esto se tratará con más profundidad adelante.

2.2.2. Los Terceros Autorizados

Generalmente las industrias farmacéuticas se encargan de realizar el control de calidad de los medicamentos que producen; sin embargo como ya dije no siempre se tiene la infraestructura adecuada para llevar a cabo estos procedimientos; es el caso de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos debido a que es una norma que se aceptó recientemente y a que es necesario contar con áreas físicas, tecnología y personal adecuados, por ejemplo se debe contar con unidades clínicas, área del análisis fisicoquímico, etc.

Para solucionar este tipo de problemas y en el caso de los medicamentos genéricos para controlarlos estrictamente, la Secretaría de Salud, autoriza a otras instituciones a que realicen los análisis a los productos y reciban una remuneración por sus servicios, legislando estas actividades en la *Ley General de Salud*, el *Reglamento de Insumos para la Salud* y en el caso de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos en la "Norma Oficial Mexicana de Emergencia *NOM-003-SSA1-1998*, Medicamentos genéricos intercambiables. Criterios y requisitos de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad y requisitos a los que se deben sujetar los terceros autorizados" lo que trae como consecuencia el establecimiento de nuevos establecimientos para realizar las pruebas de disolución y bioequivalencia, creando nuevas fuentes de trabajo que deberán resolver los problemas antes mencionados.

El *Reglamento de Insumos para la Salud* define a **Tercero Autorizado**, como a la persona autorizada por la Secretaría para emitir dictámenes respecto del cumplimiento de requisitos establecidos por la propia Secretaría o en las Normas correspondientes o para realizar estudios, para efectos de trámites o autorizaciones sanitarias. La norma de emergencia *NOM-003-SSA1-1998* se concreta al campo de las pruebas de intercambiabilidad e indica a los **Terceros Autorizados** como a las unidades clínicas y laboratorios de prueba autorizados por la Secretaría de Salud para realizar las pruebas de intercambiabilidad de medicamentos.

La *Ley General de Salud* nos señala a este respecto:

ARTÍCULO 391-BIS: La Secretaría de Salud podrá expedir certificados, autorizaciones o cualquier otro documento, con base en la información, comprobación de hechos o recomendaciones técnicas que proporcionen terceros autorizados, de conformidad con lo siguiente:

- I. El procedimiento para la autorización de terceros tendrá por objeto el aseguramiento de la capacidad técnica y la probidad de estos agentes;
- II. Las Autorizaciones de los terceros se publicarán en el Diario Oficial de la Federación y señalarán expresamente las materias para las que se otorgan;
- III. Los dictámenes de los terceros tendrán el carácter de documentos auxiliares del control sanitario, pero además tendrán validez general en los casos y con los requisitos establecidos en la Ley Federal sobre Metrología y Normalización;

- IV. Los terceros autorizados serán responsables solidarios con los titulares de las autorizaciones o certificados que se expidan con base en sus dictámenes y recomendaciones, del cumplimiento de las disposiciones sanitarias, durante el tiempo y con las modalidades que establezcan las disposiciones reglamentarias de esta ley, y
- V. La Secretaría de Salud podrá reconocer centros de investigación y organizaciones nacionales e internacionales del área de la salud, que podrán fungir como terceros autorizados para los efectos de este artículo.

El *Reglamento de Insumos para la Salud* establece los requisitos que deben cumplir los terceros autorizados para fungir como tales y son:

ARTÍCULO 210. La Secretaría de Salud publicará periódicamente convocatorias para la autorización de los terceros a que se refiere el artículo 391 – bis de la Ley, los que podrán ser personas físicas o morales.

Asimismo, la Secretaría formará comités técnicos integrados por expertos en los campos específicos, representantes de cámaras y asociaciones y, en su caso, de la entidad de acreditación, que tendrá como propósito conocer técnicamente de las solicitudes para el otorgamiento de autorizaciones de terceros.

ARTÍCULO 211. Para operar como Tercero Autorizado será necesario cumplir con lo siguiente:

- I. Presentar solicitud en la cual conste la capacidad legal del solicitante;
- II. Demostrar que el solicitante cuente con la capacidad técnica, material, humana y financiera, así como las instalaciones, equipo y tecnología para llevar a cabo las pruebas, estudios, verificaciones y demás actividades necesarias para emitir los dictámenes;
- III. Contar con procedimientos normalizados de operación que garanticen la calidad en el desempeño de sus funciones;
- IV. **No estar sujetos a influencia directa por algún fabricante, comerciante o persona moral mercantil de los procesos y productos a evaluar, y**
- V. Presentar sus propuestas de actividades a dictaminar, así como describir los servicios que pretende presentar y los procedimientos a utilizar.

ARTÍCULO 213. Los Terceros Autorizados deberán:

- I. Ajustarse a la normatividad aplicable a los actos o hechos en que intervengan;
- II. Presentar sus servicios en condiciones no discriminatorias y observar las demás disposiciones en materia de competencia económica;
- III. Evitar la existencia de conflictos de interés que puedan afectar sus actuaciones y excusarse cuando existan;
- IV. Informar de manera inmediata a la Secretaría de cualquier irregularidad en su relación con los clientes, el desempeño de sus funciones o incumplimientos identificados en los procesos que evalúan;
- V. Proporcionar a la Secretaría informes sobre los dictámenes y recomendaciones técnicas que expida;
- VI. Informar periódicamente a la Secretaría sobre los servicios que preste;
- VII. Asistir a la Secretaría en casos de emergencia, y
- VIII. Permitir la verificación de sus actividades y facilitar a la Secretaría el libre acceso a sus instalaciones, así como proporcionar la información que le sea requerida.

Para tener un mayor control de los Terceros Autorizados la Secretaría de Salud el 25 de marzo de 1998 publicó la norma de emergencia *NOM-003-SSA1-1998*, que en uno de sus apartados establece los criterios y requisitos necesarios para que las instituciones que así lo deseen puedan actuar como tercero autorizados realizando las pruebas de intercambiabilidad en los medicamentos; este apartado se describe en el anexo 2.7. en el que se resume la norma, por lo que aquí ya no se tratará.

Además el 26 de marzo de 1998 la Secretaría de Salud lanza en el Diario Oficial de la Federación una "CONVOCATORIA dirigida a las personas físicas o morales interesadas en operar como terceros autorizados para realizar pruebas de intercambiabilidad de medicamentos y emitir los dictámenes correspondientes", la cual estipula:

A las personas físicas o morales interesadas en operar como terceros autorizados para realizar pruebas de intercambiabilidad de medicamentos y emitir los dictámenes correspondientes, conforme a lo siguiente:

- I. **PRUEBAS A REALIZAR.**
Las pruebas de intercambiabilidad objeto de la presente Convocatoria, son las de:
 1. Perfil de disolución, o
 2. Biodisponibilidad o bioequivalencia.

II. TIPO DE ESTABLECIMIENTOS.

Los interesados, según el tipo de pruebas que pretendan realizar, deberán estar organizados como:

1. Unidades clínicas, o
2. Laboratorios de pruebas.

III. REQUISITOS.

- ◆ Podrán presentar solicitud personas de nacionalidad mexicana.
- ◆ Los interesados deberán demostrar su capacidad técnica, material, humana y financiera para llevar a cabo la o las pruebas de intercambiabilidad para las que presentan solicitud, y que cuenten con las instalaciones, equipo y tecnología para tal efecto.

Asimismo, deberán satisfacer los requisitos establecidos en la Ley General de Salud, en los Reglamentos de Insumos para la Salud y de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica y en la Norma Oficial de Emergencia NOM-003-SSA1-1998.

IV. PROCEDIMIENTO.

Para otorgar las autorizaciones objeto de la presente Convocatoria, la Dirección General de Insumos para la Salud seguirá el procedimiento establecido en la Ley General de Salud y en el Reglamento de Insumos para la Salud.

V. SOLICITUD.

Los interesados deberán presentar solicitud en el formato que para tal efecto se entregará en el módulo de información de la Dirección General de Insumos para la Salud.

VI. DOCUMENTACIÓN.

La solicitud deberá acompañarse de los siguientes documentos:

- a. Copia certificada del acta de nacimiento, si se trata de persona física, o del acta constitutiva de la empresa, si es persona moral y, en su caso, copia certificada del poder que acredite la personalidad del representante legal de la empresa;
- b. Descripción de las instalaciones, servicios y equipos con los que se pretenden realizar las pruebas;
- c. Planos del inmueble en el que se pretendan realizar las pruebas;
- d. Organigrama y manual de organización;

- e. Curriculum vitae, acompañado de copias de títulos, diplomas, y demás constancias con que se acrediten los estudios, cursos y experiencia de todo el personal técnico, administrativo y directivo de la unidad clínica o laboratorio de pruebas;
- f. Descripción de las pruebas que pretenden realizar y los procedimientos a utilizar;
- g. Procedimientos normalizados de operación;
- h. Programa de capacitación y entrenamiento del personal técnico;
- i. Estados financieros del último ejercicio fiscal, y
- j. Declaración bajo protesta de decir verdad que no esta sujeto a influencia directa o indirecta por algún fabricante, comerciante o persona moral de los establecimientos, procesos y productos a evaluar.

VII. ENTREGA DE LAS SOLICITUDES Y DOCUMENTACIÓN.

Los interesados deberán entregar solicitud y documentación antes señalada debidamente requisitada, a partir de la fecha de publicación de la presente Convocatoria en el Diario Oficial de la Federación, en la oficialía de partes de la Dirección General de Insumos para la Salud.

Además la Secretaría de Salud el 22 de junio de 1998 publicó en el Diario Oficial de la Federación el "ACUERDO por el que se establecen los comités técnicos para la autorización de terceros", estos comités tendrán por objeto conocer técnicamente de las solicitudes para el otorgamiento de autorizaciones a terceros y se establecen en los siguientes ámbitos:

- I. Dirección General de Insumos para la Salud;
- II. Dirección General de Calidad Sanitaria de Bienes y Servicios;
- III. Dirección General de Salud Ambiental;
- IV. Dirección General de Regulación de los Servicios de Salud, y
- V. Dirección de Control Sanitario de la Publicidad.

Finalmente la Secretaría de Salud da a conocer periódicamente una relación de los terceros autorizados, para realizar las pruebas de intercambiabilidad, ellos son:

Tabla 1. Relación de Terceros Autorizados ante la Secretaría de Salud

Denominación	Pruebas a realizar	Tipo de establecimiento
Centro A.F. de Estudios Tecnológicos, S.A. (CAFET)	Pruebas de Biodisponibilidad o Bioequivalencia y Perfiles de Disolución	Laboratorio de Pruebas
Departamento de Farmacología y Toxicología Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Nuevo León	Pruebas de Biodisponibilidad o Bioequivalencia	Unidad Clínica y Laboratorio de Pruebas
Laboratorio de Control ARJ, S.A. de C.V.	Perfiles de Disolución	Laboratorio de Pruebas
Nysco de México, S.A. de C.V.	Perfiles de Disolución	Laboratorio de Pruebas
Centro de Investigación de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional	Pruebas de Biodisponibilidad o Bioequivalencia	Laboratorio de Pruebas
Departamento de Farmacología Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México	Pruebas de Biodisponibilidad o Bioequivalencia	Unidad Clínica y Laboratorio de Pruebas
Clínica de Enfermedades Crónicas y de Procedimientos Especiales, S.C.	Pruebas de Biodisponibilidad o Bioequivalencia	Unidad Clínica
Laboratorio de Investigación y Desarrollo Farmacéutico	Pruebas de Biodisponibilidad o Bioequivalencia y Perfiles de Disolución	Laboratorio de Pruebas
Asociación Mexicana para la Investigación Clínica, A.C.	Pruebas de Biodisponibilidad o Bioequivalencia	Unidad Clínica
Lambda Científica, S.A. de C.V.	Perfiles de Disolución	Laboratorio de Pruebas

Fuente: D.O.F. 4/Sept./1998, 8/Oct./1998, 30/Oct./1998 y 19/Ene./1999.⁽⁷⁾

Por otra parte no siempre es suficiente con realizar pruebas de laboratorio para garantizar la calidad de los medicamentos, ya sean las rutinarias, como identidad, pureza, estabilidad, etc. o bien las específicas para medicamentos genéricos intercambiables como los estudios de bioequivalencia. Es indispensable establecer un control una vez que ha salido el producto farmacéutico al mercado, para lo cual se esta implementando un sistema de farmacovigilancia en el país, que a continuación se estudia.

(7) Para estar actualizado se recomienda consultar el Diario Oficial de la Federación periódicamente

2.2.3. Farmacovigilancia

Al lanzar un medicamento al mercado, se realizan todos los estudios necesarios para conocer sus posibles reacciones adversas; sin embargo no siempre es posible realizar estudios en grupos de riesgo, como en niños, ancianos, mujeres embarazadas, etc. o bien en una población completa. Por otra parte en lo referente a medicamentos genéricos intercambiables (MGI), es de suma importancia observar el comportamiento de los mismos en el mercado pues aunque se haya demostrado su intercambiabilidad con el medicamento de referencia, el MGI no se elabora con las mismas materias primas o probablemente ni con la misma técnica; lo que podría causar alguna dificultad a las personas que lo consuman; así para detectar todos estos posibles problemas es necesario implementar un sistema de farmacovigilancia.

La farmacovigilancia ⁽⁸⁾ es la aplicación de los conocimientos y métodos epidemiológicos al estudio de los efectos nocivos de los medicamentos en la población humana. Entre sus objetivos se encuentra estudiar la frecuencia de los efectos adversos, identificar los medicamentos que con mayor asiduidad causan reacciones adversas y las características de estas, determinar además las características principales de los pacientes que las sufren, conocer la relación causa - efecto entre el medicamento y sus reacciones adversas, señalar los factores que pueden predisponer al desarrollo de un efecto adverso.

Los métodos más usados en la farmacovigilancia son:

- 1) Comunicación voluntaria o espontánea, ya sea a los médicos, centros de salud, centros de información de medicamentos o centros de farmacovigilancia.
- 2) Diagnóstico médico implícito o estandarizado.
- 3) Seguimiento intensivo, esto se realiza en hospitales con personas especializadas ya sea basándose en la historia clínica o directamente con los pacientes. Evaluando las causas de los efectos adversos y/o con ayuda del diagnóstico médico.
- 4) Instrumento diagnóstico bayesiano, esto es realizar un estudio para toda una población, lo cual es muy difícil.

En México, apenas se ha comenzado a desarrollar un sistema de farmacovigilancia, empleando cuestionarios que se podrán aplicar a los consumidores por medio de las farmacias o médicos, gracias a la comunicación voluntaria y al diagnóstico médico.

Por otra parte la Legislación Mexicana hace referencia a este punto en el "Reglamento de Insumos para la Salud" en el Título Segundo, Capítulo I, Sección Quinta: Investigación y suspensión de actividades, artículos 36 y 38, que a la letra dicen:

(8) Recopilado de: ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, 1997.

ARTÍCULO 36. "La suspensión de la producción o comercialización de Insumos deberá comunicarse a la autoridad sanitaria competente en un plazo no mayor de treinta días hábiles a partir de la fecha en que se hubiese realizado, por escrito en el que se indiquen las causas que la originen.

El reinicio de la producción o comercialización también deberá comunicarse por escrito a la Secretaría dentro de los diez días posteriores a que ello ocurra.

La Secretaría se reserva las acciones a seguir, en razón de interés social, cuando se suspenda la producción o comercialización de Insumos."

ARTÍCULO 38. "Las reacciones adversas de los medicamentos u otros Insumos que se presenten durante la comercialización o uso de éstos, las notificadas por los profesionales de la salud, las publicadas en la literatura científica y las reportadas por los organismos sanitarios internacionales, deberán hacerse del conocimiento inmediato de la Secretaría por el titular del registro, por los distribuidores o comercializadores de los Insumos."

Como se puede observar en el artículo 38 se indica que deben comunicarse a la Secretaría de Salud las reacciones adversas de los medicamentos, esto se logra mediante los centros de farmacovigilancia; sin embargo estos centros de farmacovigilancia en el país aun son muy escasos y es necesario realizar una difusión informativa para su correcto uso, ellos son:

Tabla 2. Centros de farmacovigilancia en México actualmente

Centro	Ubicación
Centro Nacional de Farmacovigilancia	Oficinas generales de la Secretaría de Salud
Centro de farmacovigilancia del ISSSTE	Clínica 20 de noviembre
Centro de farmacovigilancia del IMSS	Centro Médico "La Raza"
Centro de farmacovigilancia del IMSS	Centro Médico "Siglo XXI" - por abrirse

Fuente: Secretaría de Salud, 1998

Se pretende además instalar centros de farmacovigilancia en algunos estados de la república en oficinas descentralizadas pertenecientes a la Secretaría de Salud, con ayuda de los municipios o delegaciones.

Los formatos de los cuestionarios para llevar a cabo la farmacovigilancia se han diseñado de la forma que se indica en las hojas siguientes, el primero esta dirigido a las farmacias, en las cuales el paciente puede informar sobre los padecimientos que ha tenido después de consumir el medicamento y consta de una sola página; el segundo formato esta dirigido a los médicos y consta de dos páginas:



SECRETARÍA DE SALUD

INFORME DE SOSPECHOSAS REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

[CONFIDENCIAL]



Nº DE NOTIFICACIÓN (de acuerdo a origen)	Nº DE NOTIFICACIÓN (general)	FECHA:
NO LLENAR LA PARTE SOMBRADA.		

La Secretaría de Salud vigila que los medicamentos que usted usa sean efectivos y seguros. Los medicamentos en algunos casos pueden ocasionar molestias.

Mucho le agradeceremos nos reporte, cualquier reacción que considere fue causada por el medicamento, los datos del mismo, además de que informe a su médico quien le orientará al respecto.

Nombre del Producto: _____

Número de Lote: _____

Laboratorio Productor: _____

Fecha de Caducidad: _____

FORMA FARMACÉUTICA

Pastillas _____ Cápsulas _____ Inyecciones _____
 Pomada _____ Supositorios _____ Jarabe _____
 Otros _____

Por favor marque con una X si tuvo alguna de estas molestias:

Dolor de cabeza _____	Ardor de estómago _____	Sangrados _____
Mareos _____	Alteraciones en piel _____	"Comezón" _____
Náuseas _____	Aumento en sueño _____	_____
Vómito _____	Diarrea _____	_____

Si tuvo alguna reacción o tiene algún comentario extra nos será de mucha utilidad:

RECETA MÉDICA SI _____ NO _____

QUIEN LE RECOMENDÓ EL MEDICAMENTO

Familiar: _____ Farmacéutico: _____ Otros: _____

DATOS DE LA FARMACIA Y PROCEDENCIA DE LA NOTIFICACIÓN

Nombre y dirección de la farmacia: _____

Teléfono: _____

Fecha de la recepción en la farmacia: _____ Fecha de notificación: _____

Fuente de información

Consumidor: _____

NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA.

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

SUBDIRECCIÓN DE FARMACOPEA, FARMACOVIGILANCIA Y NORMAS

MARIANO ESCOBEDO No.373. 6o PISO COL. CHAPULTEPEC MORALES, MÉXICO D.F. C.P. 11570. TEL. 254-79-57, FAX. 203-55-04

E-mail: cpfeum @ mpsnet.com.mx



SECRETARÍA DE SALUD

INFORME DE SOSPECHOSAS REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS
(CONFIDENCIAL)



Nº DE NOTIFICACIÓN (de acuerdo a origen)	Nº DE NOTIFICACIÓN (general)	Nº DE NOTIFICACIÓN (laboratorio)	FECHA:
--	------------------------------	----------------------------------	--------

NO LLENAR LA PARTE SOMBRREADA.

I. INFORMACIÓN DEL PACIENTE Y DEL EVENTO ADVERSO

Iniciales del paciente	Fecha de nacimiento			Edad		Sexo		Estatura (cm)	Peso (kg)	Inicio de la reacción		
	Año	Mes	Día	Años	Meses	<input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> M			Día	Mes	Año
Descripción del (os) evento(s) adverso(s) (incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio)								Consecuencia del Evento				
								<input type="checkbox"/> Fallecimiento <input type="checkbox"/> La vida del paciente ha estado en peligro <input type="checkbox"/> Hospitalización o prolongación de la hospitalización <input type="checkbox"/> Persistencia de la reacción adversa <input type="checkbox"/> Incapacidad permanente <input type="checkbox"/> Incapacidad temporal				

II. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Nombre Genérico	Nombre Comercial	Laboratorio Productor	
Número de lote	Fecha de Caducidad	Dosis	
Vía de Administración	Fechas Inicio Término DÍA MES AÑO DÍA MES AÑO		Motivo de Prescripción
¿Se retiró el medicamento sospechoso? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		¿Desapareció la reacción al suspender el medicamento? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe	
¿Se cambió la terapia farmacológica? <input type="checkbox"/> Sí ¿A cuál? <input type="checkbox"/> No		Si no se retiró el medicamento, ¿Persistió la reacción? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
¿Se disminuyó la dosis? <input type="checkbox"/> Sí ¿A cuanto? <input type="checkbox"/> No		¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe	

III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

(Excluyendo a los medicamentos para tratar el evento adverso)

MEDICAMENTO	BOSIS	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	FECHA INICIO - TÉRMINO	MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN

Datos importantes de la Historia Clínica (Ej. Diagnóstico, alergias, embarazo, cirugía previa, datos de laboratorio, etc.)

COMENTARIOS (SI LO REQUIERE ANEXE HOJAS).

IV. DATOS SOBRE LA PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN

UNICAMENTE PARA INFORMES DEL LABORATORIO		NOTIFICADOR INICIAL
Nombre y dirección del laboratorio productor		Nombre y Profesión Dirección del Profesional
TELEFONO		TELEFONO
Fecha de recepción en el laboratorio Día _____ Mes _____ Año _____	¿Reportado en el periodo de 15 días? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	¿Informó esta reacción al laboratorio productor? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Origen y tipo de informe <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento <input type="checkbox"/> Estudio <input type="checkbox"/> Literatura <input type="checkbox"/> Profesional de la salud <input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Asistencia extrahospitalaria		Tipo de informe: <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento Origen: <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Asistencia extrahospitalaria

NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA.

INSTRUCTIVO PARA LLENAR EL FORMATO.

I. INFORMACIÓN DEL PACIENTE Y DEL EVENTO ADVERSO

- INICIALES DEL PACIENTE.** Indicar las iniciales correspondientes al nombre del paciente.
- FECHA DE NACIMIENTO.** Indicar año, mes y día en que nació el paciente.
- EDAD.** En años. Si los afectados son niños menores de dos años, debe expresarla en meses. Cuando se trata de malformaciones congénitas informar la edad y sexo del bebé en el momento de la detección y agregue la edad de la madre.
- SEXO.** Marcar con una cruz en la F si es femenino y en la M si es masculino.
- ESTATURA.** Indicar la estatura del paciente en cm.
- PESO.** Indicar el peso del paciente en kg.
- INICIO DE LA REACCIÓN.** Señalar el día, mes y año en que ocurrió el evento.
- DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN, RESULTADOS DE LABORATORIO Y EXPLORACIÓN.** Indicar el diagnóstico clínico de certeza y/o presuntivo que motivo la medicación y posteriormente los signos y síntomas de la reacción adversa. Si se detecta un efecto terapéutico no conocido hasta la fecha, puede indicarse en este espacio. En el caso de tratarse de malformaciones congénitas precise el momento del embarazo en que ocurrió el impacto. Si detecta falta de respuesta terapéutica a un medicamento debe comunicarse como una reacción adversa.
- CONSECUENCIAS DEL EVENTO.** Marcar con una cruz el resultado obtenido después de sucedida la reacción y cual fue el resultado final.

II. INFORMACIÓN DEL O LOS MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS

- Señalar en primer término el fármaco sospechoso, su nombre genérico y comercial, número de lote, laboratorio productor y fecha de caducidad. Indicar la dosis diaria (En pediatría indicar la dosis por kg. de peso). Señale la vía de administración así como la fecha de inicio de la farmacoterapia y fecha de finalización de la misma. Indicar el motivo de la prescripción.
- CONSIDERACIONES DEL EVENTO.** Señalar si desapareció la reacción al suspender la medicación y/o si reapareció la reacción al readministrar el medicamento y el tratamiento de la reacción adversa.

III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA.

- Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación así como la fecha de administración. Excluyendo los medicamentos usados para tratar la reacción adversa. Describir datos de importancia de la historia clínica como son diagnóstico, alergias, embarazo, etc.

IV. DATOS SOBRE LA PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN.

- Para laboratorios productores:
Indicar los datos del laboratorio productor. Estos datos son requeridos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el laboratorio notifique directamente y deberá ser en un periodo no mayor de 15 días después de la recepción de la notificación. Indicar datos del profesional notificador, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.
- Para Profesionales de la salud:
Indicar datos del profesional notificador, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.

2.3. EN EL ÁMBITO MERCADOTÉCNICO

2.3.1. El TLC con Norteamérica y la Industria Farmacéutica ⁽⁹⁾

El TLC (Tratado de Libre Comercio) con Norteamérica ha causado una mayor competencia para las empresas nacionales e internacionales, las disposiciones generales del TLC para los productos farmacéuticos son los siguientes:

1. Los productos del sector que no se fabrican en México, se desgravarían inmediatamente a partir del 1° de enero de 1994.
2. Los productos del sector que se fabrican en nuestro país, se desgravarían en un lapso de diez años a partir de la fecha en que entró en vigor el TLC.
3. Se establecieron reglas para eliminar la triangulación de mercancías con la finalidad de que no ingresen en el territorio nacional productos que no cumplieran con las disposiciones sanitarias de Estados Unidos y Canadá.
4. Se buscará la compatibilidad de los regímenes de normalización, con el fin de evitar que éstos se constituyeran en barreras no arancelarias.
5. México cuenta con un sistema de compras gubernamentales del sector salud que no tienen Estados Unidos y Canadá, por lo que tiene que realizar licitaciones en esos países, durante determinado lapso de tiempo.
6. Reconocer en México los registros de marcas y patentes de Estados Unidos y Canadá.

Con respecto a la desgravación arancelaria se establecieron los siguientes puntos:

México desgravará con respecto a los medicamentos, a 10 años el 90% de sus fracciones, y únicamente 9% de ellas se desgravarían inmediatamente. El 1% restante ya estaba desgravado. Canadá ya tiene desgravado el 33% de sus fracciones, 65% los desgravaría a 10 años y el 2% a cinco años. Estados Unidos desgravará 54% de sus fracciones de inmediato, 25% a diez años y 21% ya estaban desgravadas.

Tabla 1. Período de desgravación en medicamentos

Período de desgravación	México		Estados Unidos		Canadá	
	NF	(%)	NF	(%)	NF	(%)
A	8	9	14	54	0	0
B	0	0	0	0	1	2
C	80	90	7	25	26	65
D	1	1	6	21	13	33
TOTAL	89	100	28	100	40	100

A = Desgravación inmediata. B = a 5 años. C = a 10 años. D = ya tiene arancel 0%. NF = número de fracciones.

(9) Recopilado de: Moreno A. Graciela. PRINCIPALES OBSTÁCULOS DE LA ENTRADA A UN MERCADO DE GENÉRICOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL. 1996.

El 90% de los medicamentos en México presentan un arancel del 20%, los cuales se desgravarán a 20 años a partir de la entrada en vigor del TLC.

Estados Unidos eliminaría de inmediato el arancel a todos los productos farmacéuticos (más del 50%), que ya se encontraba en el Sistema Generalizado de Preferencias.

Canadá eliminó de manera inmediata los aranceles de los productos farmacéuticos, ya que tenía arancel cero, dentro de su esquema general de preferencias arancelarias. Los que no tenía preferencias de cero arancel, tendrá un período de desgravación de diez años.

El TLC establece que cada una de las partes procurará asegurar la observancia de lo relativo a la normalización. Esto es porque se trata de sistemas de normalización diferentes entre los países, se acordó recoger lo que establece el código de normas del GATT (siglas en inglés que significan General Agreement on Tariffs and Trade "Convenio General en Tarifas y Comercios"):

1. Que las normas y métodos de aplicación se apeguen al principio del trato nacional para evitar discriminación entre las partes. Esto significa que aunque los exportadores mexicanos van a recibir trato nacional, éstos deberán contar con la información completa relativa a las normas que afectan a los productos farmacéuticos, ya que la normatividad vigente en Estados Unidos y Canadá a la salud es más compleja que la mexicana.
2. Utilizar normas internacionales como marco de referencia.
3. Adoptar las medidas necesarias para lograr la convergencia futura.
4. Ajustar y eventualmente igualar, los procesos de validación de cumplimiento de las normas.
5. Antes de emitir una nueva norma, se debe hacer del conocimiento de las otras partes.

Sin embargo, estos acuerdos permiten que cada país establezca su propio nivel de protección como los requisitos para la autorización de medicamentos (ya sea genéricos o de marca) o buenas prácticas de manufactura.

2.3.2. Situación económica actual de la Industria Farmacéutica en el mercado nacional

La industria químico - farmacéutica desde el punto de vista económico se clasifica como una industria manufacturera de consumo final (excepto en el caso de farmoquímicos que elaboran bienes de producción), con productos que se manejan en volúmenes reducidos de alto precio. Tiene las siguientes características: ⁽¹⁰⁾

1. El fabricante del producto crea al mismo y a la tecnología de fabricación, casi siempre como resultado de una inversión en investigación y desarrollo (en caso de los productos innovadores, protegidos por la patente).
2. La transferencia de tecnología se realiza casi siempre entre empresas filiales, junto con las condiciones de uso de la materia prima, los parámetros fisicoquímicos, las cinéticas de las reacciones químicas y otras variables de producción, así como las prácticas de comercialización, todo lo cual constituye la experiencia de la empresa matriz.
3. Los procesos se realizan en lotes y las condiciones de operación permiten adaptar la tecnología a las características locales.

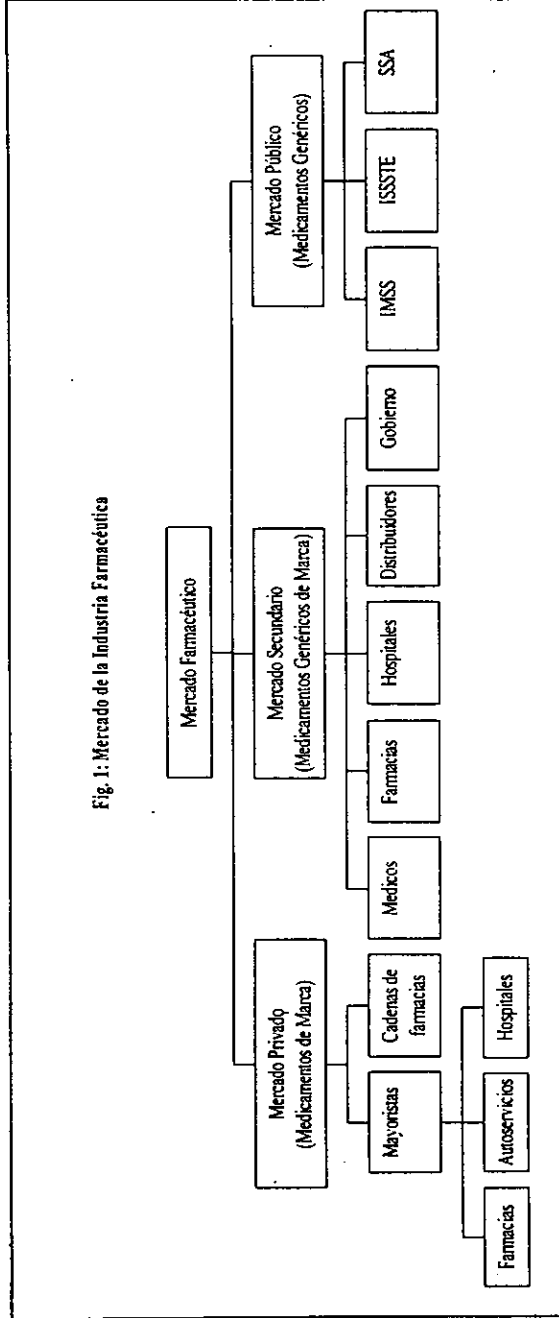
La industria químico - farmacéutica establecida en México se conforma de cuatro sectores: 1) la que produce medicamentos de uso humano, para 1994 era aproximadamente del 57.07%, 2) la productora de medicamentos de uso veterinario, para 1994 era aproximadamente del 18.25%, 3) los productos auxiliares para la salud (PAPS) para 1994 eran aproximadamente del 21.08% y realiza materiales de curación, reactivos de diagnóstico, productos odontológicos e higiénicos y 4) farmoquímica que produce materias primas para elaborar medicamentos, para 1994 era aproximadamente del 3.60%; En este trabajo nos enfocaremos exclusivamente a los medicamentos de uso humano. ⁽¹¹⁾

El mercado de los medicamentos se divide en dos grupos 1) el mercado privado, conformado por mayoristas, farmacias, sanatorios y hospitales privados, que surten generalmente de los productos de marca, ya sean innovadores o no; A los no innovadores y que salen al mercado una vez vencida la patente con su propia marca comercial la OMS los llama medicamentos genéricos de marca, a estos medicamentos se le ubicará en esta sección en un mercado secundario; y 2) el del Sector Público conformado por dependencias del Sistema Nacional de Salud esto es IMSS, ISSSTE, SS, etc. Que se surten generalmente por medicamentos que se identifican únicamente por su denominación genérica, y que son los únicos que la legislación mexicana considera como medicamentos genéricos:

(10) Recopilado de: Istas Pérez, Valentín et al. BREVE HISTORIA DE LA FARMACIA EN MÉXICO Y EN EL MUNDO. 1992.

(11) Recopilado de: Moreno A. Graciela. PRINCIPALES OBSTÁCULOS DE LA ENTRADA A UN MERCADO DE GENÉRICOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL. 1996.

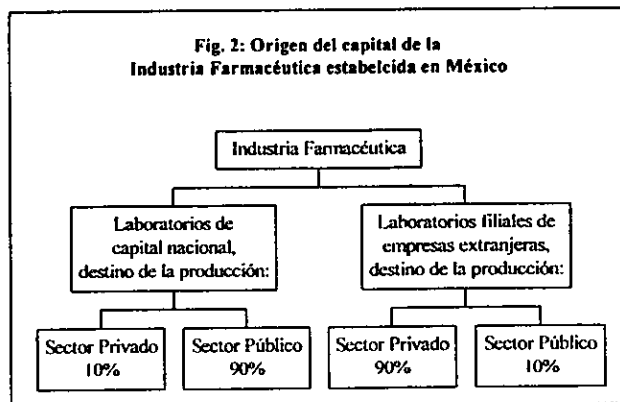
Fig. 1: Mercado de la Industria Farmacéutica



Fuente: AFAL 1996

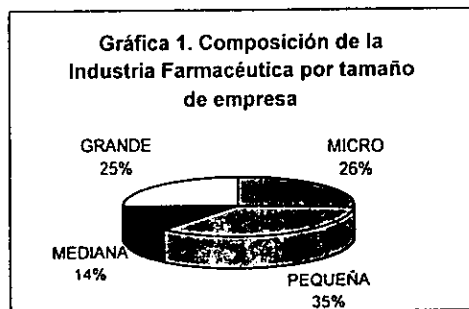
**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Según el origen del capital la industria farmacéutica se encuentra dividida en dos sectores, de origen nacional que en general surte al sector público y de origen extranjero que normalmente surte al sector privado:



Fuente: SERFIN, 1994

Con lo que respecta a la composición de la industria farmacéutica por tipo de empresa se tiene lo siguiente:



Fuente: CANIFARMA, 1994

En cuanto a la distribución geográfica de la producción se concentra sobre todo en el D.F. y en el Estado de México, aunados a Jalisco, Puebla y Morelos, lo que representa el 84% de los laboratorios del país.

El empleo que generan estas empresas es en promedio anual entre 40,000 y 50,000 personas, las cuales están concentradas en su mayoría en empresas grandes.

2.3.2.1. Situación de los trabajadores asalariados en México ⁽¹²⁾

En los últimos años, la industria farmacéutica al igual que otras empresas han sufrido decremento en sus ventas, debido a que no crecen proporcionalmente los salarios con los precios, a continuación se indica la estructura de los salarios en México para 1996:

La población mexicana es de 95 millones, cada familia en promedio esta integrada por 5 miembros por lo que hay 19 millones de familias; el 26% de la población es económicamente activa, esto equivale a que hay 1.3 miembros por familia que reciben salario y aproximadamente el 80% de los trabajadores reciben menos de tres salarios mínimos por mes según lo indica la tabla siguiente:

Tabla 2. Distribución de los salarios

Número de salarios mínimos	Por ciento de trabajadores
Más de 10	2.84
Entre 5 y 10	5.76
Entre 3 y 5	11.02
Entre 1 y 3	58.57
Menos de 1	21.81

Fuente: AFM, 1996

2.3.2.2. Mercado Privado: Venta de medicamentos e inflación ⁽¹³⁾

Así el volumen de unidades que se tenía durante el año 1992 en los diversos mercados farmacéuticos, no ha podido ser recuperado, debido a que los niveles de precios promedio en dólares, están muy por encima de los niveles que se tenían previos a la contracción económica de 1995 en un 24%, lo que ocasiona que el acceso a los medicamentos por parte de la población esta por debajo de los niveles de 1992, ya que la recuperación real en salarios esta 50% o más por debajo de los incrementos promedio de los medicamentos y la demanda se encuentra decreciendo; sin embargo debido a la escases de pacientes en consultorio el mercado popular (de libre venta "OTC") no estuvo tan afectado. Más a pesar de esta contracción económica para 1997 existe una recuperación de 7.6% en unidades vendidas con respecto a 1996.

A continuación se muestra el comportamiento del mercado farmacéutico (MF) entre los años de 1992 y octubre de 1997, según datos de la Asociación Farmacéutica Mexicana (AFM):

(12) Recopilado de: MERCADO FARMACÉUTICO Y MEDICAMENTOS GENÉRICOS. AFM, 1997.

(13) *Ídem.*

Tabla 3. Mercado Farmacéutico Total (MFT) del sector privado en México, expresado en millones

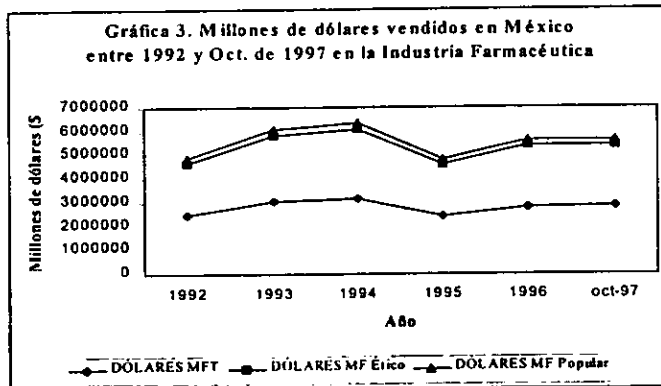
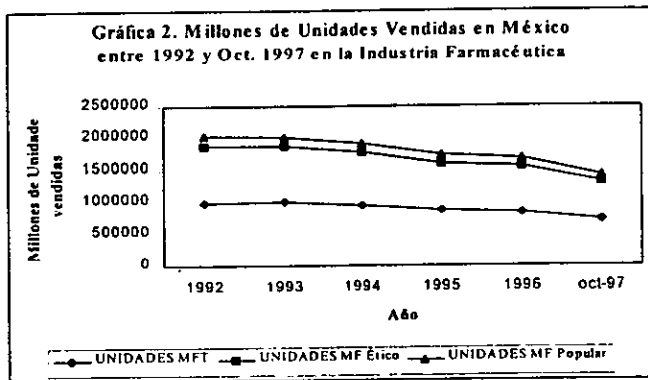
AÑO	MFT		MF ÉTICOS ¹		MF POPULARES ²	
	Unidades ³	Dólares ⁴	Unidades ³	Dólares ⁴	Unidades ³	Dólares ⁴
1992	992,225	\$2,439,089	884,260	\$2,186,084	147,995	\$253,004
1993	1,005,925	\$3,052,797	857,670	\$2,748,193	148,236	\$304,603
1994	952,738	\$3,176,266	813,019	\$2,900,040	139,719	\$276,226
1995	865,631	\$2,401,123	737,277	\$2,212,190	128,354	\$188,033
1996	834,637	\$2,793,629	713,277	\$2,583,542	121,254	\$210,087
Ene 97	712,245	\$2,811,697	610,928	\$2,595,44	101,317	\$216,255
Oct 97						

¹ Medicamentos que se venden con receta, ² Medicamentos que se venden sin receta, ³ Millones de unidades (caja o presentación), ⁴ En millones de dólares.

Fuente: AFM, 1996 e IMS, 1997

De este modo México en 1996 ocupó el lugar número 15 a nivel mundial en la rama de la industria farmacéutica.

Gráficamente se observa de la siguiente manera:

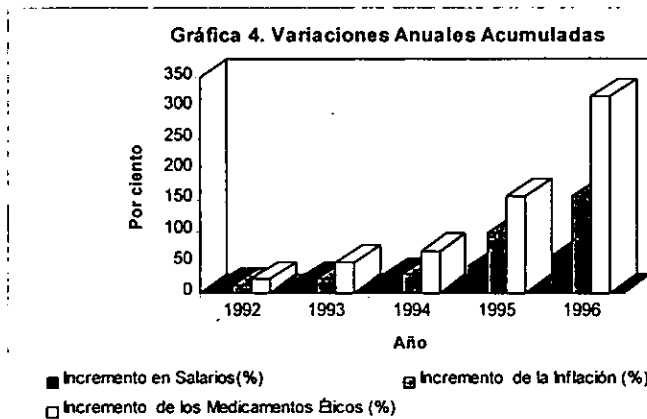


Ahora, según la AFM al realizar un cuadro comparativo entre las variaciones anuales acumuladas en incrementos salariales, inflación e incrementos de precios de medicamentos éticos de 1992 a 1996, se observa aumento el precio de los medicamentos dramáticamente en mayores proporciones:

Tabla 4. Variaciones Anuales Acumuladas

AÑO	Incremento en Salarios (%)	Incremento de la Inflación (%)	Incremento de los Medicamentos Éticos (%)
1992	12.0	11.9	22.0
1993	21.1	20.9	50.1
1994	29.5	29.4	67.5
1995	45.1	96.7	156.2
1996	62.6	155.8	317.6

Fuente: AFM, 1996.



Fuente: AFM, 1996

Con estos aumentos tan dramáticos en los precios de los medicamentos y observando que la mayoría de la población tiene un salario muy bajo, de menos de tres salarios mínimos por mes, el Gobierno con la reforma a la Ley General de Salud de mayo de 1997 trató de implementar una política de medicamentos genéricos, con el propósito de que la mayoría de la población tenga acceso a medicamentos más baratos, observemos la diferencia de precios entre los diferentes mercados; para 1996 de un total de \$1,824 millones de unidades vendidas con un total de ingresos de \$3,502 millones de dólares y un precio promedio por unidad de 1.92 dólares, se repartió en la siguiente proporción:

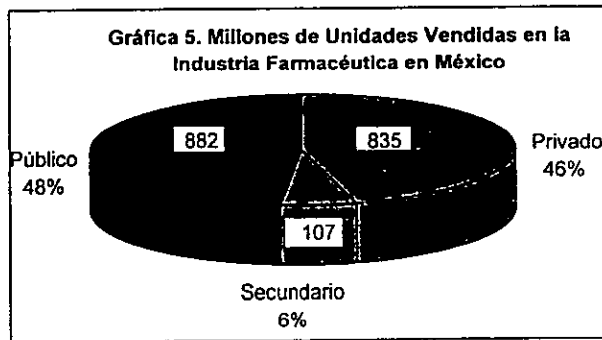
Tabla 5. Panorama del Mercado Farmacéutico en México

TIPO DE MERCADO	Millones de Unidades Vendidas		Dólares		
	Unidades	(%)	Millones	(%)	Precio Prom.
Privado ¹	835	45.78	2,793	79.75	3.35
Secundario ²	107	5.87	180	5.14	1.68
Público ³	882	48.35	529	15.11	0.60

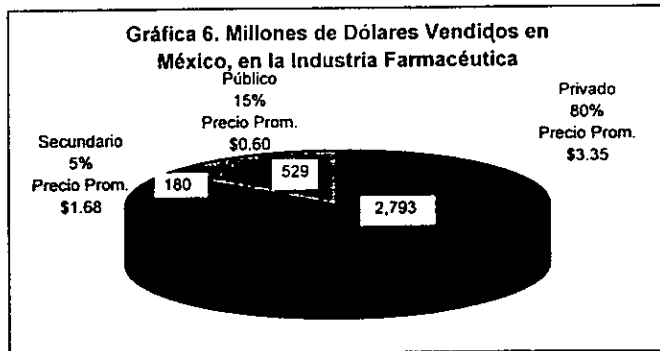
¹ Conformado básicamente por los medicamentos de marca, ² Conformado por los medicamentos genéricos de marca, ³ Conformado por los medicamentos genéricos fundamentalmente.

Fuente: AFM, 1996

Gráficamente se observa lo siguiente:



Fuente: AFM, 1996



Fuente: AFM, 1996

Como podemos observar, mientras se vendió casi la misma proporción en el sector público que en el privado, los ingresos por los medicamentos del sector privado fueron mucho mayores, el mercado secundario se mantuvo intermedio.

Los precios promedios unitarios de medicamentos éticos (del sector privado), han aumentado de 2.47 dólares en 1992 a 3.35 dólares en 1996, lo que da un incremento en dólares del +36%, pero al considerar en pesos el incremento real por la devaluación de la moneda, este es de +318% durante el lapso comprendido de 1992 a 1996, los incrementos de los salarios durante ese mismo lapso de tiempo no rebasan el 63% de incremento real, con la consecuente pérdida del poder adquisitivo en medicamentos por parte de la población.

El decremento en unidades de medicamentos éticos fue de 884,260,000 de piezas en 1992 a 713,217,000 piezas en 1996, decrece -19.3% a 1996 en unidades, más si consideramos que por incremento de la población, durante ese mismo lapso el incremento anual del mercado debería haber sido de +9.1%, lo que haría que el decremento real sería de -29.2%, o sea se perdieron 252,510,660 piezas; sin embargo según Interdata para 1997, existió una ligera recuperación del 7.6% unidades vendidas, en el mercado tanto de los medicamentos éticos como populares con respecto a 1996, lo que demuestra una recuperación muy baja y que aun no alcanza los niveles de 1992, *todo ello motivado por el incremento real de los precios unitarios de los medicamentos.*

Estas pérdidas de piezas motiva a que el paciente tenga las siguientes alternativas: 1) Asistir al IMSS o al ISSSTE, los cuales presentan actualmente problemas de aumento en el abasto de medicamentos, 2) Cambio a alternativas de curación como es el mercado de medicina naturista, 3) Abandono de los tratamientos. Por todo lo cual el Gobierno pretende implementar el mercado de genéricos con el fin de que la población tenga acceso a medicamentos más baratos se prevé además la disminución de los precios de los medicamentos al aumentar la oferta, y así llevar salud a los más pobres.

2.3.2.3. Líderes en la Industria Farmacéutica establecida en México

La industria farmacéutica tiene una alta concentración de vendedores: 50 primeras empresas realizan aproximadamente 70% del total de las ventas, de estas el 40% son extranjeras y el 20% multinacionales.

Los laboratorios filiales de empresas extranjeras multinacionales, satisfacen prácticamente la demanda del mercado privado, solamente unos cuantos de capital nacional logran introducirse en el segmento privado por el hecho de que deben competir al mismo nivel (procesos promocionales, recursos en general, etc.) que las grandes empresas multinacionales.

Así la industria farmacéutica es un sector altamente intensivo en inversión extranjera, de las 15 principales ramas industriales receptoras de inversión extranjera, los productos farmacéuticos se ubican en el séptimo lugar, con una participación del 6.4%, en el período de 1989-1994.

Las principales empresas proveedoras de medicamentos, en términos de valor y orden de importancia son:

Tabla 6. Principales proveedores de medicamentos para 1996

1992	Orden 1995	1996	Empresa	Participación de mercado (%)
2	1	1	Roche	7.0
1	2	2	Bristol Myer Squibb	6.1
4	3	3	Boehringer Ingelheim	5.1
3	4	4	Hoechst Marion Russel	4.7
9	5	5	Schering Plough	4.7

Fuente: Expansión, julio de 1997

Tabla 7. Principales proveedores de medicamentos en 1997 y 1988

Líderes entre enero 1997 y octubre 1997	Líderes entre enero 1998 y abril 1998
Hoechst Ma Roussel	Bristol
Glaxo Wellcome	Sanfer
Syntex	Lilly
Boehringer Ing Far	Bayer
Roche	Roche

Fuente: IMS

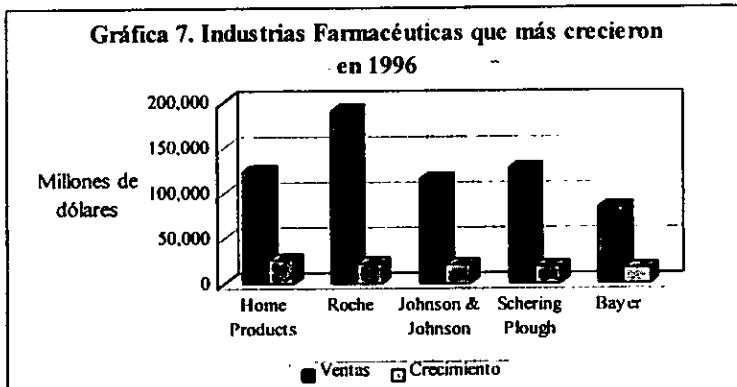
Los laboratorios que más crecieron en 1996, fueron los siguientes:

Tabla 8. Industrias Farmacéuticas que más crecieron en 1996 (millones de dólares)

Industria	Ventas	Crecimiento
Home Products	123,611	25,876
Roche	190,392	22,236
Johnson & Johnson	116,209	20,114
Schering Plough	127,146	18,432
Bayer	83,961	17,486

Fuente Expansión, julio de 1997

Gráfica 7. Industrias Farmacéuticas que más crecieron en 1996



Fuente: Expansión, julio de 1997

Por otra parte en el país se venden más de 7,000 medicamentos en 19,000 presentaciones. Los grupos terapéuticos que más se consumen son antiinfecciosos, cardiovasculares, vitamínicos, respiratorios, analgésicos y digestivos.

Tabla 9. Clases terapéuticas con más ventas en México en 1996

Clases	Ventas en millones de dólares
1. Analgésicos no narcóticos ^{1/2}	176
2. Penicilina de amplio espectro ¹	131
3. Antiinflamatorios no esteroides ^{1/2}	126
4. Antibióticos ¹	84
5. Antiulcerosos	81
6. Alimentos infantiles ²	66
7. Penicilina mediano y reducido espectro ¹	53
8. Polivitamínicos ²	52
9. Macrólidos (antibióticos derivados de la penicilina) ¹	49
10. Expectorantes	47

¹ Medicamentos éticos (tienen que ser prescritos por un médico), ² Populares (de automedicación).
Fuente: Interdata, 1997

Tabla 10. Productos líderes éticos en 1996

Producto	Fabricante
1° Pentrexil	Bristol
2° Neomelubrina	Hoechst
3° Amoxil	Sanfer
4° Garamicina	Scheramex
5° Dolac	Syntex
6° Voltaren	Ciba Geigy
7° Nan	Nestlé
8° Tempra	Mead / Johnson
9° Flanax	Syntex
10° Bedoyecta tri	Grossman

Fuente: Expansión, julio 1997

En los últimos años han surgido alianzas estratégicas y adquisiciones entre los diferentes laboratorios extranjeros que operan el país, abarcando también el sector farmacéutico, lo cual refleja una mayor fuerza de las empresas que participan en México:

Tabla 11. Fusiones recientes

COMPRADOR	VENDEDOR
ROCHE	SYNTEX
SANOFI	STERLING Rx
AME. HOME. PROD.	AME. CYNAMID
BAYER	STERLING
SMITHKLINE BECHAM	STERLIN OTC
BASF	BOOTS
GLAXO	WELLCOME
HOECHST	MARION MERRELL D

Fuente: Chemical Week, abril de 1995

Para 1994 el nivel de concentración de laboratorios extranjeros se encuentra constituido por 68 laboratorios de un total de 222, en México, de estos el 50% es de origen estadounidense y el resto proviene principalmente de países desarrollados como Suiza, Francia, Inglaterra, Alemania, Canadá y Panamá.

Tabla 12. Origen de los laboratorios extranjeros

País de Origen	No. de laboratorios	Porcentaje
Estados Unidos	34	50
Canadá	5	7
Suiza	6	9
Alemania	5	7
Inglaterra	5	7
Francia	3	4
Panamá	3	4
Resto	7	11
TOTAL	68	100

Fuente: Canifarma, 1994

2.3.2.4. Mercado Público ⁽¹⁴⁾

El sector de la industria farmacéutica ha sido regulado y supervisado por el Gobierno Federal, además se ha encargado de la regulación y control de los precios de los medicamentos a la venta; no obstante desde 1993 se ha empezado a eliminar paulatinamente los controles de los precios, mediante la liberación de éstos, sin embargo, a la fecha no se han liberado todos los medicamentos. Otras de sus actividades es el poder de compra que tiene el Estado, a través de concursos consolidados o de los mecanismos de consolidación de compras para el abastecimiento de medicamentos al Sector Salud.

El mercado público esta compuesto principalmente por empresas micro y pequeñas, en su gran mayoría, de capital nacional; satisfacen la demanda de este mercado (Sector Público) a través de licitaciones gubernamentales, las cuales por basarse en guerras de precios, reducen en forma importante sus márgenes de ganancia.

(14) Recopilado de: Moreno A. Graciela. PRINCIPALES OBSTÁCULOS DE LA ENTRADA A UN MERCADO DE GENÉRICOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL. 1996.

Estas empresas han dejado a un lado la posibilidad de incursionar en el mercado internacional y se han visto marginadas en el mercado privado nacional.

En 1996 el consumo de medicamentos genéricos en el mercado público principalmente a través del Sector Salud, fue de \$529 millones de dólares en comparación con el mercado privado, los medicamentos de marca, su valor fue de \$2,793, es decir aproximadamente 65% más que los medicamentos genéricos; sin embargo en unidades se vendió más de medicamentos genéricos en un 2% que los del sector privado.

Las principales empresas proveedoras de medicamentos para el sector público, en términos de valor y orden de importancia son:

**Tabla 13. Principales proveedoras de medicamentos
Sector Público en México para 1996**

1° Ofimex, México
2° Wayne
3° Baxter
4° Alpha, México
5° Hormona, México
6° Laboratorios Mavi
7° Syntex EE.UU.
8° Fustery, México
9° Lakeside, Alemania
10° Kendrick, México
11° Best, México

Fuente: Bancomext, 1996

Asimismo, los medicamentos más importantes en las Compras del Sector Público, en orden de importancia son:

Tabla 14. Medicamentos más importantes en las Compras del Sector Público

Producto	Producto
1° Naproxeno	9° Diclofenaco
2° Ampicilina	10° Glucosa
3° Penicilina G, procaina	11° Cimetidina
4° Eritromicina	12° Psyllium plántago
5° Cefotaxima	13° Rifampicina
6° Dicloxacilina	14° Carbamazepina
7° Amikacina 500	15° Insulina de acción intermedia
8° Nifedipina	

Fuente: Serfin, noviembre de 1994

El 38% del total de laboratorios productores de medicamentos son los que cubren la demanda de los principales productos del mercado público, además es importante remarcar que las empresas transnacionales o filiales establecidas en México también participan en el mercado público en una proporción mucho menor que las empresas de capital nacional.

2.3.2.5. Producción y valor agregado ⁽¹⁵⁾

El sector farmacéutico se caracteriza por incorporar un alto valor agregado a la producción. Lo anterior se traduce a que los pagos a los factores de producción son muy elevados como la remuneración a los empleados, consumo de capital fijo, intereses, regalías, entre otros. En estudios recientes se observa la participación de los productos farmacéuticos en el Producto Interno Bruto (PIB) de la industria manufacturera se mantuvo constante, de 1987 a 1989 fue del 2% y de 1990 a 1992 del 2.1, el valor agregado fluctuó entre 51.2 y 51.7% (datos de Canifarma y Bancomext).

Durante el período de 1987 - 1992 la industria farmacéutica presentó una tasa de crecimiento mayor a la industria química y a la de la economía en su conjunto, ya que mientras el PIB total creció en el período con un promedio de 2.6%, el PIB químico lo hizo con un 2.9% y la industria farmacéutica reportó un crecimiento de 5.9%. Sin embargo la industria farmacéutica ha marcado un fuerte decremento en comparación con la década anterior, lo mismo sucedió en el sector manufacturero con un promedio de 3.9% y con tasas inferiores entre 1994 y 1996.

2.3.2.6. Balanza Comercial ⁽¹⁶⁾

La mayor parte de los medicamentos que ingresan al mercado son de producción nacional (más del noventa por ciento) y se importan algunas especialidades (2% aproximadamente); sin embargo las principales importaciones son de materias primas, el 65% de los farmoquímicos son importados, por lo que el valor agregado de los farmoquímicos es caro debido a estas importaciones de materias primas que provienen de países como Estados Unidos, Francia y Alemania.

La tasa de crecimiento anual de las exportaciones en esta industria han tenido un elevado crecimiento del 45% durante el período de 1990 - 1994, mientras que las importaciones fueron del 20%. Y para 1995 las importaciones fueron del 158% superior a las exportaciones.

2.3.2.7. El Mercado de los Medicamentos Genéricos en México

Como ya se mencionó el Gobierno pretende implementar el mercado de genéricos en el sector privado con el fin de que la población tenga acceso a medicamentos más baratos, además se prevé la disminución de los precios de los medicamentos al aumentar la oferta, y así llevar salud a los más pobres.

Las diferencias entre las compañías que producen medicamentos de marca y genéricos son las siguientes:

(15) *idem.*

(16) *idem.*

Tabla 15. Comparación entre compañías que producen Medicamentos Genéricos Intercambiables con las que producen Medicamentos de Marca

Compañías Genéricas Compiten en Precio	Compañías de Marca Compiten en Diferenciación
Concepto de producción	Concepto de mercadotecnia
Medicamentos básico ó " <i>commodities</i> "	Producto único
Cantidad de fabricación (eficiencia)	Calidad de producción (consistencia)
Precios negociados / Concesiones en precio	Precios " <i>premium</i> " firmemente establecidos
Distribución	Promoción

Fuente: AFM, 1997

En México se implantó de manera uniforme el mercado de genéricos en todo el sector público desde 1977, en 1995 surgen sociedades que venden genéricos en mercado privado; no obstante es hasta mayo de 1997, con la reforma a la Ley General de Salud que se da la apertura legal de este mercado.

Es en principios de 1995 cuando un grupo de empresas mexicanas inició un programa de medicamentos genéricos con el Grupo CIFRA, identificando esta línea con envases especialmente diseñados para destacar la denominación genérica del principio activo y con las siglas "GRX" el número de genéricos incluidos para 1997 sumaban 49 medicamentos con 94 presentaciones, su volumen de ventas en 1996 fue de 591,059 y sus equivalentes de marcas líderes solo fue de 483,662; a finales de 1995, otro grupo integrado por 10 empresas farmacéuticas acordó realizar un programa similar con la Unión de Propietarios de Farmacias y mediante el cual se comercializan 69 medicamentos genéricos en 12 presentaciones, su operación se realiza a través de 20 distribuidores en diferentes estados y su volumen de ventas ha sido bajo, en 1995 fue de 14,866 unidades y en 1996 de 55,871. ⁽¹⁷⁾

La industria farmacéutica no se ha opuesto a la creación de un mercado de genéricos alternativos, siempre y cuando se realice de manera adecuada y conforme a la experiencia internacional, para ello deben garantizarse que los productos genéricos sean intercambiables, respetarse el criterio del médico además la decisión de elegir un producto u otro no debe tomarla el dependiente de la farmacia, ni el paciente, sin la aprobación del médico prescriptor.

(17) Recopilado de: Torales, Guillermo. MEDICAMENTOS GENÉRICOS. Enero 1998.

Por otra parte antes de expirar los plazos legales que estableció la Legislación Mexicana e independientemente de la marcha de las negociaciones, la industria demostró cierta inconformidad con el artículo 225 de la Ley General de Salud, promoviendo una demanda de amparo, un total de 43 compañías farmacéuticas (nacionales e internacionales) han tomado esta iniciativa que en su gran mayoría pertenecen a la AMIIF (Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica) englobadas en CANIFARMA, respaldadas por 9,000 cartas de médicos inconformes. Las grandes empresas mencionan que los costos en ascenso de investigación y los sistemas administrativos de cuidado de la salud que presionan los precios de los medicamentos de receta, junto con una competencia de genéricos en expansión, ha hecho cada vez más difícil para los innovadores recobrar sus inversiones en la investigación de nuevos medicamentos.

Para 1998 se encontraban registradas 110 sustancias activas, con 45 laboratorios participantes y aproximadamente 496 opciones de compra; a continuación se muestra una tabla de estos datos y los estimados para 1999:

Tabla 16. Medicamentos Genéricos Intercambiables

	1998	1999 (estimado)
Sustancias Activas	110	160
Laboratorios Participantes	45	60
Registros Otorgados	368	500
Opciones de Compra	496	750

Fuente: MERCADO DE INSUMOS PARA LA SALUD. 1998

Según el Mercado de Insumos para la Salud los medicamentos genéricos intercambiables están comercializando, en promedio, 37% más baratos que los productos de marca líder

2.3.2.8. Comparación con la situación del mercado farmacéutico de los medicamentos genéricos a nivel mundial ⁽¹⁸⁾

El mercado farmacéutico representa aproximadamente el 1% del mercado mundial. La industria farmacéutica a nivel internacional se desarrolla por empresas filiales o transnacionales establecidas por todo el mundo.

Los países industriales son la vanguardia de la innovación de la industria farmacéutica, la salud de la población es altamente dependiente de las empresas transnacionales que se compone de muy pocas empresas, representando el 70% del mercado farmacéutico total y el 30% restante pertenece a capital mayoritariamente nacional. En general las empresas transnacionales suministran el 80% del mercado privado y el 35% de las adquisiciones gubernamentales. En lo que respecta a medicamentos genéricos, se han logrado implementar una política de este tipo en naciones desarrolladas con gran éxito, como es el caso de Estados Unidos y Canadá.

Así los valores del mercado farmacéutico de genéricos a nivel mundial en países desarrollados es el siguiente:

Tabla 17. Situación del mercado farmacéutico de genéricos mundial en 1996

País	Mercado de Genéricos (millones de dólares)	Unidades del MFT (%)	Valores del MFT (%)	Valores para el año 2000 (%)
EE.UU.	\$ 7,000	40	11	16
Canadá	\$ 720	37	13	---
Alemania	\$ 2,200	40	30	40
Francia	\$ 520	3	3	5
Inglaterra	\$ 650	40	15	24
España	\$ 110	---	2	4
Italia	\$ 350	---	3	5
Holanda	---	22	13	---
Dinamarca	---	30	30	---
Japón	---	8	8	12
Australia	\$ 120	---	4	---

Fuente: AFM, 1997

(18) Recopilado de: MERCADO FARMACÉUTICO Y MEDICAMENTOS GENÉRICOS. AFM, 1997.

2.3.3. Estrategias mercadotécnicas de las industrias farmacéuticas para defender sus marcas frente a la competencia en el mercado

La mercadotecnia, ⁽¹⁹⁾ se puede definir de diferentes maneras, con dos enfoques diferentes, uno enfocado al cliente y otro hacia la competencia.

Para la Asociación Americana de Mercadotecnia, es el desempeño de las actividades económicas cuyo fin es dirigir el flujo de bienes y servicios del productor al consumidor.

Philip Kloter nos dice que la mercadotecnia es la función administrativa que identifica los deseos y necesidades insatisfechas existentes, define su magnitud, determina cual mercado blanco conviene más a la empresa y decide sobre los productos, servicios y programas más apropiados para cubrir tales mercados. Así, la mercadotecnia sirve como unión entre las necesidades de la sociedad y su patrón de respuesta industrial.

De acuerdo don Dev S. Pathak, la mercadotecnia es un estudio de como las grietas o separaciones entre las partes interesadas en un intercambio son anticipadas y removidas.

Al Ries, nos dice que la mercadotecnia actual es una guerra, en donde el enemigo es la competencia, y el objetivo sea ganar la batalla de las ventas en un nuevo campo: la mente humana.

Las funciones de la mercadotecnia son de gran importancia para las empresas de los diferentes sectores del mercado, tales como:

- 1) Establecer contacto entre el productor y el consumidor, pues la mercadotecnia es un ejercicio de comunicación.
- 2) Lograr, mantener o agrandar la participación de la empresa en el mercado en que compete.
- 3) Destinar de mejor manera los recursos hacia las actividades que convienen a la empresa, mediante la optimización de la inversión.
- 4) Conocer y evaluar de mejor manera la propia posición en el mercado, respecto a la competencia.

Para cumplir los objetivos de la mercadotecnia utiliza lo que se denomina la mezcla de mercadotecnia, es decir, la integración de diversas variables controlables que la empresa usa para llegar a sus metas. Estas variables son básicamente cuatro:

- 1) EL PRODUCTO.- Cuando el comprador adquiere un producto, en realidad está adquiriendo los beneficios y satisfacciones que piensa obtener del mismo. Por lo que el producto siempre debe estar conscientemente diseñado para el sector de la población al que va dirigido. Existen tres productos básicos:
 - i) El producto completamente nuevo, que satisface nuevas necesidades, como los medicamentos innovadores.

(19) Recopilado de: Becerra E., Cuatremoc. MERCADOTÉCNIA FARMACÉUTICA. 1991.

- ii) El producto duplicado de un producto ya existente, como los medicamentos genéricos.
- iii) El producto modificado o mejorado que es una variante del producto ya existente.

Los productos se encuentran sujetos a un "ciclo de vida", las fases de dicho ciclo son: a) introducción, b) avance rápido, c) madurez, d) declinación y e) sólo en algunos casos, una nueva fase de crecimiento o madurez debida a nuevos usos, usuarios o características del producto.

- 2) EL PRECIO.- El precio es el valor que se da a una mercancía o producto y es una variable estratégica de mercadotecnia. En general, el precio que una compañía carga a un producto se determina mediante tres consideraciones:
- i) Las características competitivas de la industria.
 - ii) Las características de los clientes.
 - iii) Las propias metas, estrategias y estructura de costos.

Por ejemplo se pueden establecer precios siguiendo los del líder que por lo general, cubren satisfactoriamente del nivel de costos aportando un margen de ganancias, además normalmente no siempre se debe atacar al líder con una estrategia de precios bajos pues en algunas ocasiones un precio bajo se traduce para el cliente en una menor calidad.

- 3) LA PROMOCIÓN Y LA PUBLICIDAD.- La promoción de ventas comprende lo siguiente:
- i) El consumidor, se promociona el producto con muestras gratis, cupones, reembolsos de dinero, rebajas de precio, premios, concursos, demostraciones, etc.
 - ii) Los comerciantes o distribuidores, mediante descuentos por compras, artículos sin cargo, descuentos, publicidad cooperativa, concursos de ventas entre distribuidores, etc.
 - iii) Los vendedores, por bonificaciones, concursos de ventas, etc.

La publicidad, por otro lado, tiene como objetivo dar a conocer a los clientes reales o potenciales la existencia y disponibilidad del bien o servicio que la empresa genera.

- 4) LOS CANALES DE DISTRIBUCIÓN.- Es el intermediario de la posesión del bien entre el fabricante y el consumidor, normalmente reduce el número de operaciones que debe realizar el departamento de ventas de una empresa, además la actividad de intercambio y su capital estará destinado netamente a la transferencia del bien, mientras que el capital del fabricante a la actividad productiva. Para la elección de un canal de distribución se consideran los siguientes puntos:
- i) De mercado, se define si el producto es un bien industrial o de consumo y posteriormente se establece el número de clientes potenciales, la distribución geográfica de los mismos y el tamaño de los pedidos.
 - ii) Del producto, se establece si es perecedero o no, el valor unitario.
 - iii) La tecnología del producto, para determinar si el distribuidor será un especialista en la materia o no.

2.3.3.1. La oferta en el mercado de los medicamentos

En la sección anterior se dio un amplio panorama de la composición del mercado, por lo que en esta sección me enfocaré exclusivamente al producto, precio, los canales de distribución, la promoción y la publicidad.

1. El producto ⁽²⁰⁾

Los productos o medicamentos se clasifican en diferentes categorías terapéuticas (cardiovasculares, respiratorios, dermatológicos, etc.) según la acción farmacológica que posee su principio activo.

Los productos farmacéuticos se desarrollan y diseñan conforme las políticas internas. Una vez diseñado el producto desde el punto de vista farmacéutico, deben hacerse una serie de consideraciones al mismo, tales como el nombre (se han estudiado las relaciones que se establecen entre los nombres de los medicamentos y la imágenes que se forma el paciente, por ejemplo, la terminación "cina" se asocia con antibióticos), la presentación que se le dará (por ejemplo, un inyectable se aprecia como un medicamento más potente que una forma oral, pero también debe considerarse la comodidad del paciente y la posibilidad de administrar el medicamento en determinada forma), el color del producto y del envase (los psicólogos han estudiado ampliamente la relación que existe en la mente con los colores del medicamento y su eficacia).

2. El precio

Al fijar los precios, generalmente se hace con objetivos específicos, y están sujetos a cambios conforme varía la estrategia en respuesta a las condiciones del mercado. Entre los objetivos empresariales posibles al fijar precios (por supuesto considerando el costo) están: a) Las utilidades, b) la participación en el mercado y c) siguiendo al líder. ⁽²¹⁾

Asimismo los mayoristas por lo general añaden un 18.5% para llegar al precio de la farmacia. Si la farmacia compra los productos directamente del fabricante el precio pagado será aproximadamente del 28% al 35% sobre el costo del fabricante. El precio al público es generalmente un 21.5% sobre el precio a la farmacia. ⁽²²⁾

Las grandes empresas de productos farmacéuticos normalmente no usan los precios de los medicamentos como medio principal para competir entre si. Dada la concentración de la industria farmacéutica por mercados o categorías terapéuticas, la competencia frecuentemente toma la forma de diferenciación de los productos y elevados gastos de promoción y publicidad; sin embargo se pretende que si sea un factor de competencia entre los medicamentos genéricos y los de marca, los productos farmacéuticos de marca se venden al público a precios sensiblemente más elevados que los correspondientes a los productos genéricos.

Por otra parte, poco a poco se han decentralizado los precios de los medicamentos, la política de liberación de los precios de los medicamentos se dio a raíz del TLC, es decir, la posibilidad a la apertura económica y competitiva ante nuevos mercados, en este caso con Estados Unidos y Canadá; sin embargo los precios estadounidenses y canadienses de

(20) *idem.*
 (21) *idem.*
 (22) IMS, Octubre 1997.

productos de receta tienden a ser los más altos del mundo, en tanto que los precios en muchos países del Tercer Mundo son relativamente bajos.

De los factores principales que hacen la diferenciación de precios de productos farmacéuticos en distintos países se puede mencionar el tamaño de los mercados, problemas de tipo de cambio, diferentes escalas de salarios o ingresos *per capita*, impuestos, barreras comerciales, costos de materias primas, el costo de vida, asignación de costos de investigación, reglamentos gubernamentales y observancia de patentes.

El precio promedio de los medicamentos en Estados Unidos correspondió a 14.7 dólares en 1992, mientras que en Canadá alcanzó el valor de 11.7 dólares y en México sólo 2.4 dólares para productos del mercado privado del mismo año.

En lo que respecta a los medicamentos genéricos, el precio promedio de ellos vendidos al Sector Salud en México es cerca del 45% inferior que el costo promedio de los medicamentos genéricos en Estados Unidos, y 38% con lo que respecta a Canadá.

El sector farmacéutico es caracterizado por la diferenciación de precios en los medicamentos, estudios recientes han analizado el impacto que tienen la diferenciación de precios, las grandes empresas obtienen rentas monopólicas fijando el precio del medicamento en el mercado. La creación de comercios paralelos tiende a eliminar o reducir diferenciación de precios o discriminación de ellos en un mismo producto a través de las distintas economías o mercados con el fin de que las empresas se hagan más competitivas y eliminar el poder de mercado y monopolios.

Por otro lado, en México para 1996 el precio de las medicinas subió en promedio general el 30%, mientras que el Índice General de Precios al Productor (IGPP) tuvo una tasa de crecimiento en los últimos años del 21%. En una tasa comparativa con el IGPP de las medicinas ha sido superior en un 8%, esta situación a provocado pérdidas en las farmacias y el cierre de muchas de éstas. Asimismo dicho comportamiento se puede deber a que el precio de las materias primas utilizadas en la fabricación de los medicamentos también ha tenido incrementos superiores del 13% en comparación con el IGPP. Las tablas de la 16 a la 18 indican algunas comparaciones en por ciento de los índices de precios al consumidor y productor.

Tabla 18. Comparación de variaciones en por ciento de los precios al consumidor de los productos farmacéuticos con los sectores de producción en general base 1994 = 100

CONCEPTO	NOV 97 OCT 97	NOV 96 OCT 96	NOV 97 DIC 96	NOV 96 DIC 95	NOV 97 NOV 96	NOV 96 NOV 95	ENE-NOV-97 ENE-NOV-96
Sector económico primario ¹	0.53	1.96	8.04	25.60	9.86	30.45	18.09
Sector económico secundario ²	1.08	1.58	14.38	26.11	17.33	30.63	21.24
Sector económico terciario ³	1.28	1.35	14.94	20.56	19.85	23.90	21.55
Productos farmacéuticos	1.29	1.68	24.43	31.90	28.38	36.41	33.33

¹ Agricultura, ganadería y pesca, ² Industrias manufactureras alcohol, medicamentos, papel, etc. ³ Electricidad, transporte, comunicación, salud, diversiones.
Fuente: Banco Mexicano, Índice Nacional de Precios, noviembre 1997.

Tabla 19. Comparación de variaciones en por ciento de los precios al consumidor según el objeto del gasto. Base 1994 = 100

CONCEPTO	NOV 97 OCT 97	NOV 96 OCT 96	NOV 97 DIC 96	NOV 96 DIC 95	NOV 97 NOV 96	NOV 96 NOV 95	ENE-NOV-97 ENE-NOV-96
En general	1.12	1.52	14.12	23.74	17.77	27.77	21.12
Salud y cuidado personal	0.90	0.77	16.15	22.30	18.41	25.54	20.50

Fuente: Banco Mexicano, Índice Nacional de Precios, noviembre 1997

Tabla 20. Comparación de variaciones en por ciento de los precios al productor con servicios. Base 1994 = 100

CONCEPTO	NOV 97 OCT 97	NOV 96 OCT 96	NOV 97 DIC 96	NOV 96 DIC 95	NOV 97 NOV 96	NOV 96 NOV 95	ENE-NOV-97 ENE-NOV-96
<i>En general</i>	1.43	1.34	12.88	22.86	16.40	27.04	19.54
<i>Sector económico primario¹*</i>	-0.21	0.58	-0.81	26.83	1.54	35.72	9.62
<i>Sector económico secundario²*</i>	1.64	1.62	12.51	21.15	15.74	25.99	17.93
<i>Sector económico terciario³*</i>	1.53	1.64	14.87	23.28	19.08	26.64	21.88
Productos medicinales*	1.29	1.88	18.33	31.32	21.88	32.92	28.60
<i>Antibióticos*</i>	0.65	1.76	16.67	29.28	19.59	29.70	25.38
<i>Analgésicos*</i>	1.81	1.73	15.99	34.77	20.14	35.69	27.75
<i>Gastrointestinales*</i>	1.13	6.94	16.05	41.41	17.55	42.97	37.61
<i>Anticonceptivos y hormonales*</i>	1.87	0.09	18.71	27.61	21.90	28.53	26.38
<i>Nutricionales*</i>	1.17	2.90	26.81	33.69	32.97	36.66	38.61
<i>Cardiovasculares*</i>	0.31	0.00	14.52	26.00	16.09	28.61	20.25
<i>Expectorantes y descongestivos*</i>	0.81	2.67	25.93	37.58	30.96	38.73	42.04
<i>Antigripales*</i>	2.35	0.70	19.49	33.42	25.49	34.61	30.02
<i>Veterinarios*</i>	0.00	0.00	4.85	10.33	10.69	29.07	13.26
<i>Otros medicamentos*</i>	2.12	1.74	18.73	31.23	21.90	32.23	25.16
Materias primas** medicamentos	0.67	0.66	8.28	14.09	9.28	20.15	11.81
Materias primas con servicios*** medicamentos	0.99	0.92	9.09	15.13	1072	20.66	13.00

* *Todo lo que está en cursiva se refiere a la Producción neto.* El valor de producción de todos los bienes del sector excluyendo de esa producción aquella que se utiliza como materia prima por las industrias que pertenecen a ese sector. ¹ Agricultura, ganadería, pesca, y minería. ² Industrias manufactureras alcohol, medicamentos, papel, etc. ³ Electricidad, transporte, comunicación, salud, diversiones. ⁴ Incluye a la industria farmacéutica.

** Materias primas consumidas en esta rama.

*** Materias primas consumidas con servicios en esta rama.

Fuente: Banco Mexicano, Índice Nacional de Precios, noviembre 1997

De las tablas anteriores podemos deducir: 1) Existió un dramático aumento de los precios entre 1995 y 1996, para 1996 y 1997 el aumento no fue tan dramático, 2) en el área de los medicamentos aumentaron más los precios en proporción al consumidor que al productor, excepto en algunos casos específicos como para los gastrointestinales y nutricionales, la proporción en aumento de precios de medicamentos al consumidor con respecto a los sectores primario, secundario y terciario en general fue mucho mayor, lo cual se explica porque estos aumentos también fueron en proporción mayor para el productor; sin embargo si se observa según el objeto del gasto, fue mayor en general que en cuidado de la salud e higiene, debido a que contempla además de medicamentos, gastos en médicos, dentistas, etc.

En lo que se refiere a los medicamentos genéricos intercambiables con respecto a los productos líderes, el precio de los primeros es mucho menor, esto se debe a diferentes aspectos, a groso modo los precios de fábrica de los medicamentos se deben a la producción en un 33%, a la investigación, desarrollo, información médica y ventas al 34% y el restante 33% se debe a los costos de administración, impuestos y beneficios. Por lo que si se utilizan materias primas de igual precio tanto en el producto genérico como en el innovador, los costos de producción se pueden reducir en el material de empaque aproximadamente en un 10%, los costos de investigación, desarrollo, información médica y de distribución o ventas (publicidad y promoción) cerca del 30% pues recordemos que son productos en los cuales ya ha expirado la patente y no se requieren de todo esto, lo que da un total del 40% de ahorro, esta disminución de precios puede tener un fuerte impacto en el mercado farmacéutico que produce medicamentos de marca, disminuyendo sus ventas si se supone que los pacientes prefieran los productos farmacéuticos más económicos; sin embargo no todos los sectores de la población prefieren estos medicamentos, hay quienes relacionan el costo del medicamento con la calidad y en algunos otros casos los consumidores prefieren el medicamento que han usado tradicionalmente siendo estos en su mayoría medicamentos que han permanecido en el mercado durante mucho tiempo y que generalmente son los medicamentos innovadores, lo cual puede favorecer a las industrias de productos líderes. ⁽²³⁾

3. Publicidad y promoción ⁽²⁴⁾

Para promocionar y dar publicidad existen múltiples fórmulas, me enfocaré a las estrategias cuando es un medicamento o una marca nueva, pues abarca la mayoría de estos aspectos.

La estrategia más simple es redactar un texto publicitario, pasarlo a revisión de la autoridad sanitaria para recibir la aprobación correspondiente y buscar una revisión de especialidades médicas que pueden publicar el texto.

También puede escribirse el texto y buscar un lema publicitario apropiado que, en pocas palabras deje la impresión deseada en el lector, obteniendo este lema es posible recurrir a una agencia publicitaria que permita diseñar una estrategia completa que incluya:

(21) Recopilado de: Pedroza, Celina. MEDICAMENTOS GENÉRICOS SOLUCIÓN EFICIENTE Y SEGURA.

(24) Recopilado de: Becerra E., Cuautemoc. MERCADOTÉCNIA FARMACÉUTICA. 1991.

- ◆ Folletos
- ◆ Inserciones en revistas: Enfocadas a médicos, farmacéuticos o al paciente.
- ◆ Realización de conferencias dictadas por especialistas en la materia y a las cuales se les puede invitar a asistir a médicos líderes en la opinión en sus respectivas áreas o especialidades.
- ◆ Información suficiente destinada a los representantes de la empresa en la que se muestre un estudio del medicamento, de los equivalentes que puedan existir en la competencia y de las posibles ventajas que presenta este medicamento.
- ◆ Respaldos en una serie de trabajos científicos.
- ◆ Publicidad en radio y televisión, enfocada básicamente al consumidor o paciente.

Estas estrategias estarían acompañadas de la distribución de muestras médicas, lo que permite al médico llevar al terreno de la práctica la información que se le esta proporcionando.

Cuando se introduce un medicamento al mercado, o simplemente cuando se desea promocionar y dar publicidad, se realizan en general las siguientes actividades:

- ◆ Definir las características del producto. ¹
 - ◆ Redactar textos publicitarios (apoyados en investigaciones).
 - ◆ Analizar los productos competidores.
 - ◆ Definir los medios publicitarios que se desean utilizar.
 - ◆ Definir los medios promocionales que se desean utilizar.
 - ◆ Redactar información particular para los representantes.
 - ◆ Realizar una asamblea o curso para representantes.
 - ◆ Preparar un congreso o simposio en el cual se presenta el medicamento a los médicos *.
 - ◆ Realizar el congreso o simposio y redactar la memoria *.
 - ◆ Llevar a cabo campañas publicitarias y promocionales con los visitadores médicos repartiendo literatura y muestras.
 - ◆ Antes de iniciar el proceso, comenzar la distribución en un tiempo razonable.
- * Para los medicamentos que van a salir al mercado.

4. *Canales de distribución* ⁽²⁵⁾

El precio de un producto farmacéutico se constituye de varios factores, entre ellos está:

- ◆ Costo primo, que se integra con el costo de las materias, materiales y mano de obra.
- ◆ Costo de fabricación, que comprende el costo primo y los gastos indirectos de fabricación.
- ◆ Costo total, que comprende el costo de fabricación y los gastos de operación.
- ◆ Precio de venta de laboratorio, que se determina con el costo total más la utilidad del fabricante.

(25) *Idem.*

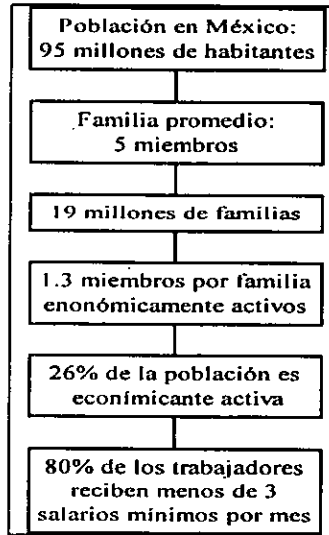
- ◆ Precio máximo al público, el cual se obtiene agregando al precio de venta del laboratorio los márgenes de comercialización del distribuidor y del detallista.

La utilidad que generalmente es mayor del precio del medicamento, es la que corresponde a los canales de distribución o intermediarios y no a la industria farmacéutica como se podría pensar en un principio.

2.3.3.2. La demanda en el mercado de los medicamentos

La situación económica en nuestro país se encuentra para 1996, de la siguiente manera:

Fig. 3: Situación económica del país para 1996



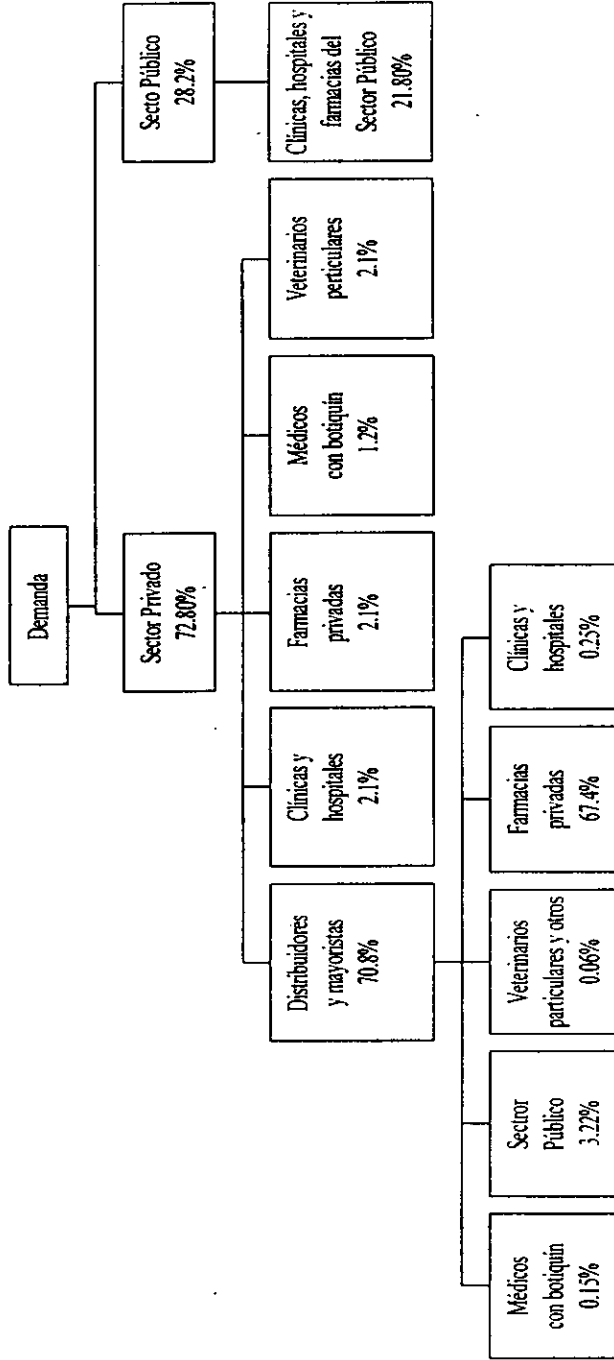
Fuente: AFM, 1996

En general los consumidores finales o pacientes adquieren los productos farmacéuticos en las farmacias o a través de instituciones públicas de salud. Existen más de 18 mil farmacias privadas en México, las cuales venden con o sin receta. La composición de la demanda total de los productos farmacéuticos es de 17% de productos que no necesitan receta y el resto de productos, es decir, el 83% sí necesitan receta (productos éticos).

La demanda de productos especializados no es lo suficientemente grande para que las empresas inviertan en ellos; por lo que su demanda se satisface con importaciones directamente por los laboratorios como producto terminado y sufre mínimas transformaciones al interior (empaquete y/o compactación).

La demanda, se integra básicamente según la figura 5.

Fig. 4: DEMANDA



Fuente : Serfin Macro Asesoría Económica, 1994

Existe una alta correlación entre el incremento de la demanda de fármacos y el crecimiento de la población, debido a que los niños son uno de los principales consumidores de los productos farmacéuticos. Otro factor de vital importancia en la determinación de la cantidad demandada de los medicamentos es el climatológico, ya que en las temporadas de verano e invierno son típicamente las de mayor demanda y las de mayores niveles de producción debido a que los cambios climatológicos provocan mayores enfermedades gastrointestinales y respiratorias.

Por la importancia de los productos farmacéuticos en la conservación de la salud, puede considerarse que la demanda es prácticamente inelástica, debido a que disminuciones en el ingreso real casi no debería afectar el consumo de los medicamentos; sin embargo incrementos en el ingreso afectan de manera positiva a la demanda y viceversa, por ello puede concluirse que cambios en la distribución del ingreso o incrementos en el ingreso real de la población afecta de manera positiva la demanda total de los medicamentos.

Por otra parte, la demanda de farmoquímicos, derivada de los medicamentos, ha tenido en los últimos años tendencias a la baja por el proceso de apertura comercial del sector. Estos productos en la actualidad pueden importarse a precios competitivos con la posibilidad de disminuir los costos de producción para los fabricantes de los productos farmacéuticos.

Los grupos terapéuticos de mayor demanda en México, durante 1996 son:

Tabla 21. Clases terapéuticas con más ventas en México en 1996

Clases	Ventas en millones de dólares
1. Analgésicos no narcóticos ^{1/2}	176
2. Penicilina de amplio espectro ¹	131
3. Antiinflamatorios no esteroides ^{1/2}	126
4. Antibióticos ¹	84
5. Antiulcerosos	81
6. Alimentos infantiles ²	66
7. Penicilina mediano y reducido espectro ¹	53
8. Polivitamínicos ²	52
9. Macrólidos (antibióticos derivados de la penicilina) ¹	49
10. Expectorantes	47

¹ Medicamentos éticos (tienen que ser prescritos por un médico, ² Populares (de automedicación).

Fuente: Interdata, 1997

2.3.4. Los medicamentos genéricos intercambiables y el arma de la calidad en la guerra mercadotécnica ⁽²⁶⁾

Hablar de calidad en los diferentes productos significa que estos cumplen satisfactoriamente con sus funciones y generalmente los consumidores perciben su calidad.

En el ámbito farmacéutico la calidad de los medicamentos es un factor indispensable durante su desarrollo, producción y dispensación pues son elaborados para ayudar a mantener al organismo sano, lo que implican que cumple una función social muy importante y una gran responsabilidad.

Se logra que un medicamento sea de buena calidad si cumple adecuadamente con su efecto terapéutico con el mínimo de reacciones adversas; una vez que se ha encontrado un P. A. con estas características, es necesario desarrollar una o más formas farmacéuticas para que sea suministrado al mercado, sin que otra industria farmacéutica lo pueda elaborar mientras dura la protección intelectual llamada patente y que en México es de 20 años. Una vez vencida esta patente cualquier industria puede elaborar el producto y competir en el mercado; sin embargo dos formas farmacéuticas iguales con el mismo P. A. de diferente empresa muchas veces no se comportan de igual forma dentro del organismo, debido a que se utilizan diferentes excipientes y a los procesos de fabricación, lo que da lugar a que halla una auténtica guerra mercadotécnica, tomando como base la calidad de los medicamentos.

La calidad de los productos se ha convertido en un concepto muy importante dentro de las estrategias mercadotécnicas, así al mejorar la calidad se generan ventajas competitivas además gran parte del énfasis de la calidad del producto ha tenido su origen en los propios consumidores, que pueden estar dispuestos a pagar más por productos mejor elaborados. La calidad de los medicamentos sean genéricos o no, desde el punto de vista del consumidor es más difícil de percibir que en otros productos; por ejemplo, se puede considerar el diseño de un automóvil mejor o peor que otro o saber si se descompone con más frecuencia una marca determinada; en el caso de chocolates se puede percibir si uno es más amargo que otro, pero en los medicamentos no.

Es difícil saber si un producto farmacéutico llevó un adecuado proceso de fabricación por ejemplo si contiene pirógenos un inyectable o si se absorbe una proporción adecuada de un medicamento en forma sólida e incluso a veces el efecto terapéutico es difícil de percibir, tal es el caso de los antihipertensivos y es hasta que sucede algo irremediable cuando se perciben los efectos no deseados, lo que da como resultado que el laboratorio que lo fabricó siente un mal precedente, y hasta en estos casos es difícil deslindar responsabilidades si no se esta seguro de si se siguió el tratamiento en forma

(26) Recopilado y adaptado de: Schmaars, Steven P. ESTRATEGIAS DE MARKETING. 1994.

adecuada; por lo que generalmente los médicos, pacientes y consumidores en general perciben un medicamento de mejor calidad con base al prestigio del laboratorio, a los estudios de expertos (como la Secretaría de Salud) o incluso a su precio.

Por otra parte las ventajas competitivas son fáciles de proponer, pero difíciles de mantener. Los competidores pueden copiar la mayoría de las ventajas competitivas como la ingeniería en innovaciones de procesos de fabricación o reducir los precios para igualar los niveles de los competidores; sin embargo las ventajas de la calidad son más difíciles de copiar a corto plazo, la percepción de la calidad de un producto toma mucho tiempo para consolidarse e implica un fuerte contenido psicológico. Los competidores que históricamente han ofrecido a los consumidores productos de baja calidad afrontan una situación muy difícil, incluso cuando aumentan el nivel de calidad pues la percepción negativa de los consumidores permanece, por lo que perder un cliente es fácil, pero muy difícil recuperarlo.

Además de todas las ventajas que proporciona fabricar un producto de calidad y que el cliente lo perciba, esta el de no enfrentar una demanda legal por haber elaborado productos malos, defectuosos o peligrosos pues la empresa tiene que pagar grandes cantidades de dinero por esto.

Así mantener la calidad del producto y el prestigio de la marca es una tarea ardua y costosa, tal es el caso de los medicamentos líderes en el mercado, al lanzarse los MGI la Secretaría de Salud debe garantizar que estos productos cumplan con los requisitos mínimos de calidad establecidos así como la misma eficacia y seguridad terapéutica; actualmente a este respecto se han impulsado diversos comerciales en los medios de comunicación masivos como son la radio y la televisión con el fin de promover a los MGI, debido a que uno de los aspectos por lo cual el precio de los MGI es menor es al ahorro en publicidad y promoción, estos comerciales pueden influir psicológicamente a los consumidores para que elijan estos productos, pero no se les debe considerar informativos pues utilizan conceptos muy simples que pueden dar lugar a confusión, tal es el caso de la aventurada frase de decir que únicamente es importante la sustancia activa en el proceso de curación, pues como es sabido los excipientes juegan un papel muy importante en la biodisponibilidad y por lo tanto en la eficacia terapéutica de los medicamentos.

A continuación se presentan algunos aspectos importantes de la calidad del producto en el mercado según SCHNAARS, enfocándolo a la industria farmacéutica.

I. Elementos de la calidad del producto

Un producto de calidad debe cumplir adecuadamente sus funciones, lo que puede implicar diversos puntos de vista y elementos de calidad que se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 22. Puntos de vista y elementos de calidad del producto

Puntos de vista sobre la calidad de los productos	Elementos de la calidad desde estos puntos de vista
1.- Productos que funcionen	a) Fiabilidad b) Durabilidad c) Conformidad con las especificaciones
2.- Excelencia en el diseño	a) Funcionalidad, desempeño (<i>performance</i>) b) Características externas del producto c) Capacidad para prestar un servicio d) Aspectos estéticos
3.- Más alto nivel de la satisfacción de las necesidades.	a) Calidad percibida b) Satisfacción a largo plazo
4.- El más alto nivel de excelencia posible	

1.- Productos que funcionen: Orientación a la producción

Desde este punto de vista los productos de calidad son los que tienen menos defectos y duran más que los productos de los competidores. Por ejemplo menos tabletas quebradas.

a) *Fiabilidad*

Le da seguimiento a las reelaboraciones (hasta que punto es necesario reelaborar los productos debido a que fueron rechazados en el proceso de producción) y a la tasa de desperdicios (pérdidas ocasionadas por productos defectuosos, como es el caso de encontrar numerosas colonias en jarabes). Desde el punto de vista del consumidor será el número de desperfectos después de comprar el producto, por ejemplo en formas farmacéuticas de cápsula de gelatina dura encontrar algunas abiertas.

b) *Durabilidad*

Esto es el tiempo de vida del producto; en el caso de los medicamentos será la fecha de caducidad, que se determina por parámetros como la estabilidad del producto y que establece la Secretaría de Salud.

c) *Conformidad con las especificaciones*

Los estándares bajos son más fáciles de cumplir, pero generan un más bajo nivel de calidad así como los estándares más altos son más difíciles de cumplir, pero aseguran un más alto nivel de calidad, por ejemplo ser más estrictos que las especificaciones que se muestran en la Farmacopea.

2.- Excelencia en el diseño: El concepto del producto

Un producto puede ser "mejor" de tres formas distintas: (1) Puede ser más funcionable, (2) Tener mejor estilo, (3) Ofrecer un más alto nivel de servicio. Por ejemplo una estrategia de productos *premuim* combina una excelente calidad, altos precios, distribución a través de los canales de más calidad y una moderada inversión en publicidad. Un medicamento *premuim* puede ser un medicamento innovador en cuanto a Principio Activo o forma farmacéutica.

a) *Funcionalidad o desempeño*

Un diseño excelente implica un más alto nivel de funcionalidad o desempeño (*performance*). Los productos y servicios se diferencian en función de cuan bien realizan la tarea para la que fueron diseñados. Es decir un medicamento de misma forma farmacéutica y principio activo puede absorberse más que otro que solo se diferencie en marca por lo que tendría mejor funcionalidad, pero si es intercambiable (ya sea bioequivalente o mismo perfil de disolución según lo que marque la ley) su funcionalidad es igual.

b) *Características externas de los productos*

Los consumidores tienden a juzgar la calidad en función de las características externas adicionales que poseen los productos, tal es el caso de medicamentos con un empaque más "bonito", con respecto a los medicamentos genéricos que han comprobado su intercambiabilidad será necesario hacer hincapié al consumidor que el empaque es solo una mera presentación.

c) *Servicio superior*

Un mejor servicio es parte integral de la calidad de cualquier producto; por lo que no basta con tratar de mejorar a la competencia, se debe mejorar uno mismo.

d) *Aspectos estéticos*

También el estilo afecta la evaluación que se hace de la calidad de un producto, dado que además debe cumplir con otros aspectos de la calidad 1° El estilo puede diferenciar a un producto por su facilidad de uso, por ejemplo de medicamentos más fáciles de manipular, abrir, guardar, etc. 2° El estilo se puede utilizar para juzgar la calidad de los productos, una combinación de colores adecuada en los medicamentos será mejor aceptada psicológicamente por el consumidor. 3° Se puede utilizar el estilo para lograr que el proceso de producción sea más fácil, quizá dos formas farmacéuticas diferentes den un resultado terapéutico semejante (por ejemplo efervescentes en tabletas o en polvo) pero sea más sencillo producir una que otra.

3.- Más alto nivel de la satisfacción de las necesidades: El concepto de marketing

De acuerdo con el concepto de marketing, se define un producto de alta calidad como aquel que mejor satisface las necesidades de los consumidores, así son los consumidores quienes deciden qué producto tiene el más alto nivel de calidad, este punto de vista está basado en percepciones y no en hechos.

a) Calidad percibida

La calidad percibida se origina en las experiencias que tienen los consumidores antes, durante y después de la venta.

Generalmente los consumidores tienen una opinión formada sobre la calidad de un producto antes de comprarlo debido a la marca, la imagen de la empresa, basándose en experiencias anteriores con productos similares, tal es el caso de los analgésicos en los que si se percibe su efecto terapéutico, en la comunicación "boca a boca" con parientes, amigos y vecinos y en la evaluación que hacen los expertos, entre los cuales se encuentran la Secretaría de Salud, la PROFECO, etcétera.

La opinión también se forma durante el proceso de venta, durante la dispensación de los medicamentos se puede elegir alguno con base a la opinión de la persona que los expende.

La experiencia post - venta también influye en la percepción de la calidad, con base a criterios objetivos como fiabilidad, rapidez del servicio y ausencia de "sorpresas" desagradables y criterios subjetivos como reacción de los parientes, amigos o vecinos y disonancias post - compra.

b) Satisfacción a largo plazo

El logro de un nivel superior de satisfacción de las necesidades contempla un ámbito de acción muy amplio, que representa la satisfacción a largo plazo de los consumidores por medio de productos de más alta calidad.

4.- El más alto nivel de excelencia posible: El concepto del valor del producto

Los consumidores compran "excelencia" solo si consideran que la misma tiene un "buen valor"; a los productos *premium* se les puede fijar precios más altos en el mercado, pero si se elevan excesivamente los precios de esos productos se destruye su "valor". Un aumento moderado en el precio, junto con un incremento en la calidad del producto genera los más altos niveles de rentabilidad. Si se considera que los medicamentos genéricos intercambiables tienen la misma calidad que los innovador a menor precio, tendrán un "valor" mayor, no obstante si sacrifican algo de calidad (desde luego que no sacrifiquen el efecto terapéutico) para dar un precio más bajo el "valor" será igual al del innovador.

II. La mezcla de la calidad: La necesidad de perspectivas múltiples

La calidad total de un producto consiste en una combinación de todos los elementos de la calidad mencionados como son: (1) Excelencia en el diseño (funcionalidad o *performance*), (2) fiabilidad y durabilidad, y (3) valor del producto. Logrando la satisfacción a largo plazo del consumidor.

Con frecuencia, un más alto nivel de calidad en un elemento implica un más alto nivel en otros elementos. Por ejemplo un servicio y estilo superiores usualmente afectan a la calidad percibida ó el diseño del producto puede reforzar la fiabilidad, se estima que un

80 % de los errores en la calidad se deben al diseño del producto (por ejemplo un principio activo hidrolizable no se puede agregar a un jarabe) y el 20 % al bajo nivel de eficiencia de la mano de obra.

Sin embargo, no todos los elementos se refuerzan entre sí. Algunas acciones de marketing pueden servir para disminuir los elementos de la mezcla de calidad, es frecuente que un aumento en la variedad de productos tienda a aumentar el número de fallos en la producción, por ejemplo incluir el mismo principio activo en diferentes formas farmacéuticas.

Sobre la mezcla de la mezcla de la calidad se pueden señalar cinco consideraciones importantes:

1.- Calidad relativa y calidad absoluta: La calidad se puede medir tanto en términos absolutos como relativos. La calidad absoluta se mide en función de los puntos de referencia que se han establecido sin tomar en cuenta a los competidores, tal es el caso de parámetros establecido en la Farmacopea y Legislación correspondiente. La medición relativa considera la calidad de los productos de los competidores y mide el ascendente nivel de calidad en el mercado. Caer por debajo en la calidad relativa significa que se posee una desventaja competitiva.

2.- Mediciones objetivas y mediciones subjetivas: Las mediciones objetivas se centran en elementos que son más cuantitativos, tales como fiabilidad, durabilidad y conformidad con los estándares. Los aspectos más ambiguos de la calidad exigen mediciones más subjetivas, es un fenómeno cualitativo.

3.- Diferencia entre categorías de productos: La mezcla de la calidad puede variar en forma importante en los diferentes productos farmacéuticos, incluso en medicamentos intercambiables.

4.- Cambios en los elementos evaluados: La mezcla de la calidad puede variar con el paso del tiempo.

5.- Visión de consenso y visión personalizada de la calidad: En algunos casos, los consumidores están de acuerdo respecto a cuáles son los productos de más alta calidad (los productos que tienen, en sí mismos, un mayor nivel de excelencia). En otros casos, los consumidores podrían tener una visión más personalizada de la calidad.

III. Estrategias de la mezcla de la calidad

Las estrategias de la mezcla de la calidad se centran en dos aspectos diferentes, la primera estrategia intercambia precio y calidad. La empresa incrementa el nivel global de la calidad de sus productos a cambio de precios más altos. En la segunda estrategia el énfasis se centra en diferentes elementos de la mezcla de la calidad.

1.- Incremento del nivel global de la calidad

Se incrementa el nivel global de la calidad del producto incrementando el nivel de los elementos de la calidad, la más alta calidad con el precio más alto o un nivel aceptable de calidad a cambio de precios más bajos, esto es cada empresa le ofrece a los consumidores el mismo "valor", como se ejemplificó más arriba con los medicamentos genéricos, simplemente, los consumidores intercambian precio por calidad.

Reducir los precios y mantener constantes los niveles de calidad no implica diferenciación, deseándose que los consumidores perciban que el producto permanece igual, solo que es más barato.

Por otro lado, se cree ampliamente que un mayor nivel de calidad implica mayores costos, pero existen tres razones obvias por las que el nivel de calidad no podría implicar costos más altos:

Primero: Los productos de más calidad implican un descenso en la tasa de errores y menos desperdicios. Así la calidad no debería depender tanto de altas inversiones de capital para mejorar la productividad, sino centrarse en bajos costos, por ejemplo en capacitación del personal.

Segundo: Un nivel más alto de calidad es fuente de beneficios distintivos de marketing.

Tercero: La calidad conduce a más altos precios.

Esto es, la calidad implica más altos costos, pero también es causa de muchas fuentes de ahorro que compensan los costos añadidos. Los beneficios que recibe una empresa como resultado de una más alta calidad son mayores que los costos en que debe incurrir para lograrla.

2.- Segmentos de la calidad

Existe la estrategia basada en "nichos de calidad", que implica que diferentes empresas puedan optar por ofrecer diferentes mezclas de la calidad, seleccionando pocas dimensiones de la calidad y centrarse en ellas, en vez de tratar de ser número uno en todas las categorías, esto se centra en un enfoque estratégico que evita la competencia frontal por ejemplo los productores de medicamentos genéricos intercambiables se pueden centrar en el precio y los productores de medicamentos innovadores en aspectos estéticos, sin comprometer el efecto terapéutico del medicamento.

IV. Requisitos para el perfeccionamiento de la calidad

- 1) Una estrategia de calidad del producto no se establece con rapidez, pero a largo plazo compensa absolutamente los esfuerzos realizados.

- 2) Una estrategia de calidad debe tener el apoyo activo de los empleados de más bajo nivel jerárquico o sea las personas que en la práctica elaboran el producto.
- 3) Invertir en el personal es mejor que invertir en robots y es menos costoso, reduciendo los costos y mejorando la producción.
- 4) Un diseño superior puede mejorar la fiabilidad y mejorar el estilo del producto.
- 5) La eficacia final de una estrategia de perfeccionamiento o sea la calidad se mide en función de si la empresa suministra a los consumidores más "valor" en sus productos.
- 6) Una estrategia de perfeccionamiento de calidad da lugar a interrelacionar el área de investigación y desarrollo y el área de marketing. La importancia que tiene el diseño del producto y la satisfacción a largo plazo de los consumidores necesitan de esa comunicación.
- 7) La satisfacción a largo plazo de los consumidores constituye una tarea más importante que la de mejorar la calidad.

V. Conclusiones sobre la calidad del producto

- 1) *La calidad es una estrategia a largo plazo.*
- 2) *La calidad es una estrategia individual:* No todas las empresas pueden vender el producto de más alta calidad, en muchos mercados, es necesario correr más de prisa, sólo para mantenerse en el mismo lugar, no obstante es posible ofrecer diferentes mezclas de la calidad.
- 3) *La calidad no limita la participación en el mercado:* Las estrategias de marketing de los productos exclusivos, los "mejor del mercado", los *premium*, sólo se centran en una perspectiva de la calidad del producto y con esta definición tan restringida de la calidad del producto se puede decir que la calidad sí podría limitar la participación de mercado. Sin embargo otra definición más amplia implica un mayor nivel de fiabilidad, durabilidad, funcionalidad, servicios, etcétera, dando como resultado que se puede lograr una mayor demanda entre los consumidores y se logra mayor participación en el mercado.
- 4) *Beneficio de marketing de la calidad del producto:* Los consumidores tienden a ser más leales a sus marcas, repitiendo su compra lo que significa más altos márgenes de beneficio, avances en la participación de mercado y una inmunidad parcial a las guerras de precios esto es mayor rentabilidad.
- 5) Finalmente así como el incremento de la calidad del producto puede generar estupendos resultados, de igual forma la reducción de la calidad para ahorrar dinero conduce al desastre.

A continuación se muestra un análisis de mercado, que se realizó mediante encuestas en diferentes sectores de la población, con el fin de complementar la sección del ámbito mercadotécnico y así saber con mayor precisión la información y aceptación que se tiene de los medicamentos genéricos. El modelo de las encuestas se encuentra en el anexo 2; algunas de las preguntas planteadas son únicamente como apoyo para ubicar tiempo y/o espacio, por lo que se incluyen exclusivamente aquellas que cumplen con el objetivo planteado.

En la primera parte se hace referencia a "EMPRESARIOS", esto es a empleados de la industria farmacéutica; la muestra que se obtuvo fue entrevistando a profesionales que ocupaban puestos diversos en las industrias farmacéuticas, por ser el tamaño de muestra aproximadamente de treinta personas, no considero que los datos arrojados con respecto a la proporción de industrias que comercializan medicamentos para el Sector Salud e Iniciativa Privada sean representativos de todo el mercado; sin embargo es necesario incluirlos para entender mejor las respuestas dadas a las preguntas del cuestionario.

En lo que se refiere a las demás entrevistas el tamaño de la muestra fue de treinta con excepción de los consumidores que fue de cincuenta, el estudio se realizó en el área del Distrito Federal y zona metropolitana.

El orden en que se encuentran colocados los diferentes núcleos de la población involucrada no son una mera casualidad, en primer término se encuentran los empresarios pues son a los que posiblemente afectará más rápido y de manera directa la comercialización de estos productos, después están las farmacias dado que son las que directamente distribuyen los productos farmacéuticos, a continuación se coloca a los médicos debido a que son los que recetan e informan al paciente respecto al tema, de forma inmediata se incluyen a los consumidores y finalmente a los profesores y estudiantes, que tienen una doble función como consumidores y como los informadores en el sector educativo.

En la última sección se muestran cuadros de resumen en los que se procura incorporar explícita o implícitamente la mayoría de las preguntas realizadas en común a los diferentes sectores de la población. Asimismo se realiza un somero análisis estadístico con el fin de observar la relación entre las diferentes variables.

3.1. EMPRESARIOS

Se entrevistaron a los trabajadores de la industria farmacéutica, que tienen en su formación académica un perfil profesional químico - farmacéutico, pues son los que deben tener conocimientos del tema en todos los ámbitos (legislativo, tecnológico y mercadotécnico.)

Tabla 1

PREGUNTA	6.- ¿Su empresa comercializa productos para el Sector Salud o para la Iniciativa Privada?			
RESPUESTA	Sector Salud	Iniciativa Privada	Ambos	Total
POR CIENTO	16.67	33.33	50	100

Tabla 2

PREGUNTA	6.1.- ¿En qué porcentaje?						
RESPUESTA	Sector Salud (SS) (100%)	Iniciativa Privada (IP) (100%)	SS (90%) IP (10%)	SS (30%) IP (70%)	SS (20%) IP (80%)	SS (3%) IP (97%)	Total
POR CIENTO	16.67	33.33	8.33	8.33	16.67	16.67	100

Tabla 3

PREGUNTA	7.- ¿Conoce a que se le denomina Medicamento Genérico Intercambiable (MGI) ?		
RESPUESTA	SI	NO	TOTAL
POR CIENTO	83	17	100

Tabla 4

PREGUNTA	8.- ¿Comercializa Medicamentos Genéricos Intercambiables?			
RESPUESTA	SI	NO	Solo medicamentos genéricos de marca	TOTAL
POR CIENTO	50	41.67	8.33	100

Tabla 5

PREGUNTA	8.1.- ¿Le interesa el mercado de los medicamentos genéricos intercambiables?			
RESPUESTA	SI	NO	Muy poco	TOTAL
POR CIENTO	67	25	8	100

Tabla 6

PREGUNTA	9.- ¿Considera que en México se puede lograr una comercialización racional y adecuada de los Medicamentos Genéricos Intercambiables?		
RESPUESTA	SI	NO	TOTAL
POR CIENTO	66.67	33.33	100

Tabla 7

PREGUNTA	8.2.- ¿Por qué le interesa estar en el mercado de los medicamentos genéricos intercambiables?					
RESPUESTA	Por las facilidades que ha dado la SSA ¹	Mejorar las condiciones financieras de la empresa y crear fuentes de trabajo	Para ampliar el mercado de ventas	Porque se obtienen más utilidades vendiendo MGI ² que al SS ³	No le interesa el mercado	TOTAL
POR CIENTO	16.67	8.33	25	16.67	8.33	100

¹ SSA = Secretaría de Salud, ² MGI = Medicamento(s) Intercambiable(s), ³ SS = Sector salud

Tabla 8

PREGUNTA	8.3.- ¿Qué estrategias de mercado aplica o aplicaría para la comercialización de los Medicamentos Genéricos Intercambiables?						
RESPUESTA	No le interesa el mercado	Propaganda en general	Propaganda a médicos por un bloque de productos dándose a conocer el laboratorio	Énfasis en la calidad y/o efectividad terapéutica y bioequivalencia	Poca publicidad y énfasis en precio	Énfasis en la calidad y el mejor precio	TOTAL
POR CIENTO	25	16.67	8.33	25	8.33	16.67	100

Tabla 9

PREGUNTA	8.4.- ¿Qué tipo de pruebas realizan para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos?			
RESPUESTA	Pruebas de control de calidad comunes	Pruebas de control de calidad comunes, incluyendo disolución	Pruebas de control de calidad, disolución y si se requiere de bioequivalencia	TOTAL
POR CIENTO	25	25	50	100

Tabla 10

PREGUNTA		9.1.- ¿Cuál es la razón de su respuesta a la pregunta "9"?							
RESPUESTA	Falta información al consumidor ¹	Falta información al consumidor, existe la automedicación y no hay profesionistas farmacéuticos en las farmacias ¹	Diversos intereses económicos mezclados y falta de preparación en los médicos ¹	Solo en caso de fusiones de empresas farmacéuticas ²	Solo a largo plazo ²	Si hay más información para el consumidor y médicos ²	Los MGJ ³ también tienen control y/o menor costo ²	Es más fácil comercializar por el nombre del P.A. ⁴	TOTAL
POR CIENTO	16.67	8.33	8.33	8.33	8.33	16.67	16.67	16.67	100

¹No = 33.33%; ²SI = 66.67%; ³ MGI = Medicamento(s) Genérico(s) Intercambiable(s); ⁴ P.A. = Principio Activo

Tabla 11

PREGUNTA		10.- ¿Qué sabe acerca de medicamentos genéricos intercambiables a nivel mundial?	
RESPUESTA	El tema se desconoce	Se aplica en Europa y/o Estados Unidos con mucho éxito	En otros países se manejan más racionalmente los medicamentos y por lo tanto los medicamentos genéricos intercambiables
POR CIENTO	50	25	16.67
			8.33
			100

Tabla 12

PREGUNTA		11.- ¿Cuál es su punto de vista personal de los medicamentos genéricos intercambiables?				
RESPUESTA	No respondió	Es difícil llevar a cabo este programa	Su éxito podrá ser a largo plazo pues para lograrlo falta información y algunos problemas que resolver	La calidad de los medicamentos genéricos será buena pero no excelente	Es una buena medida sobre todo para las personas de escasos recursos pero se deben manejar con responsabilidad	TOTAL
POR CIENTO	16.67	8.33	16.67	8.33	50	100

3.2. FARMACIAS

Los dependientes de las farmacias son los que tienen trato directo con el público, por lo cual a éstos fue a los que se entrevistó.

Tabla 1

PREGUNTA	3.- ¿Cuál es el nivel de estudios del responsable de la farmacia?						
RESPUESTA	No hay	Bachillerato ó Técnico	Químico	Q.F.B.	Médico Cirujano	Contador	TOTAL
TAMANO DE LA FARMACIA							
CANTIDAD	%	%	%	%	%	%	%
Pequeña	13.3	6.7	0	6.7	3.3	0	30
Mediana	-	6.7	6.7	6.7	-	3.3	23
Grande	-	3.3	23.3	20	-	0	47
TOTAL	13.3	16.7	30	33.4	3.3	3.3	100

Tabla 2

PREGUNTA	4.- ¿Qué criterios sigue para recomendar un medicamento?				
RESPUESTA	Según los síntomas de la enfermedad	Según los síntomas de la enfermedad y a los medicamentos ya conocidos	Los medicamentos más económicos	No recomienda	TOTAL
TAMANO DE LA FARMACIA					
CANTIDAD	%	%	%	%	%
Pequeña	16.7	6.7	-	6.7	30
Mediana	16.7	-	3.3	3.3	23
Grande	23.3	6.7	13.3	3.3	47
TOTAL	56.7	13.4	16.6	13.3	100

Tabla 3

PREGUNTA	5.- ¿Considera importante el precio del medicamento al venderlo?				
RESPUESTA	SI	NO	A veces	Depende del producto	TOTAL
TAMANO DE LA FARMACIA					
CANTIDAD	%	%	%	%	%
Pequeña	27	-	3.3	-	30
Mediana	20	3	-	-	23
Grande	40	-	3.3	3.3	47
TOTAL	87	3	7	3.3	100

Tabla 4

PREGUNTA	6.- ¿Ha oído hablar de los medicamentos genéricos?				
RESPUESTA	SI	NO	A veces	TOTAL	
TAMANO DE LA FARMACIA					
CANTIDAD	%	%	%	%	
Pequeña	23	3.33	3.3	30	
Mediana	20	3.33	-	23	
Grande	47	-	-	47	
TOTAL	90	6.7	3.3	100	

Tabla 5

PREGUNTA	7.- ¿Qué es un medicamento genérico?							
RESPUESTA	Son medicamentos equivalentes, que no se manejan por marca sino por su sal o P.A. ¹	Nombre de la sal o P.A. ¹ del medicamento y más barato	Medicamento popular	Mismo P.A. ¹ diferente marca	Medicamentos de diferente marca y similares al innovador	Medicamentos del IMSS ² ISSSTE ³ , etc.	No sabe	TOTAL
TAMANO DE LA FARMACIA								
CANTIDAD	%	%	%	%	%	%	%	%
Pequeña	16.7	-	-	3.3	-	-	10	30
Mediana	6.7	3.3	-	3.3	-	3.3	6.7	23
Grande	26.7	10	3.3	3.3	3.3	-	-	47
TOTAL	50.1	13.3	3.3	10	3.3	3.3	16.7	100

¹ P.A. = Principio Activo, ² IMSS = Instituto Mexicano del Seguro Social,

³ ISSSTE = Instituto de Seguridad y Servicio Social para los Trabajadores del Estado.

Tabla 6

PREGUNTA	8.- ¿Vende medicamentos genéricos?		
RESPUESTA	SI	NO	TOTAL
TAMANO DE LA FARMACIA			
CANTIDAD	%	%	%
Pequeña	7	23	30
Mediana	7	16	23
Grande	3	44	47
TOTAL	17	83	100

Tabla 7

PREGUNTA	8.2.- Si la respuesta es "no" ¿Aceptaría venderlos?			
RESPUESTA	SI	NO	Ya los vende	TOTAL
TAMANO DE LA FARMACIA				
CANTIDAD	%	%	%	%
Pequeña	16.6	6.7	6.7	30
Mediana	6.7	10	6.7	23
Grande	23.3	20	3.3	47
TOTAL	46.6	36.7	16.7	100

Tabla 8

PREGUNTA	8.2.1.- ¿Cuál es la razón a la respuesta anterior?						SI = 46.6 %
RESPUESTA	Ya los vende	No dieron la razón	Porque son más económicos	Son más económicos y aumentan la utilidad	Una opción más para el cliente	Solo si son de laboratorios prestigiosos	Solo si se comercializan bien
TAMANO DE LA FARMACIA							
CANTIDAD	%	%	%	%	%	%	%
Pequeña	6.7	3.3	6.7	3.3	-	3.3	-
Mediana	6.7	-	-	3.3	-	-	3.3
Grande	3.3	3.3	6.7	-	3.3	-	10
TOTAL	16.7	6.66	13.4	6.66	3.3	3.3	13.3

Tabla 9

PREGUNTA	8.2.1.- ¿Cuál es la razón a la respuesta anterior? NO = 36.7 %				
RESPUESTA	No dieron la razón	Porque los distribuye el sector salud	La gente no los acepta y son de baja calidad	No es el fin de la empresa	Son como medicamentos piratas y muy baratos
TAMANO DE LA FARMACIA					
CANTIDAD	%	%	%	%	%
Pequeña	-	3.33	3.33	-	-
Mediana	-	-	3.33	3.33	3.33
Grande	3.33	-	3.33	13.33	-
TOTAL	3.33	3.33	10	16.66	3.33

Tabla 10

PREGUNTA	9.- ¿Si fueran más baratos los medicamentos genéricos que los de marca los vendería?		
RESPUESTA	SI	NO	TOTAL
TAMANO DE LA FARMACIA			
CANTIDAD	%	%	%
Pequeña	23	7	30
Mediana	20	3	23
Grande	27	20	47
TOTAL	70 (El 17% ya los vende)	30	100

3.3. MÉDICOS

Los médicos entrevistados laboran en el sector público, en el sector privado o en ambos.

Tabla 1

PREGUNTA	1.- ¿Esta enterado de las nuevas disposiciones de la Secretaría de Salud, para prescribir una receta?		
RESPUESTA	SI	NO	TOTAL
GRADO ACADÉMICO			
CANTIDAD	%	%	%
Médicos sin especialidad	37	-	37
Médicos con especialidad	53	10	63
TOTAL	90	10	100

Tabla 2

PREGUNTA	3.- ¿Qué datos coloca en una receta y en que orden? (Con respecto al nombre comercial y al genérico del medicamento)				
RESPUESTA	Nombre genérico	Nombre comercial	Nombre genérico y nombre comercial	Nombre comercial y nombre genérico	TOTAL
GRADO ACADÉMICO					
CANTIDAD	%	%	%	%	%
Médicos sin especialidad	10	10	13.3	3	37
Médicos con especialidad	-	33	13.3	17	63
TOTAL	10	43	27	20	100

Tabla 3

PREGUNTA	4.- ¿En sus prescripciones tiene preferencia por alguna marca comercial?			
RESPUESTA	SI	NO	Depende del producto	TOTAL
GRADO ACADÉMICO				
CANTIDAD	%	%	%	%
Médicos sin especialidad	10	10	17	37
Médicos con especialidad	23	13	27	63
TOTAL	33	23	44	100

Tabla 4

PREGUNTA	5.- ¿Recomienda al paciente que compre un medicamento equivalente en la farmacia si no hay el que usted le prescribió?			
RESPUESTA	SI	NO	Depende del producto	TOTAL
GRADO ACADÉMICO				
CANTIDAD	%	%	%	%
Médicos sin especialidad	10	20	7	37
Médicos con especialidad	27	23	13	63
TOTAL	37	43	20	100

Tabla 5

PREGUNTA RESPUESTA GRADO ACADÉMICO	2.- Si la respuesta a la pregunta "1" es "Si", ¿Qué comentarios tiene al respecto?										
	No esta enterado	No tiene comentarios	Es positivo tener un solo criterio al prescribir	Es positivo usar el nombre genérico al prescribir y beneficia la economía	La calidad del medicamento varia según el laboratorio	No esta de acuerdo pues farmacéuticos y consumidores no respetan indica- ciones médicas	No esta de acuerdo: Hay laboratorios que son de baja calidad	No esta de acuerdo: No hay libertad al prescribir	No esta de acuerdo: Encargados de farmacia no manejan el nom- bre del fármaco	Recetar nombre genérico se cree que son medica- mentos de Sector Salud y que son de baja calidad	Total
CANTIDAD	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Médicos sin especialidad	-	6.7	6.7	6.7	3.3	6.7	6.7	-	-	-	37
Médicos con especialidad	10	3.3	6.7	13.3	-	-	20	3.3	3.3	3.3	63
TOTAL	10	10	13.4	20	3.3	6.7	26.7	3.3	3.3	3.3	100

Tabla 6

PREGUNTA RESPUESTA GRADO ACADÉMICO	4.1.- Si tiene preferencia por alguna marca comercial, ¿Qué criterios sigue para prescribirla?							
	No tiene preferencia normalmente	Que sean medicamentos de alta calidad y segura eficacia	Buen control de calidad, medicina original, así como presentación y padecimiento	En base a experiencias anteriores	Receta solo de laboratorios reconocidos (pues son mejores)	En base a comentarios del paciente (esencialmente do- lor y efectividad)	Que haya en farmacias y costo (Buena calidad)	TOTAL
CANTIDAD	%	%	%	%	%	%	%	%
Médicos sin especialidad	4	3	10	10	10	-	-	37
Médicos con especialidad	16	10	-	10	17	3	7	63
TOTAL	20	13	10	20	27	3	7	100

Tabla 7

PREGUNTA	6.- ¿Ha oído hablar de los medicamentos genéricos?			
RESPUESTA	SI	NO	Algunas veces	TOTAL
GRADO ACADÉMICO				
CANTIDAD	%	%	%	%
Médicos sin especialidad	33.3	-	3.3	37
Médicos con especialidad	60	3.3	-	63
TOTAL	93.3	3.3	3.3	100

Tabla 8

PREGUNTA	7.- ¿Qué es para usted un medicamento genérico?			
RESPUESTA	Es la sustancia activa o sal del medicamento sin marca comercial	Misma sal o Principio Activo pero diferente marca comercial	No respondió	TOTAL
GRADO ACADÉMICO				
CANTIDAD	%	%	%	%
Médicos sin especialidad	23.3	10	3.3	37
Médicos con especialidad	56.7	3.3	3.3	63
TOTAL	80	13	7	100

Tabla 9

PREGUNTA	8.- ¿Qué es para usted un medicamento genérico intercambiable?				
RESPUESTA	No conoce el concepto	Medicamentos bioequivalentes	Medicamentos que pueden ser sustituidos por otros (o medicamentos equivalentes)	Medicamentos con el mismo Principio Activo y dosificación	TOTAL
GRADO ACADÉMICO					
CANTIDAD	%	%	%	%	%
Médicos sin especialidad	24	3	7	3	37
Médicos con especialidad	33	-	10	20	63
TOTAL	57	3	17	23	100

Tabla 10

PREGUNTA	9.- ¿En sus recetas incluye el nombre genérico del medicamento y el nombre comercial?			
RESPUESTA	SI	NO	Algunas veces	TOTAL
GRADO ACADÉMICO				
CANTIDAD	%	%	%	%
Médicos sin especialidad	17	13	7	37
Médicos con especialidad	30	20	13	63
TOTAL	47	33	20	100

Tabla 11

PREGUNTA	9.1.- Si es así, ¿Hace usted alguna diferencia en su redacción, si se trata de un medicamento genérico o no?			
RESPUESTA	No incluye los dos nombres	NO	SI	TOTAL
GRADO ACADÉMICO	%	%	%	%
CANTIDAD	13	7	17	37
Médicos sin especialidad	20	30	13	63
Médicos con especialidad	33	37	30	100

Tabla 12

PREGUNTA	9.1.1.- Si realiza alguna diferencia, mencione cual.				
RESPUESTA	No incluye los dos nombres o no hace diferencia	Hace hincapié en el nombre genérico	Hace hincapié en el nombre comercial	Pone las siglas GI	TOTAL
GRADO ACADÉMICO	%	%	%	%	%
CANTIDAD	20	10	-	7	37
Médicos sin especialidad	50	-	13	-	63
Médicos con especialidad	70	10	13	7	100

Tabla 13

PREGUNTA	10.- ¿Esta de acuerdo con las iniciativas para lanzar al mercado los medicamentos genéricos?		
RESPUESTA	SI	NO	TOTAL
GRADO ACADÉMICO	%	%	%
CANTIDAD	27	10	37
Médicos sin especialidad	30	33	63
Médicos con especialidad	57	43	100

Tabla 14

10.1.- ¿Por qué esta A FAVOR del lanzamiento al mercado de los genéricos?						
PREGUNTA	RESPUESTA					TOTAL
GRADO ACADÉMICO	Porque el paciente tiene más opciones (evita monopolios)	Por su menor costo (si es de calidad)	Solo si se tiene un buen control de calidad	Se unificarían criterios al prescribir	Si, aunque hay posibilidades que los pacientes no lo acepten	
CANTIDAD	%	%	%	%	%	%
Médicos sin especialidad	10	10	7	-	-	27
Médicos con especialidad	7	13	3.3	3.3	3.3	30
TOTAL	17	23	10.3	3.3	3.3	57

Tabla 15

10.2.- ¿Por qué esta EN CONTRA del lanzamiento al mercado de los genéricos?					
PREGUNTA	RESPUESTA				TOTAL
GRADO ACADÉMICO	Se presta a que haya más automedicación	Porque la calidad de los genéricos es menor (mala)	Por falta de preparación del personal de las farmacias	Causa confusión en las personas	
CANTIDAD	%	%	%	%	%
Médicos sin especialidad	7	3	-	-	10
Médicos con especialidad	-	23	7	3	33
TOTAL	7	26	7	3	43

Tabla 16

11.- ¿Ha detectado problemas en pacientes que consuman algún medicamento "equivalente" al que prescribió usted?			
PREGUNTA	RESPUESTA		TOTAL
GRADO ACADÉMICO	SI	NO	
CANTIDAD	%	%	%
Médicos sin especialidad	17	20	37
Médicos con especialidad	43	20	63
TOTAL	60	40	100

3.4. CONSUMIDORES

Este sector entrevistado se conformó de las personas que iban a adquirir medicamentos a las farmacias u hospitales.

Tabla 1

PREGUNTA	1.- Si usted se enferma:			
RESPUESTAS	Compra los medicamentos aunque sean caros	Compra los medicamentos solo cuando es una enfermedad grave	No los puede comprar	TOTAL
SALARIO				
CANTIDAD	%	%	%	%
< 1000	8	4	-	12
1000 y 1999	16	16	2	34
2000 y 2999	12	-	-	12
3000 y 3999	-	6	-	6
4000 y 4999	6	-	-	6
5000 y 5999	2	4	-	6
6000 y 6999	2	6	-	8
7000 y 7999	4	2	-	6
8000 y 8999	2	2	-	4
9000 y 9999	-	-	-	0
10000 y 10999	-	2	-	2
11000 >	4	-	-	4
TOTAL	56	42	2	100

Tabla 2

PREGUNTA	2.- ¿Cuándo no va al médico y compra un medicamento, cómo lo elige?				
RESPUESTAS	En base a su precio	En base a su publicidad o marca comercial	En base a la recomendación de alguna persona	No-se automédica	TOTAL
SALARIO					
CANTIDAD	%	%	%	%	%
< 1000	2	8	2	-	12
1000 y 1999	8	8	10	8	34
2000 y 2999	6	-	2	4	12
3000 y 3999	-	2	4	-	6
4000 y 4999	-	2	-	4	6
5000 y 5999	2	2	-	2	6
6000 y 6999	4	4	-	-	8
7000 y 7999	2	-	-	4	6
8000 y 8999	-	2	-	2	4
9000 y 9999	-	-	-	-	0
10000 y 10999	-	-	2	-	2
11000 >	-	2	2	-	4
TOTAL	24	30	22	24	100

Tabla 3

PREGUNTA	3.- Si acude al médico y no hay en la farmacia el medicamento que se recetó pero hay algún medicamento equivalente ¿Lo compraría?				
RESPUESTAS	SI	NO	Depende de la enfermedad	Solo si el médico lo recomienda	TOTAL
SALARIO					
CANTIDAD	%	%	%	%	%
< 1000	8	2	2	-	12
1000 y 1999	20	10	2	2	34
2000 y 2999	8	4	-	-	12
3000 y 3999	6	-	-	-	6
4000 y 4999	2	4	-	-	6
5000 y 5999	6	-	-	-	6
6000 y 6999	6	2	-	-	8
7000 y 7999	6	-	-	-	6
8000 y 8999	-	4	-	-	4
9000 y 9999	-	-	-	-	0
10000 y 10999	-	2	-	-	2
11000 >	4	-	-	-	4
TOTAL	66	28	4	2	100

Tabla 4

PREGUNTA	4.- ¿Ha oído hablar de los medicamentos genéricos?			
RESPUESTAS	SI	NO	Algunas veces	TOTAL
SALARIO				
CANTIDAD	%	%	%	%
< 1000	2	10	-	12
1000 y 1999	6	28	-	34
2000 y 2999	4	8	-	12
3000 y 3999	2	4	-	6
4000 y 4999	2	4	-	6
5000 y 5999	2	4	-	6
6000 y 6999	6	2	-	8
7000 y 7999	4	2	-	6
8000 y 8999	-	4	-	4
9000 y 9999	-	-	-	0
10000 y 10999	-	-	2	2
11000 >	-	4	-	4
TOTAL	28	70	2	100

Tabla 5

PREGUNTA	5.- ¿Qué es un medicamento genérico?				
RESPUESTAS	Misma fórmula diferente marca comercial	Medicamento sin marca comercial	Es la sal o P.A. ¹ del medicamento	No lo sabe	TOTAL
SALARIO					
CANTIDAD	%	%	%	%	%
< 1000	-	2	-	10	12
1000 y 1999	2	-	2	30	34
2000 y 2999	2	-	-	10	12
3000 y 3999	-	2	-	4	6
4000 y 4999	2	-	-	4	6
5000 y 5999	2	-	-	4	6
6000 y 6999	-	2	4	2	8
7000 y 7999	2	2	-	2	6
8000 y 8999	-	-	-	4	4
9000 y 9999	-	-	-	-	0
10000 y 10999	-	2	-	-	2
11000 >	-	-	-	4	4
TOTAL	10	10	6	74	100

¹ P.A. = Principio Activo

Tabla 6

PREGUNTA	6.- ¿Compraría un medicamento genérico en lugar de un medicamento con marca comercial?				
RESPUESTAS	SI	NO	Depende de la enfermedad	Si el médico lo recomienda	TOTAL
SALARIO					
CANTIDAD	%	%	%	%	%
< 1000	6	2	-	4	12
1000 y 1999	20	6	2	6	34
2000 y 2999	6	4	2	-	12
3000 y 3999	4	-	-	2	6
4000 y 4999	4	-	2	-	6
5000 y 5999	4	2	-	-	6
6000 y 6999	4	-	2	2	8
7000 y 7999	4	2	-	-	6
8000 y 8999	2	2	-	-	4
9000 y 9999	-	-	-	-	0
10000 y 10999	-	-	-	2	2
11000 >	4	-	-	-	4
TOTAL	58	18	8	16	100

Tabla 7

PREGUNTA	7.- ¿Si fuera más barato el medicamento genérico que el medicamento con marca comercial, lo compraría?				
RESPUESTAS	SI	NO	Depende de la enfermedad	Si el médico lo recomienda	TOTAL
SALARIO					
CANTIDAD	%	%	%	%	%
< 1000	4	-	6	2	12
1000 y 1999	22	6	-	6	34
2000 y 2999	6	2	4	-	12
3000 y 3999	6	-	-	-	6
4000 y 4999	4	-	2	-	6
5000 y 5999	4	2	-	-	6
6000 y 6999	6	-	-	2	8
7000 y 7999	4	2	-	-	6
8000 y 8999	2	-	-	2	4
9000 y 9999	-	-	-	-	0
10000 y 10999	-	-	-	2	2
11000 >	4	-	-	-	4
TOTAL	62	12	12	14	100

3.5. PROFESORES DE LA CARRERA QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO EN LA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

Se procuraron incluir profesores de todas las áreas de la carrera con el fin de tener una perspectiva más completa de su actualización.

Tabla 1

PREGUNTA	1.- ¿Cuándo en la farmacia no hay el medicamento que se le prescribió, compra algún equivalente?		
RESPUESTA	SI	NO	TOTAL
GRADO ACADÉMICO			
CANTIDAD	%	%	%
Licenciatura	60	10	70
Maestría	17	3	20
Doctorado	10	-	10
TOTAL	87	13	100

Tabla 2

PREGUNTA	1.1.- ¿Y si es más económico el medicamento equivalente que el que le prescribió el médico lo compraría?		
RESPUESTA	SI	NO	TOTAL
GRADO ACADÉMICO			
CANTIDAD	%	%	%
Licenciatura	53.3	16.7	70
Maestría	13.3	6.7	20
Doctorado	10	-	10
TOTAL	77	23	100

Tabla 3

PREGUNTA	2.- ¿Ha oído hablar de los medicamentos genéricos?		
RESPUESTA	SI	NO	TOTAL
GRADO ACADÉMICO			
CANTIDAD	%	%	%
Licenciatura	60	10	70
Maestría	13	7	20
Doctorado	10	-	10
TOTAL	83	17	100

Tabla 4

PREGUNTA	3.- ¿Qué es para usted un medicamento genérico? (Pregunta abierta)					
RESPUESTA	No sabe	Nombre de la sal o P.A. ¹ sin el nombre comercial	Mismo P.A. ¹ diferente marca	Medicamentos con patente vencida fabricado por diferentes laboratorios	Lo más común	TOTAL
GRADO ACADÉMICO						
CANTIDAD	%	%	%	%	%	%
Licenciatura	20	33.33	13.3	-	3.3	70
Maestría	3.3	13.33	-	3.33	-	20
Doctorado	-	6.7	-	3.33	-	10
TOTAL	23.3	53.4	13.3	6.7	3.3	100

¹ Principio Activo

Tabla 5

PREGUNTA	4.- ¿Ha oído hablar de la legislación que apoya la apertura del mercado de los medicamentos genéricos?		
RESPUESTA	SI	NO	TOTAL
GRADO ACADÉMICO			
CANTIDAD	%	%	%
Licenciatura	40	30	70
Maestría	17	3	20
Doctorado	10	-	10
TOTAL	67	33	100

Tabla 6

PREGUNTA	5.- ¿Considera importante que dos medicamentos comprueben experimentalmente que son intercambiables?			
RESPUESTA	SI	NO	Depende del medicamento	TOTAL
GRADO ACADÉMICO				
CANTIDAD	%	%	%	%
Licenciatura	67	-	3	70
Maestría	20	-	-	20
Doctorado	10	-	-	10
TOTAL	97	-	3	100

Tabla 7

PREGUNTA	7.- ¿Está usted de acuerdo con la implementación del mercado de medicamentos genéricos?			
RESPUESTA	SI	NO	No los conoce	TOTAL
GRADO ACADÉMICO				
CANTIDAD	%	%	%	%
Licenciatura	43	20	7	70
Maestría	20	-	-	20
Doctorado	10	-	-	10
TOTAL	73	20	7	100

Tabla 8

PREGUNTA	9.- ¿Consumiría algún medicamento genérico?			
RESPUESTA	SI	NO	Si el médico lo recomienda	TOTAL
GRADO ACADÉMICO				
CANTIDAD	%	%	%	%
Licenciatura	50	10	10	70
Maestría	20	-	-	20
Doctorado	10	-	-	10
TOTAL	80	10	10	100

Tabla 9

PREGUNTA RESPUESTA GRADO ACADÉMICO	4.1.- Si la respuesta a la pregunta "4" es "Si", ¿En donde?											
	No sabe (o no ha oído)	Ley General de Salud	Reglamento de Insumos para la Salud	Norma de bioequivalencia	Acuerdo y Catálogo de M.G.I.	Medios de comunicación colectivos	Congresos	Industria Farmacéutica	B y C	A y E	E y F	TOTAL
	(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	(F)	(G)					
CANTIDAD	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Licenciatura	33.3	-	-	6.7	20	-	3.3	3.3	3.3	-	-	70
Maestría	3.3	-	-	-	10	3.3	-	-	-	-	-	20
Doctorado	-	-	-	-	6.7	-	-	-	-	-	3.3	10
TOTAL	36.6	-	-	6.7	36.7	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	100

Tabla 10

PREGUNTA RESPUESTA GRADO ACADÉMICO	6.- Si la respuesta a la pregunta "5" es si, ¿Con qué pruebas?									
	Biodisponibilidad y bioequivalencia (A)	Pruebas de disolución (B)	Disolución y bioequivalencia (C)	Pruebas farmacocinéticas y (C)	Pruebas fisicoquímicas y (C)	Pruebas farmacocinéticas, fisicoquímicas y (A)	Pruebas fisicoquímicas	Pruebas para mostrar el efecto terapéutico	TOTAL	
	(A)	(B)	(C)	(C)	(C)	(A)				
CANTIDAD	%	%	%	%	%	%	%	%	%	
Licenciatura	43.3	-	6.7	3.3	6.7	10	-	-	70	
Maestría	10	-	3.3	-	-	3.3	3.3	-	19.9	
Doctorado	3.3	-	-	-	-	3.3	-	3.3	9.9	
TOTAL	56.6	-	10	3.3	6.7	16.6	3.3	3.3	99.8	

Tabla 11

8.- ¿Cuál es la razón de su respuesta a la pregunta "7"?
 1 Están a favor, 2 Están en contra.

PREGUNTA RESPUESTA	8.- ¿Cuál es la razón de su respuesta a la pregunta "7"? 1 Están a favor, 2 Están en contra.									
	No los conoce	Al disminuir los precios más personas tienen acceso a los medicamentos o solo se paga más por la marca y así se evita el monopolio ¹	Porque es el mismo P.A. ³ y diferente marca ¹	Se comprobaría la bioequivalencia de los medicamentos ¹	La competencia es buena ¹	Hay mucha competencia ²	Los consumidores no conocen la terminología ²	No hay una forma correcta de introducirlos ²	No se ha comprobado su bioequivalencia ²	TOTAL
CANTIDAD	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Licenciatura	7	33	3	7	-	7	3	3	3	70
Maestría	-	20	-	-	-	-	-	-	-	20
Doctorado	-	7	-	-	3	-	-	-	-	10
TOTAL	7	60	3	7	3	7	3	3	3	100

³ P.A. = Principio Activo

3.6. ESTUDIANTES DE LA CARRERA QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO EN LA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

Dado que los estudiantes que se enfrentarán a la presencia de los Medicamentos Genéricos Intercambiables, en el mercado, durante su vida profesional de forma inmediata, son los que se encuentran cursando los últimos semestres, fueros aquellos a los que se entrevistaron, de la orientación farmacia.

Tabla 1

PREGUNTA	1.- ¿Cuándo en la farmacia no hay el medicamento que se te prescribió compras algún medicamento equivalente?		
RESPUESTA	SI	NO	TOTAL
SEMESTRE QUE CURSA			
CANTIDAD	%	%	%
Sexto	7	3	10
Séptimo	27	10	37
Octavo	13	7	20
Noveno	23	10	33
TOTAL	70	30	100

Tabla 2

PREGUNTA	1.1.- ¿Y si es más económico el medicamento que el que te prescribió el médico, lo comprarías?		
RESPUESTA	SI	NO	TOTAL
SEMESTRE QUE CURSA			
CANTIDAD	%	%	%
Sexto	10	-	10
Séptimo	23.3	13.3	37
Octavo	16.7	3.3	20
Noveno	20	13.3	33
TOTAL	70	30	100

Tabla 3

PREGUNTA	2.- ¿Has oído hablar de los medicamentos genéricos?		
RESPUESTA	SI	NO	TOTAL
SEMESTRE QUE CURSA			
CANTIDAD	%	%	%
Sexto	7	3.3	10
Séptimo	33	3.3	37
Octavo	17	3.3	20
Noveno	33	-	33
TOTAL	90	10	100

Tabla 4

PREGUNTA	4.- ¿Has oído hablar de las normas para implementar la apertura del mercado de los medicamentos genéricos?		
RESPUESTA			
SEMESTRE QUE CURSA	SI	NO	TOTAL
CANTIDAD	%	%	%
Sexto	3	7	10
Séptimo	10	27	37
Octavo	3	17	20
Noveno	27	6	33
TOTAL	43	57	100

Tabla 5

PREGUNTA	5.- ¿Consumirías algún medicamento genérico?			
RESPUESTA			Si el médico lo recomienda	
SEMESTRE QUE CURSA	SI	NO		TOTAL
CANTIDAD	%	%	%	%
Sexto	3.3	3.3	3.3	10
Séptimo	26.7	-	10	37
Octavo	10	-	10	20
Noveno	23.3	-	10	33
TOTAL	63.3	3.3	33.3	100

Tabla 6

PREGUNTA SEMESTRE QUE CURSA	3.- ¿Qué es un medicamento genérico?									
	Medicamento con el mismo P.A. ¹ y diferente marca	Medicamento con el nombre del P.A. ¹ únicamente	Medicamentos del IMSS ² que solo tiene nombre P.A. ¹	Medicamento con el mismo P.A. ¹ y biodisponibilidad pero diferente marca	Medicamentos populares o que se les terminó la patente	Medicamento innovador con patente vigente (Respuesta Incorrecta)	No sabe	TOTAL		
CANTIDAD	%	%	%	%	%	%	%	%		
Sexto	6.7	-	-	-	-	-	3.3	10		
Séptimo	3.3	16.7	6.7	3.3	-	3.3	3.3	36.6		
Octavo	-	6.7	-	3.3	3.3	-	6.7	20		
Noveno	6.7	10	3.3	6.7	3.3	3.3	-	33.3		
TOTAL	16.7	33.4	10	13.3	6.6	6.6	13.3	99.9		

¹ P.A. = Principio Activo;² IMSS = Instituto Mexicano del Seguro Social

Tabla 7

PREGUNTA SEMESTRE QUE CURSA	4.1.- Si la respuesta a la pregunta "4" fue "SI", ¿En donde?										
	Ley General de Salud (A)	Reglamento de Insumos para la Salud (B)	Norma de bioequivalencia (C)	Acuerdo y Catálogo de medicamentos genéricos (D)	Clase de Legislación ^a (E)	Otras personas conocedoras del tema	A y B	A y D	A y E	No han oído	TOTAL
CANTIDAD	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Sexto	-	-	-	3.3	-	-	-	-	-	6.7	10
Séptimo	3.3	-	-	-	-	3.3	-	3.3	-	26.7	36.6
Octavo	-	-	-	3.3	-	-	-	-	-	16.7	20
Noveno	6.7	-	3.3	-	6.7	3.3	3.3	-	3.3	6.7	33.3
TOTAL	10	-	3.3	6.6	6.7	6.6	3.3	3.3	3.3	56.8	99.9

^a Clase de Legislación y Administración Farmacéutica.

3.7. RESUMEN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

CUADRO DE RESUMEN 1: CRITERIOS PARA ELEGIR UN MEDICAMENTO

CRITERIOS PARA ELEGIR UN MEDICAMENTO				
SECTORES DE LA POBLACIÓN	RESPUESTAS			
	Con base a experiencias anteriores	Con base a su precio	Con base en su marca comercial	Otro ⁴
CONSUMIDORES ¹	22	24	30	24
MÉDICOS ²	36	7	37	20
FARMACIAS ³	56.7	16.6	13.4	13.3

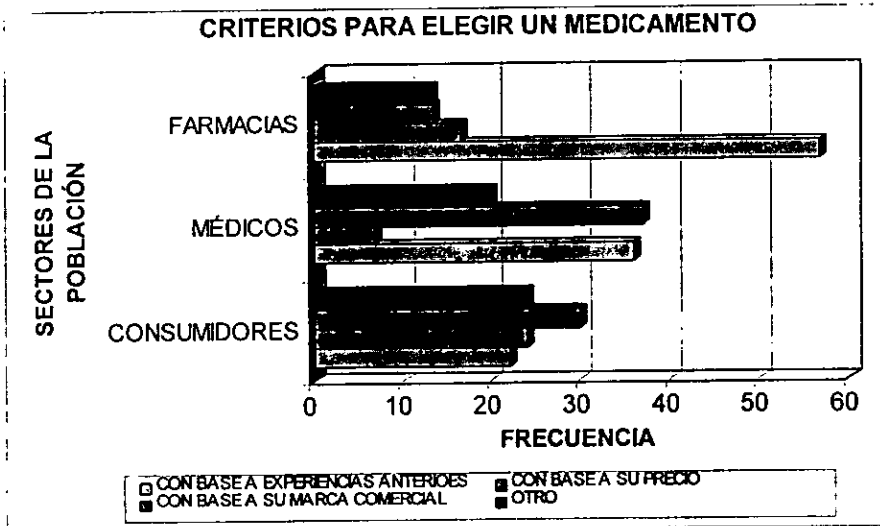
¹ ¿Cuándo no va al médico y compra un medicamento, cómo lo elige?

² Si tiene preferencia por alguna marca comercial, ¿Qué criterios sigue para recomendar un medicamento?

³ ¿Qué criterios sigue para recomendar un medicamento?

⁴ Se refiere a los consumidores, médicos y farmacias que respondieron que no se automedican, no tienen preferencias por alguna marca comercial o no recomiendan medicamentos respectivamente.

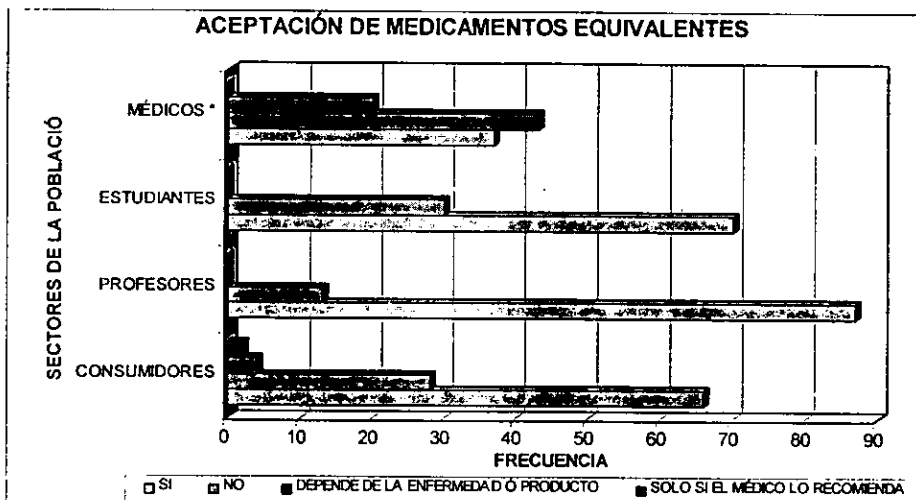
GRÁFICO 1



CUADRO DE RESUMEN 2: ACEPTACIÓN DE MEDICAMENTOS EQUIVALENTES

SI ACUDE AL MÉDICO Y NO HAY EN LA FARMACIA EL MEDICAMENTO QUE SE RECETÓ PERO HAY ALGÚN MEDICAMENTO EQUIVALENTE ¿LO COMPRA?				
RESPUESTAS				
SECTORES DE LA POBLACIÓN	SI	NO	DEPENDE DE LA ENFERMEDAD	SOLO SI EL MÉDICO LO RECOMIENDA
CONSUMIDORES	66 %	28 %	4 %	2 %
PROFESORES	87 %	13 %	0	0
ESTUDIANTES	70 %	30 %	0	0
¿RECOMIENDA AL PACIENTE QUE COMPRE UN MEDICAMENTO EQUIVALENTE EN LA FARMACIA SI NO HAY EL QUE USTED LE PRESCRIBIÓ?				
POBLACION	SI	NO	DEPENDE DEL PRODUCTO	
MÉDICOS*	37 %	43 %	20 %	

GRÁFICO 2

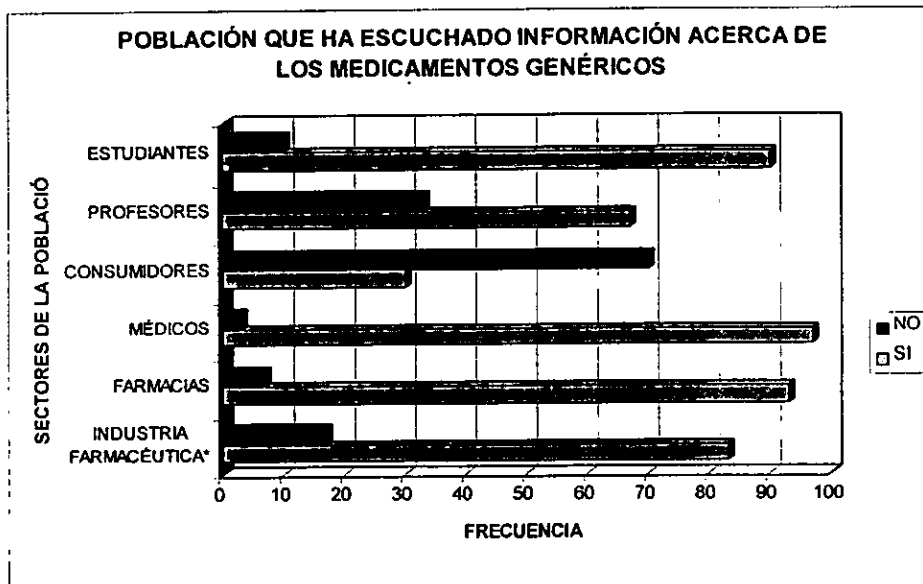


CUADRO DE RESUMEN 3: POBLACIÓN QUE HA ESCUCHADO INFORMACIÓN ACERCA DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS

¿HA OÍDO HABLAR ACERCA DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS?		
RESPUESTAS		
SECTORES DE LA POBLACIÓN	SI	NO
INDUSTRIA FARMACÉUTICA*	83 %	17%
FARMACIAS	93 %	7 %
MEDICOS	97 %	3 %
CONSUMIDORES	30 %	70 %
PROFESORES	67 %	33 %
ESTUDIANTES	90 %	10 %

* Para los empresarios la pregunta se formuló: ¿Conoce a que se le denomina Medicamento Genérico Intercambiable?

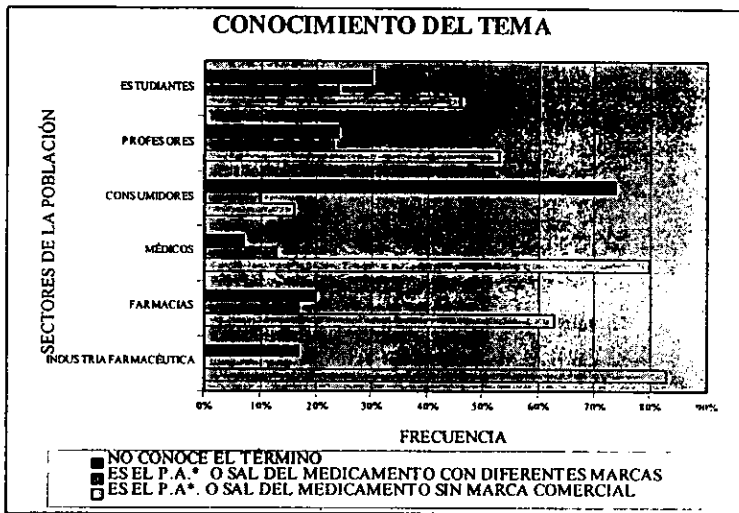
GRÁFICO 3



CUADRO DE RESUMEN 4: CONOCIMIENTO DEL TEMA

¿QUÉ ES UN MEDICAMENTO GENÉRICO?			
	RESPUESTAS		
SECTORES DE LA POBLACIÓN	ES EL P.A.* O SAL DEL MEDICAMENTO SIN MARCA COMERCIAL	ES EL P.A.* O SAL DEL MEDICAMENTO CON DIFERENTES MARCAS	NO CONOCE EL TÉRMINO
INDUSTRIA FARMACÉUTICA	83 %	TAMBIEN LO CONSIDERAN EN SU DEFINICIÓN	17 %
FARMACIAS	63 %	17 %	20 %
MEDICOS	80 %	13 %	7 %
CONSUMIDORES	16 %	10 %	74 %
PROFESORES	53 %	23 %	24 %
ESTUDIANTES	46 %	24 %	30 %

* P.A. = Principio Activo

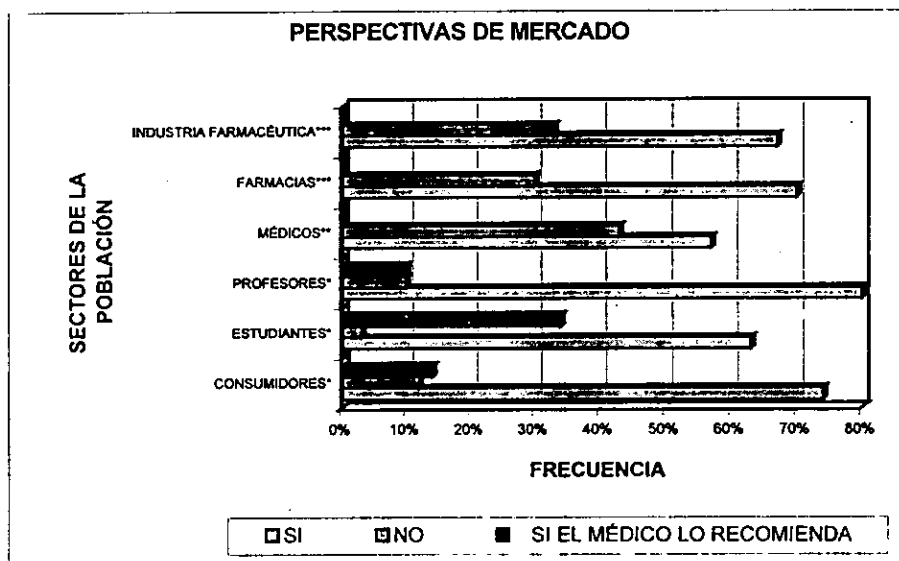
GRÁFICO 4

CUADRO DE RESUMEN 5: PERSPECTIVAS DE MERCADO

¿COMPRARÍA ALGUN MEDICAMENTO GENÉRICO?			
SECTORES DE LA POBLACIÓN	RESPUESTAS		
	SI	SI EL MÉDICO LO RECOMIENDA	NO
CONSUMIDORES* ¹	74 %	14 %	12 %
ESTUDIANTES*	63 %	34 %	3 %
PROFESORES*	80 %	10 %	10 %
¿ESTÁ DE ACUERDO CON LAS INICIATIVAS PARA LANZAR AL MERCADO LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS?			
POBLACION	RESPUESTAS		
	SI		NO
MÉDICOS**	57 %		43 %
¿LE INTERESA (VENDER) EL MERCADO DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS?			
POBLACION	RESPUESTAS		
	SI		NO
FARMACIAS*** ¹	70 % (17 % ya los venden)		30 %
INDUSTRIA FARMACÉUTICA***	67 %		33 %

⁽¹⁾ Se consideran las respuestas a la pregunta que indica que "si fueran más económicos", porque es un hecho que los medicamentos genéricos sean de menor precio.

GRÁFICO 5



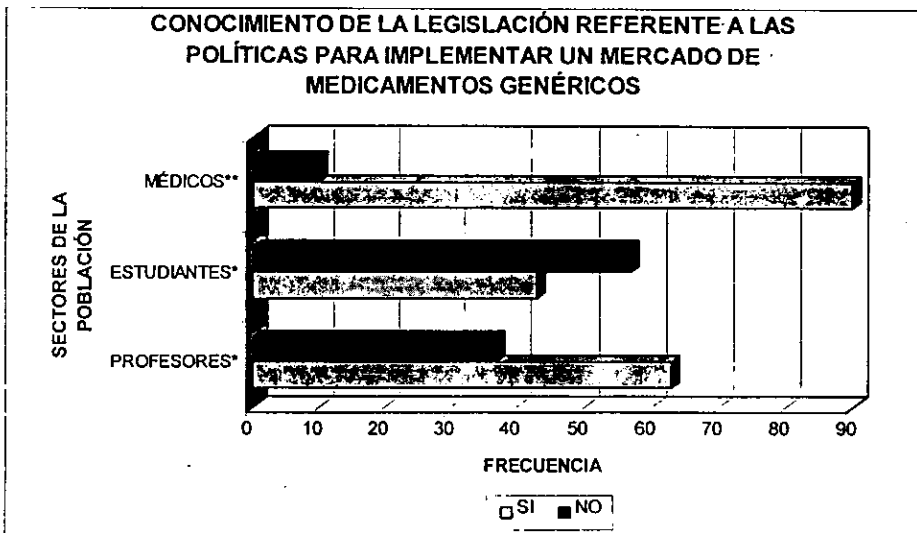
**CUADRO DE RESUMEN 6: CONOCIMIENTO DE LA LEGISLACIÓN
REFERENTE A LAS POLÍTICAS PARA IMPLEMENTAR UN MERCADO
DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS**

¿HA OÍDO HABLAR DE LA LEGISLACIÓN QUE APOYA LA APERTURA DEL MERCADO DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS?		
SECTORES DE LA POBLACION	RESPUESTAS	
	SI	NO ¹
PROFESORES*	63 %	37 %
ESTUDIANTES*	43 %	57 %
¿ESTA ENTERADO DE LAS NUEVAS DISPOSICIONES DE LA SECRETARIA DE SALUD PARA PRESCRIBIR UNA RECETA? ²		
POBLACION	SI	NO
MÉDICOS**	90 %	10 %

¹ Se incluyen los que no respondieron en donde.

² Se considera esta pregunta equivalente a la anterior, debido a que tanto en la Ley General de Salud, como en el Reglamento de Insumos para la Salud, se habla de los Medicamentos Genéricos cuando se trata de las prescripciones médicas.

GRÁFICO 6



CUADRO DE RESUMEN 7: INTERCAMBIABILIDAD EN LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS

¿QUÉ PRUEBAS CONSIDERA IMPORTANTES PARA DEMOSTRAR LA INTERCAMBIABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS?				
RESPUESTAS				
SECTORES DE LA POBLACIÓN	Disolución ¹	Bioequivalencia ²	Disolución y bioequivalencia ³	No considera ninguno de los dos aspectos anteriores
INDUSTRIA FARMACÉUTICA	25 %	0 %	50 %	25 %
PROFESORES	0 %	73 %	20 %	7 %
¿QUÉ ES PARA USTED UN MEDICAMENTO GENÉRICO INTERCAMBIABLE? ⁴				
POBLACIÓN	No conocen el concepto	Medicamentos bioequivalente	En su definición no incluyen el concepto de disolución y/o bioequivalencia	
MÉDICOS	57 %	3 %	40 %	

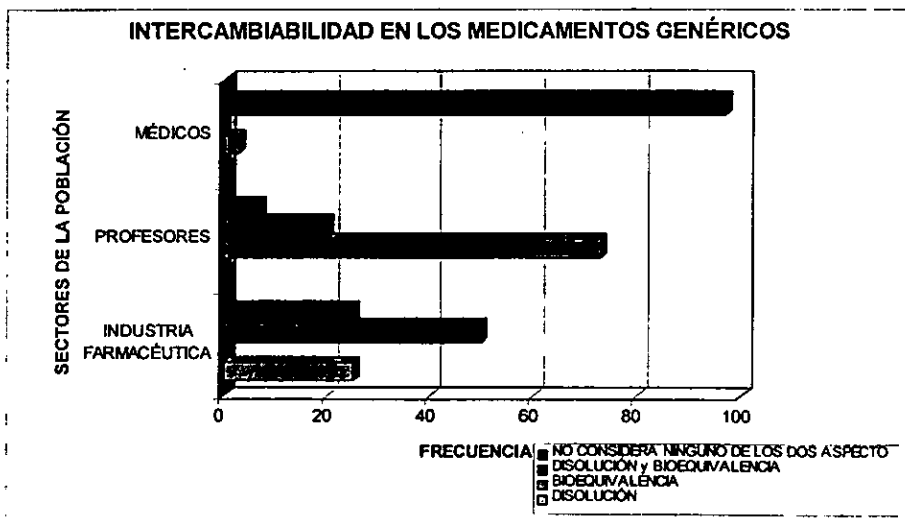
¹ Lo consideran como uno de los aspectos importantes, ente otros.

² Lo consideran como el aspecto más importante o uno de los más importantes entre otros (Que no incluyen desde luego el aspecto de disolución).

³ Los consideran como los aspectos más importantes o de los más importantes entre otros.

⁴ Esta pregunta se realizó con el fin de saber si conocen el concepto de intercambiabilidad, pues previamente se les preguntó el concepto de Medicamento Genérico únicamente.

GRÁFICO 7



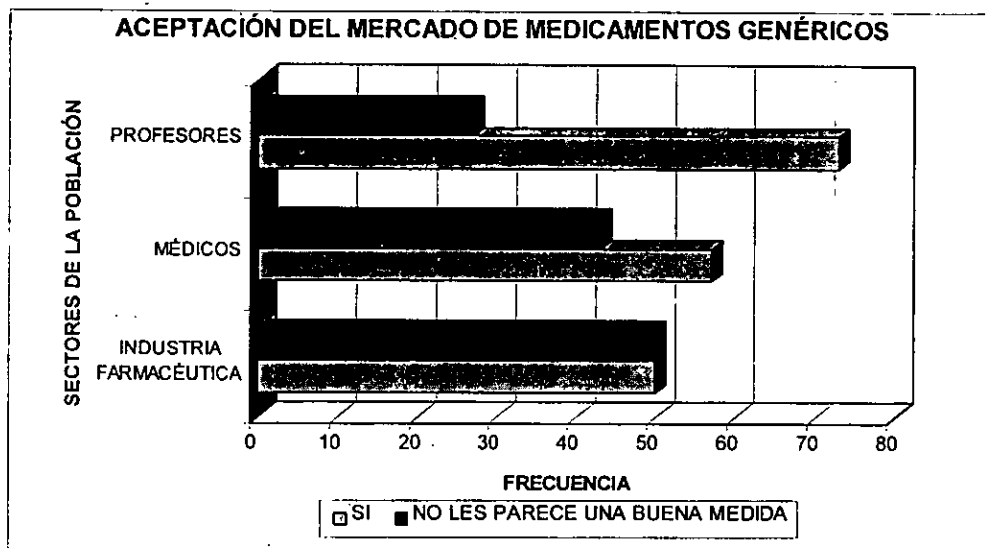
CUADRO DE RESUMEN 8: ACEPTACIÓN DEL MERCADO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS

¿ESTA DE ACUERDO CON LAS INICIATIVAS PARA LANZAR AL MERCADO LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS?		
RESPUESTAS		
SECTORES DE LA POBLACIÓN	SI	NO LES PARECE UNA BUENA MEDIDA
INDUSTRIA FARMACÉUTICA ¹	50 %	50 %
MÉDICOS	57 %	43 %
PROFESORES	73 %	27 % ²

¹ Para los empresarios la pregunta se formuló ¿Cuál es su punto de vista personal de los medicamentos genéricos intercambiables?

² Se incluyen a los que no conocen a los medicamentos genéricos, pues no se podrá transmitir el conocimiento a sus alumnos y su aceptación es más difícil.

GRÁFICO 8



DISCUSIÓN

Como ya se ha visto un medicamento genérico es un producto farmacéutico el cual debe ser "intercambiable" con el líder, generalmente el medicamento genérico constituye parte de la competencia comercial del mercado del medicamento innovador, por lo que es manufacturado sin ninguna licencia por parte del laboratorio que lo introdujo al mercado como nuevo, siempre y cuando el producto "novedoso" no este protegido por patente (que en México dura 20 años) o derecho de exclusividad alguno.

Según la OMS/OPS existen dos clases de medicamentos genéricos:

- a) Medicamentos Genéricos no protegidos por la ley de patentes; formado por los productos farmacéuticos que se comercializan bajo una marca comercial registrada sea del fabricante innovador o de empresas distintas a aquel, es necesario hacer hincapié que la diferencia entre marca registrada y patente es que la primera dan a los productores propiedad industrial sobre un símbolo, tal como una marca o nombre sin derecho a exclusividad sobre el producto o el proceso y las patentes dan derechos monopólicos sobre un producto o proceso por un tiempo específico, que en México es de 20 años. A estos medicamentos se les llama *medicamentos genéricos de marca*.
- b) Medicamentos básicos; *rotulados exclusivamente con nombres genéricos* esto es, el nombre del principio activo no protegido por una marca comercial registrada o por patente y reconocido internacionalmente así como por las autoridades sanitarias del país, en farmacopeas, etc.

Como podemos observar el primer grupo siempre ha existido en México y al tener su propia marca, tanto los medicamentos innovadores como los genéricos, tienen las mismas oportunidades de mercado y quizás de costos de distribución.

Por el contrario el segundo grupo surgió en México en 1977 en el Sector Salud, y fue hasta 1997 cuando se introdujo al Mercado Privado, trayendo consigo un sin número de polémicas discusiones en todos sentidos.

La legislación mexicana define en el Reglamentos de Insumos para la Salud a un **Medicamento Genérico Intercambiable (MGI)** como una equivalencia farmacéutica, que ha comprobado ser intercambiable con el producto innovador o de referencia (por medio de estudios de bioequivalencia, perfiles de disolución u otro si así lo requiere), se **identifica** con su **denominación genérica** y se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables.

Según la Procuraduría Federal del Consumidor (PROFECO), esta medida surgió a consecuencia del dramático incremento de los precios de los medicamentos, que como pudimos observar ha rebasado incluso a la inflación, además al no tener acceso a los medicamentos una mayor parte de la población acude a institutos de salud públicos, como son al IMSS, ISSSTE y Salubridad, lo que ha causado descapitalización de la Seguridad Social; por lo que surge la política de medicamentos genéricos con el fin de tener

medicamentos más baratos y accesibles a toda la población, pero sobre todo a los sectores marginados con escasos recursos y para la expansión del mercado farmacéutico mexicano.

Se espera que los medicamentos tengan un precio menor debido a lo siguiente:

A groso modo los precios de un medicamento se deben a la producción en un 33%, en un 34% a la investigación, desarrollo, información médica y ventas, y el otro 33% a los costos de administración, impuestos y beneficios.

Entonces si se utilizan materia prima de igual calidad tanto en el genérico como en el innovador, los costos de producción se pueden reducir con el material de empaque aproximadamente en un 10%, los costos de investigación, desarrollo, información médica y ventas se reducen aproximadamente el 30%, pues ya ha expirado la patente y más de un laboratorio pueden incursionar en el mercado con el producto; en otras palabras se ahorrarán aproximadamente un 40% con respecto a los productos de marca.

La Secretaría de Salud mediante su dependencia de Insumos para la Salud, señala que en promedio son 37% más baratos que los medicamentos de marca líder; sin embargo la PROFECO señala que algunos medicamentos de marca son 150% más caros que los genéricos, pero prevalecen diferencias hasta del 438%.

Además de **disminuir los precios**, se esperan otros beneficios como **optimizar la calidad** de los medicamentos genéricos intercambiables (MGI) y los medicamentos genéricos de marca, por medio de normas como la NOM-059-SSA1-1993, sobre Buenas Prácticas de Fabricación y para el caso de MGI, que son los que nos ocupan, además mediante estudios de intercambiabilidad de los que se hablará más adelante e inclusive se espera **impulsar a los profesionales farmacéuticos** en su función social, ya que recordemos la autoridad en la selección de productos de intercambio terapéutico y sustitución genérica recae en el farmacéutico, según lo ha expresado la FIP (Federación Farmacéutica Internacional).

Por otra parte las grandes compañías que producen medicamentos innovadores de marca creen que existen diversos inconvenientes por haber lanzado al mercado privado los medicamentos genéricos; dicen que la prescripción por nombre genérico puede provocar una enorme confusión en médicos, pacientes y farmacias, pudiendo estimular la práctica indebida e ilegal de algunos empleados de farmacias de cambiar la receta de acuerdo a sus propios intereses económicos, así como la automedicación irresponsable.

Dicen además que aunque hayan subido los precios en los medicamentos, México esta dentro de los precios más bajos de América Latina. Estas empresas consideran que los costos en ascenso de investigación y los sistemas administrativos de cuidado de la salud que presionan los precios de medicamentos éticos, junto con una competencia genérica en expansión ha hecho cada vez más difícil para los innovadores recobrar sus inversiones en la investigación de nuevos medicamentos considerando que para esto se requiere en promedio mínimo 10 años y un costo de \$238 millones de dólares (SERFIN, 1993) y \$50 millones de dólares a través de la investigación biotecnológica. Por lo que esta política de medicamentos genéricos podría disminuir la de por sí poca investigación que se realiza en

México asimismo la investigación en Instituciones y Universidades es muy poca debido a que el presupuesto es de 0.5% del PIB y México tiene un rezago de hasta 20 años en el uso de tecnología de algunas empresas.

Este sector de la industria considera que para que los medicamentos genéricos se comercialicen de manera adecuada, deben asegurarse las siguientes condiciones:

- Los medicamentos genéricos deberán demostrar que son intercambiables.
- Debe respetarse el criterio del médico.
- La decisión de elegir un producto y otro no debe tomarla el dependiente de la farmacia ni el paciente, sin la aprobación del médico prescriptor.
- La industria farmacéutica de medicamentos innovadores esta de acuerdo que el médico pueda poner el nombre genérico, la marca o ambos, en función de su criterio y experiencia, pero no que el médico deba escribir obligatoriamente en todos los casos el nombre genérico independientemente o no de la marca, como dice el artículo 225 de la Ley General de Salud.

Un problema adicional será que las instalaciones de las Industrias Farmacéuticas que produzcan medicamentos genéricos sean adecuadas, para lo cual el 31 de julio de 1998, se publicó en el Diario Oficial de la Federación la NOM-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

Sin embargo, hay quienes piensan como Paul Doulton de la consultoría de Arthur D. Little, que en México los medicamentos genéricos prosperarán en un esquema de precios altos y que no disminuirán en gran proporción su precio y que lo que en realidad teme la industria es la apertura de las fronteras.

Respuesta de la Secretaría de Salud y su problemática

Como respuesta a todas estas divergencias la Secretaría de Salud a dictado una serie de normas y ha dado diversas indicaciones al respecto.

Con respecto a la obligación de prescribir con el nombre genérico, en el artículo 31 del Reglamento de Insumos para la Salud, la prescripción con el nombre genérico se restringe a los medicamentos que estén incluidos en un Catálogo de medicamentos genéricos, además de la obligación del dependiente de farmacia de dispensar el medicamento que indique el médico si señala el nombre comercial y solo se podrá intercambiar en caso de que este lo autorice.

Por otro lado, se menciona como beneficio mayor participación del profesional farmacéutico al dispensar medicamentos genéricos, lo que seguramente se podrá lograr a largo plazo, pues por el momento en la mayoría de las farmacias es casi imposible que este a cargo un farmacéutico, debido a que sus ganancias son muy bajas e incluso en las cadenas de farmacias no dispensan los farmacéuticos, participando solo como responsables; por lo

que la Secretaría de Salud ha fomentado programas de capacitación para los dependientes de farmacias.

Finalmente el aspecto más importante, es de demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos, para este fin la Secretaría de Salud el 19 de marzo de 1998 publicó el Acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles, el cual se adicionó el 14 de agosto, 6 de octubre y 11 de noviembre de 1998 y el 16 de febrero de 1999.

El 25 de marzo de 1998 dictó la Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-003-SSA1-1998, Medicamentos Genéricos Intercambiables. Criterios y requisitos de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad y requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados, ratificada el 25 de septiembre de 1998, además para el 26 de enero de 1999 se publica el Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable.

Por último el 17 de agosto de 1998 se edita el Catálogo de Medicamentos Genéricos en el que se da una lista con el nombre genérico, la forma farmacéutica presentación y el laboratorio que lo produce, adicionado el 12 de octubre y 26 de noviembre del mismo año así como el 10 de marzo de 1999. Cabe hacer mención que este Catálogo se actualizará de manera continua conforme se incorporen nuevos Medicamentos Genéricos Intercambiables.

La norma emergente, todavía tiene muchas deficiencias en cuanto a especificaciones y criterios de aceptación, por lo que se está revisando y actualizando, se espera que en este 1999 se termine. Existen diversos beneficios así como limitantes para poder cumplir con la norma correctamente. Primero trataré las limitantes por ser una situación que prevalece en nuestro país.

Existen dos limitantes que podrían afectar a que se lleven a cabo correctamente los estudios para demostrar la intercambiabilidad (perfil de disolución y estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia) de los medicamentos.

Por una parte no existe una infraestructura tecnológica adecuada para llevar a cabo estos estudios; por lo que la Secretaría de Salud ha optado por nombrar Terceros Autorizados (Unidades clínicas y laboratorios de prueba autorizados por la Secretaría de Salud para realizar las pruebas de intercambiabilidad de medicamentos), algunos de ellos son CAFET, IPN, Universidad Autónoma de Nuevo León, Universidad Nacional Autónoma de México, Laboratorios de Control ARJ (este último para pruebas de disolución exclusivamente), etc. establecidos como ya se dijo en Unidades Clínicas o Laboratorios de Prueba; sin embargo todavía existe mucha discordancia en las especificaciones de las pruebas, tal es el caso de número de individuos, criterios de aceptación, etcétera, además será necesario hacer hincapié en que es de vital importancia realizar estos estudios en medicamentos con índice terapéutico estrecho; para los cuales aun no se ha legislado, ya que se debe considerar dado que existe una alta variabilidad intersujeto. Así como algunos problemas con productos que vienen en combinaciones.

La otra limitante y quizá la más grave es que no existe el soporte económico suficiente para que las empresas que produzcan medicamentos genéricos puedan pagar estos estudios, pues son muy caros, lo que ha causado que las empresas que serían potenciales proveedores en este sector (como las que le manufacturan al Sector Salud) no demuestren mucho interés por competir en este mercado, a pesar de la numerosa publicidad realizada desde agosto de 1998 por la PROFECO y la Secretaría de Salud, para que los consumidores pidan medicamentos genéricos en las farmacias, explicando que se venderían desde octubre de 1998 porque la Industria Farmacéutica no quiso disminuir sus precios y que son más económicos.

En este momento es necesario hacer hincapié en **no confundir** a los **MGI** con los medicamentos **similares** pues éstos últimos en su propaganda mencionan al principio activo, pero sus medicamentos se identifican con un nombre comercial no con el genérico, por lo que los medicamentos similares caerían en el primer grupo de la clasificación de medicamentos genéricos no protegidos por patente y ese no es el caso que nos ocupa; si no exclusivamente los que se clasifican como MGI.

Regresando al tema de la norma, los beneficios que conlleva realizar estudios de intercambiabilidad son múltiples y entre ellos están:

Para la industria:

- Ampliar el mercado de los medicamentos tanto a nivel nacional como en el extranjero (sobre todo con Centro y Sudamérica) pues con estos estudios se puede formar parte de una globalización.
- Seguridad de medicamentos.
- Diseñar regímenes de administración.
- Defender sus productos con argumentos más sólidos.
- Imagen.

Para la Secretaría de Salud:

- Homologación internacional.
- Criterios objetivos para decidir sobre los medicamentos.

Para el médico:

- Mayor conformidad con la eficacia y seguridad de los medicamentos que recetan.
- Criterios objetivos para diseñar regímenes de administración de medicamentos.

Por otra parte es necesario apoyar un sistema de Farmacovigilancia efectivo, para poder rastrear problemas efectivos de los medicamentos y no solo en genéricos, sino a todos niveles.

En países desarrollados como Estados Unidos, Canadá, Alemania o Inglaterra el mercado de los medicamentos genéricos ha sido muy bien aceptado por sus poblaciones y representa aproximadamente el 40% del mercado farmacéutico total.

En México todavía hace falta información con respecto al tema.

Asimismo el análisis de las encuestas realizadas arrojan los siguientes resultados:

El 17% de los empleados de la industria farmacéutica, que en su mayoría son químicos los entrevistados, no conocen del tema contra un 83% que sí, de estos el 67% le interesa el mercado de los genéricos, de este sector el 25% no conoce ninguno de los dos aspectos básicos para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos (bioequivalencia y perfiles de disolución) y aunque solo el 33% de estos contestaron que no les interesa incursionar en el mundo de los genéricos al 50% no les parece una buena medida.

Con respecto a los médicos son los que en un porcentaje mayor conocen el término es del 80%, el 17% tiene nociones (pues a los medicamentos genéricos los consideran dentro del primer grupo que clasifiqué la OMS) y solo el 7% no lo conoce; sin embargo casi la mitad de los médicos (el 43%) no les parece una buena medida, el 26% de ellos argumentan que por que los genéricos son de mala calidad, el 7% porque aumenta la automedicación, otro 7% por falta de preparación en las farmacias y el último 3% porque causan confusión, del 57% que esta a favor el 17% dice que porque evitan monopolios, el 23% por tener menos costo, el 3.3% hablan de que se unificarían criterios al prescribir, esto es una comercialización más racional de los medicamentos, el 3.3% piensa que hay posibilidad que los pacientes no lo acepten y el 10.3% solo si tienen un buen control de calidad; y aunque hablan del control de calidad el 97% no conocen el concepto de intercambiabilidad, así en base al alto porcentaje de médicos que desconoce el término es imprescindible proponer un cambio a la reglamentación existente, para que los responsables de las farmacias sean los farmacéuticos y no los médicos, pues están menos informados y no son capaces de decidir sobre la bioequivalencia o intercambiabilidad de los medicamentos.

A pesar de que el 57% dice estar a favor de éste mercado, se realizó una revisión en 10 farmacias de 75 recetas y ninguna contenía el nombre genérico de los medicamentos.

Por otro lado en general los consumidores son los que más desconocen el término esto es un 74%, el 16% lo conocen y el restante 10% tiene nociones del término (pues a los medicamentos genéricos los consideran dentro del primer grupo que clasifiqué la OMS); sin embargo una vez que se les explicó el concepto de MGI el 74% dijo que si lo compraría (aunque solo un 24% comentó que elige los medicamentos en base a su precio) un 14% dijo que si el médico lo recomienda y solo el 12% dijo que no.

Finalmente al observar la proporción de profesores a estudiantes de la carrera Q.F.B. que han escuchado información acerca de los medicamentos genéricos, se puede apreciar que un 90% de estudiantes aseguraron haber oído hablar del tema y solo un 67% de los profesores afirmaron haber escuchado alguna información.

Por lo que a primera vista parecería que los profesores están más deficientes en información que los alumnos, no obstante este dato puede ser tendencioso, debido a que se entrevistaron profesores de todas las áreas de la carrera y los alumnos entrevistados fueron

de los últimos semestres de la orientación de farmacia, que en general llevaron la materia de Legislación y Administración Farmacéutica y que por ende debieron estudiar el tema.

Además al observar las definiciones de medicamento genérico que estos dos sectores proporcionaron, se ve claramente que un mayor porcentaje de profesores tienen nociones del término (76%) comparado con los estudiantes (70%).

Del mismo modo existe más confianza en los medicamentos genéricos por parte de los profesores pues el 80% dijo que si los compraría, el 10% que no y el 10% restante que si el médico lo recomienda. El 63% de los estudiantes dicen que si los compraría, el 34% solo si el médico lo recomienda y el otro 3% que no.

Con respecto a la aceptación del mercado los MGI, se entrevistaron tres sectores: Industria Farmacéutica, médicos y profesores, éste último grupo tiene una mayor aceptación (73%).

De igual manera, en lo que se refiere a los estudios para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos, se entrevistó a la Industria Farmacéutica, a médicos y a profesores; los profesores son los que demostraron tener más conocimientos sobre estos estudios (93%), este dato quizá parezca discordante con el 76% que tiene nociones del término, sin embargo considerando que se puede estudiar como un área aislada, no será necesario conocer con exactitud el tema de los MGI, para saber sobre bioequivalencia y disolución.

CONCLUSIONES

1. La entrada de los Medicamentos Genéricos Intercambiables en México es una realidad.
2. Se ha publicado la legislación que regula tanto la comercialización como la calidad de los Medicamentos Genéricos Intercambiables.
3. Para demostrar la intercambiabilidad de los Medicamentos Genéricos Intercambiables se han autorizado a terceros como laboratorios de prueba.
4. Se está comenzando a diseñar un programa de farmacovigilancia que ayudará a tener un mejor control sobre los medicamentos.
5. Los pocos Medicamentos Genéricos Intercambiables que han salido al mercado son de menor precio que los medicamentos de marca.
6. El conocimiento sobre Medicamentos Genéricos Intercambiables en la población mexicana es en general sumamente suficiente.
7. La aceptación de los medicamentos genéricos está basada en el precio más que en la calidad sobre todo entre los consumidores.
8. Un alto porcentaje de médicos (43%) tiene desconfianza de los Medicamentos Genéricos Intercambiables.
9. Las estrategias para promover la entrada de los Medicamentos Genéricos Intercambiables al mercado mexicano deben realizarse a través de diversos canales de información como medios de comunicación masivos (radios, televisión, periódicos, revistas, folletos) a los diferentes sectores de la población, consumidores, médicos, distribuidores, etcétera; como se está comenzando a hacer.
10. Se han analizado los aspectos legislativo, tecnológico y mercadotécnico sobre la apertura del mercado de Medicamentos Genéricos Intercambiables en México por lo que se facilita la toma de decisiones en diversos sectores de la población.

OBSERVACIONES

Es de suma importancia que un Q.F.B. realice investigaciones de este tipo, dado que dentro de su carrera cuenta con toda la infraestructura necesaria para hacerlas, abarcando desde la parte legislativa, tecnológica y hasta económica, pues es el especialista en los medicamentos, pudiendo elaborar un estudio exhaustivo y altamente enriquecido, aportando de esta manera conceptos más amplios y analizados con profundidad; por ejemplo, en el ámbito tecnológico puede no solo exponer la necesidad de realizar estudios de intercambiabilidad sino también sobre como elaborarlos y toda la posible problemática que esto conlleve, obteniendo así los elementos de juicio suficientes para exponer perfectamente el tema y ayudar a la toma de decisiones.

Debido a lo anterior con el trabajo presente se ha pretendido dar una información amplia y objetiva acerca de la situación actual de los medicamentos genéricos en México, enfocado desde diferentes puntos de vista: legislativo, tecnológico y mercadotécnico, con la finalidad de facilitar la toma de decisiones.

En el texto se definen desde conceptos simples como "medicamento" hasta conceptos técnicos o especializados como "bioequivalencia", por lo que a cualquier persona que le interese el tema puede leer y comprender la tesis; en particular es recomendable como texto de consulta y actualización para profesores y estudiantes del área de la salud, de derecho o de alguna otra área concerniente a la materia; también para el gremio farmacéutico, ya sea tanto para profesionales farmacéuticos, farmacias, industrias farmacéuticas o de la misma Secretaría de Salud; asimismo es recomendable su lectura para médicos y consumidores (pacientes) que lo deseen.

Finalmente en mi opinión personal implementar un programa de medicamentos genéricos es una buena medida, siempre que se cumplan los requisitos de calidad e intercambiabilidad necesarios para asegurar la eficiencia y seguridad terapéutica. Indudablemente el sector más beneficiado, será el de los consumidores de escasos recursos, pues si antes no tenían acceso a la mayor parte de los medicamentos, ahora lo tendrán; sin embargo este proceso será paulatino. En lo que respecta a las industrias farmacéuticas que producen medicamentos de marca, no creo que se vean muy afectadas, pues generalmente elaboran medicamentos confiables y que ya son conocidos, por lo que seguramente pacientes que ya los compran, lo seguirán haciendo, además recordemos que estas industrias cuentan con una fuerza de ventas que constantemente les estará recordando al médico las marcas comerciales, las cuales con alta probabilidad serán incluidas en las recetas.

Es importante también hacer hincapié en que no importa quien produzca los bienes, como son los medicamentos, siempre y cuando sea para el beneficio de la sociedad en general, incluyendo en este caso a consumidores, médicos, productores y distribuidores de los mismos; y desde luego que sean de alta calidad y a un precio justo.

REFERENCIAS

- 1) **ACUERDO por el que se establecen los Comités Técnicos para la autorización de terceros.** Diario Oficial de la Federación. Lunes 22 de junio de 1998.
- 2) **ACUERDO por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles.** Diario Oficial de la Federación. Jueves 19 de marzo de 1998. Actualizado el viernes 14 de agosto, miércoles 6 de octubre y miércoles 11 de noviembre de 1998 y martes 16 de febrero de 1999.
- 3) *Aiache, J. M. et al.* **BIOFARMACIA.** El Manual Moderno. México. 1983.
- 4) *Andrade, Susana.* **HASTA 438% DE DIFERENCIA DE PRECIOS EN MEDICINAS.** Información de Internet. México. 1998.
- 5) *Baptista Eboli, Gustavo Dr.* **GENÉRICOS OTC: EL PAPEL EMERGENTE DEL FARMACÉUTICO.** Boletín FEPAFAR. Buenos Aires, Argentina. No. 13. Agosto de 1998.
- 6) *Becerra Escoto, Cuahutemoc Roberto.* **MERCADOTÉCNIA FARMACÉUTICA.** Tesis UNAM. México. 1991.
- 7) *Bello, Carlos Lic.* **MERCADOS CALIFORNIA Y TEXAS, DEMANDA CONSTANTE DE PRODUCTOS MEXICANOS.** Negocios Internacionales. Año 4. No. 38.
- 8) *Bernandez, Telma.* **SECTOR FARMACÉUTICO.** Negocios Internacionales. Año 6. No. 66. Septiembre 1997.
- 9) **BIOEQUIVALENCIA Y PRODUCTOS GENÉRICOS.** Informacéutico. Vol. 4 No. 4. Agosto - Septiembre 1997.
- 10) *Blume, Henningh et al.* **SETTING SPECIFICATIONS FOR DRUG SUBSTANCES AND DRUG PRODUCTS.** Reporte sobre la conferencia organizada por la Federación Internacional de Farmacia (FIP).
- 11) **CATÁLOGO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS INTERCAMBIABLES.** Diario Oficial de la Federación. Lunes 17 de agosto de 1998. Actualizado lunes 12 de octubre y jueves 26 de noviembre de 1998 así como miércoles 10 de marzo de 1999.
- 12) **CATÁLOGO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS INTERCAMBIABLES, GUÍA PARA EL MÉDICO.** Revista Educativa para la Salud. Año 3, No. 22. Septiembre de 1998.
- 13) **CONSTITUCIÓN POLÍTICA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS.** Purrúa. México. 1998.
- 14) **CONVOCATORIA dirigida a las personas físicas o morales interesadas en operar como terceros autorizados para realizar pruebas de intercambiabilidad de medicamentos y emitir los dictámenes correspondientes.** Diario Oficial de la Federación. Jueves 26 de marzo de 1998.
- 15) *Cortéz A., et al.* **DISEÑO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO EN BIOEQUIVALENCIA.** Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Vol. 21. No. 6. Febrero - Marzo 1991.
- 16) *Cruz, Ángeles.* **CAYERON 23.9% LAS VENTAS DEL SECTOR QUÍMICO FARMACÉUTICO.** La Jornada. México. 12 de febrero de 1996.
- 17) *Del Río Gallardo, Eugenia.* **GENÉRICOS.** UNAM, trabajo realizado para la materia de Control de Proceso. México. 1998.

- 18) **DRUG PRODUCT SELECTION - PART 1. HISTORY AND LEGAL OVERVIEW.** American Pharmacy. Vol. NS 31. No. 7. Julio 1991.
- 19) **DRUG PRODUCT SELECTION - PART 2: SCIENTIFIC BASIS OF BIOAVILITY AND BIOEQUIVALENCE.** American Pharmacy. Vol. NS 31. No. 8. Agosto 1991.
- 20) **DRUG PRODUCT SELECTION - PART 3: THE ORANGE BOOK.** American Pharmacy. Vol. NS 31. No. 9. Septiembre 1991.
- 21) **EL COMERCIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN EL MARCO DEL TRATADO DEL LIBRE COMERCIO DE AMÉRICA DEL NORTE.** Negocios Internacionales. Año 4. No. 3. Mayo de 1995.
- 22) **ENCICLOPEDIA DE MÉXICO. SEP.** México. 1987. Tomos 7, 8, 12.
- 23) *Farrell, Jaime Lic.* **LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA PROMUEVE LA DIVERSIFICACIÓN DE MERCADOS.** Negocios Internacionales. Año 4. No. 38. Mayo 1995.
- 24) **FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS.** Secretaría de Salud. México 1988 y Segundo Suplemento 1992.
- 25) **FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, PRIMER SUPLEMENTO PARA FARMACIAS, DROGUERÍAS, BOTICAS Y ALMACÉNES DE DEPÓSITO Y DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS.** Secretaría de Salud. México. 1997.
- 26) **FOLLETO INFORMATIVO ZENECA FARMA.** 16 de octubre de 1997.
- 27) *Girard, María Elena.* **EXPERIENCIAS INSTITUCIONALES EN LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA, IMSS.** Material preparado par el curso Armonización Internacional de estudios de Estabilidad y Bioequivalencia. AFM. Septiembre 1995.
- 28) *González de la Parra, Mario.* **EXPERIENCIAS INSTITUCIONALES EN LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA, UNAM.** Material preparado par el curso Armonización Internacional de estudios de Estabilidad y Bioequivalencia. AFM. Septiembre 1995.
- 29) **GUÍA PARA LA INDUSTRIA. PRUEBAS DE DISOLUCIÓN PARA FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORALES SÓLIDOS EN LIBERACIÓN INMEDIATA.** FDA.
- 30) **GUIDELINE FOR BIOEQUIVALENCE STUDIES OF GENERIC PRODUCTS** (Guía Japonesa).
- 31) *Hurley, Denis et al.* **ANÁLISIS ESTADÍSTICO EN ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA.** Material preparado par el curso Armonización Internacional de estudios de Estabilidad y Bioequivalencia. AFM. Septiembre 1995.
- 32) **ÍNDICE DE PRECIOS.** Banco de México. No. 235. Noviembre 1997.
- 33) **INFORMACÉUTICO.** Vol. 4. No. 1. Febrero - Marzo 1997.
- 34) *Islas Pérez, Valentín et al.* **BREVE HISTORIA DE LA FARMACIA EN MÉXICO Y EN EL MUNDO.** Asociación Farmacéutica Mexicana, (AFM). México. 1992.
- 35) *Jung Cook, Helgi.* **BASES TÉCNICO - CIENTÍFICAS PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA.** Material preparado para un ciclo de cursos. AFM. Febrero 1998.
- 36) *Jung Cook, Helgi et al.* **BIODISPONIBILIDAD DE PRODUCTOS COMERCIALES DE CLORHIDRATO DE TETRACICLINA EXISTENTES EN**

- EL MERCADO NACIONAL.** Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Vol. 21 No. 3. Agosto - Septiembre 1990.
- 37) **LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN CIFRAS: UNIDADES VENDIDAS A DICIEMBRE DE 1997.** Correo Farmacéutico. Vol. 3 No. 20 Marzo 1998.
- 38) **LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN TIEMPOS DE COMPETENCIA.** Negocios Internacionales. Año 6. No. 66 septiembre 1997.
- 39) *Lamy, Peter P.* **GENERIC EQUIVALENTS: ISSUES AND CONCERNS.** J. Clin Pharmacol. No. 5 Mayo - Junio 1986.
- 40) **LEY DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL.** Diario Oficial de la Federación. Martes 2 de agosto de 1998.
- 41) **LEY GENERAL DE SALUD.** SISTA. México. Julio de 1997.
- 42) **MERCADO FARMACÉUTICO MEXICANO.** IMS. Suiza. Octubre 1997.
- 43) *Moreno Arellano, Graciela.* **PRINCIPALES OBSTÁCULOS DE LA ENTRADA A UN MERCADO DE GENÉRICOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL.** Tesis UNAM. México. 1996.
- 44) **NORMA OFICIAL MEXICANA. NOM-059-SSA1-1993.** Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. Diario Oficial de la Federación. Viernes 31 de julio de 1998.
- 45) **NORMA OFICIAL MEXICANA DE EMERGENCIA NOM-003-SSA1-1998,** Medicamentos genéricos intercambiables. Criterios y requisitos de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad y requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados. Diario Oficial de la Federación. Miércoles 25 de marzo de 1998. Y se prorrogó el 25 de septiembre de 1998.
- 46) *Pedroza, Celina.* **MEDICAMENTOS GENÉRICOS: SOLUCIÓN EFICIENTE Y SEGURA.** Información de Internet. Venezuela.
- 47) *Perez Tamayo, Ruy.* **COMPONENTES GENÉRICOS: LA MEDICINA Y EL NEGOCIO.** Información de Internet. Viernes 13 de febrero de 1998.
- 48) **PROYECTO DE NORMA OFICIAL NOM-059-SSA1-1998.** Buenas Prácticas de fabricación para establecimientos de la industria Químico Farmacéutica. Diario Oficial de la Federación. Viernes 24 de noviembre de 1995.
- 49) **REGLAMENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD.** Diario Oficial de la Federación. Miércoles 4 de febrero de 1998.
- 50) **REGULATORY ASSEMENT OF INTERCHAN GEABLE MULTI - SOURCE PHARMACEUTICAL PRODUCTS.** FDA.
- 51) **RELACIÓN DE TERCEROS AUTORIZADOS ANTE ESTA SECRETARÍA.** Viernes 4 de septiembre de 1998. Adicionado el jueves 8 de octubre y viernes 30 de octubre de 1998 así como el martes 19 de enero de 1999.
- 52) *Remington.* **FARMACIA.** 16 Edición. Ed. Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 1987.
- 53) *Rhodes, C. T.* **BIOEQUIVALENCE EVALUATION, POSSIBLE FUTURE DEVELOPEMENT.** Clin. Research & Reg. Affairs. No. 1 (3&4). 1994.
- 54) *Schnaars, Steven P.* **ESTRATEGIAS DE MARKETING.** Ed. Díaz de Santos. Madrid, España. 1994.
- 55) *Shapiro, Larry J. et al.* **LOOK ALIKE PRESCRIPTION DRUGS. A HISTORICAL PERSPECTIVE OF LEGAL ISSUE.** American Pharmacy. Vol. NS 22. Agosto 1982.

- 56) *Stewart, Donald*. UNAPROVED GENERICS. American Pharmacy. Vol. NS 20. Noviembre 1980.
- 57) *Tamayo, Zacarias*. ANTÍDOTOS CONTRA LA SOBRE DOSIS. Expansión. Vol. XXIX. No. 16. Julio 1997.
- 58) *Torales, Guillermo*. MEDICAMENTOS GENÉRICOS. Revista del Consumidor. No. 251. Enero de 1998.
- 59) *Torres Aguilar, Homero et al.* OPORTUNIDADES DE NEGOCIOS PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN EL FORO MÉXICO - UNIÓN EUROPEA. Negocios Internacionales. No. 79. Octubre de 1998.
- 60) ¿UN LUGAR PARA LOS GENÉRICOS? Pharmaceutical Technology. Diciembre 1996.
- 61) *Velázquez Magchún, Valente*. EXIGE QUE HAYA PRECIOS JUSTOS EN LAS MEDICINAS. Información de Internet. Tuxtla Gutiérrez, México. Viernes 7 de noviembre de 1997.
- 62) *Vernengo, Marcelo Dr.* ELEMENTOS TÉCNICOS DE UNA POLÍTICA DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS. OPS/OMS. 1993.
- 63) *Wechsler, Jill*. BATALLAS POR LA BIOEQUIVALENCIA. Pharmaceutical Technology. Julio - Agosto 1998.
- 64) *Wechsler, Jill*. GUERRA DE MEDICAMENTOS: BATALLA SOBRE GENÉRICOS Y PRECIOS. Informacéutico. Febrero - Marzo 1997.
- 65) Información proporcionada por la AFM sobre la Situación del Mercado Farmacéutico y consideraciones sobre Medicamentos Genéricos.

A N E X O S

ANEXO 1: CONCEPTOS Y NORMAS RELACIONADAS CON LA INTERCAMBIABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS EN EL ÁMBITO MERCADOTÉCNICO

1. Normas de control de calidad implementadas

La calidad en general, es el cumplimiento de especificaciones para garantizar la aptitud de uso, según se publicó en el Diario Oficial el viernes 31 de julio de 1998, en la "*Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico - farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos*".

Buenas prácticas de fabricación o manufactura, es un término usado para denominar el conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.

Las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) de este proyecto son equivalentes a las GMP's (siglas en inglés cuyo significado es: Buenas Prácticas de Manufactura) que exige la FDA (siglas en inglés: Administración de Alimentos y Medicamentos) en los Estados Unidos de América. En México las BPF dan el criterio más adecuado a seguir al instalar una industria farmacéutica y así obtener un medicamento con la calidad adecuada para que el paciente lo consuma con plena confianza, y exista un estricto control de calidad.

Las Buenas Prácticas de Manufactura abarcan varios aspectos, desde la organización de un establecimiento, el personal, la documentación legal y técnica y características mínimas de diseño y construcción de los diferentes departamentos de la industria farmacéutica, el control de la fabricación de los diferentes proceso de fabricación de las formas farmacéuticas, del laboratorio analítico, de reprocesos, equipo de fabricación, destrucción y disposición final de residuos, etc.

Otro punto importante para garantizar la calidad de los medicamentos son la Buenas Prácticas de Laboratorio, pues generalmente se realiza un control analítico del medicamento producido y las Buenas Prácticas Clínicas en el caso de los medicamentos genéricos pues es necesario demostrar su intercambiabilidad; como estos puntos se mencionan en otras normas de las secciones siguientes aquí solo se tratarán algunos lineamientos básicos para comprender mejor el impacto de implementar una norma para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos enfocándose a la industria farmacéutica.

El elemento primordial en la operación de un establecimiento de la industria química - farmacéutica, dedicado al proceso de medicamentos y/o productos biológicos para uso humano es la calidad de sus productos que deben satisfacer las necesidades o requisitos del consumidor, por lo que esta sección se limitará exclusivamente a algunos puntos de las BPF publicadas con la fecha indicada arriba, debido a que la Secretaría de Salud ejerce el control sanitario de los establecimientos teniendo como marco de referencia la presente norma oficial mexicana, considerando además algunos puntos que se tocaron en el proyecto de la norma NOM-059-SSA1-1993.

La *calidad* enfocada a un medicamento es la aptitud del mismo para el uso al cual se destina y es determinada por su eficacia ponderada con relación a su seguridad de acuerdo a la declaración rotulada o aquella promovida por el fabricante, y por su conformidad a las especificaciones de identidad, concentración, pureza y otras características; se entiende que estos dos grupos de factores son interdependientes, puesto que las especificaciones son establecidas para garantizar la eficacia y la seguridad. Por lo tanto el *control de calidad* es un sistema planificado de actividades cuyo propósito es el de asegurar un producto de calidad, el cual incluye, todas las medidas requeridas para asegurar la producción de los lotes uniformes de medicamentos que cumplan con las especificaciones establecidas de identidad, potencia, pureza y otras características; por lo que este término abarca el *aseguramiento de calidad o garantía de calidad* que se refiere al conjunto de actividades planeadas y sistemáticas, que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza apropiada, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados.

De los conceptos anteriores podemos observar que asegurar la calidad de un producto o servicio es de suma importancia en la industria; debido a esto se han desarrollado una amplia terminología relativa a la calidad; a continuación se hace mención de la que se considera de más trascendencia para asegurar la comprensión completa de este apartado.

En toda industria farmacéutica generalmente existe un *departamento de garantía o control de calidad* que es aquel que tiene la responsabilidad de proveer a todos los involucrados de la evidencia necesaria que asegura que los productos fabricados cumplen con las especificaciones establecidas durante su diseño (*calidad de diseño*), este departamento es implantado por la gerencia mediante la *gestión de calidad* que hace referencia a la función general de la gerencia del establecimiento dedicado al proceso de medicamentos y productos biológicos para uso humano que determina e implanta la *política de calidad*, (conjunto de directrices y objetivos generales de una empresa relativos a la calidad y que son formalmente expresados, establecidos y aprobados por la alta dirección) que incluye la planeación estratégica, la asignación de recursos y otras acciones sistemáticas en el campo de la calidad, desarrollo de actividades operacionales y de evaluación relativas a la calidad tendrá que hacer además una *revisión del sistema de calidad*, que es la evaluación formal efectuada por la alta dirección de una organización del estado y la adecuación del sistema de calidad con relación a la política de calidad y a los nuevos objetivos resultado del cambio y evolución de las circunstancias.

El departamento de control de calidad cumple con varias funciones entre ellas

establecer *a) vigilancia de la calidad o seguimiento de la calidad*, verificación y seguimiento del estado de los procedimientos, los métodos, las condiciones de ejecución, los procesos, los productos y servicios así como el análisis de los registros con relación a las referencias establecidas con el fin de asegurar que se cumplan los requisitos de calidad especificados, *b) un sistema de calidad*, se refiere a la estructura organizacional, que es un conjunto de recursos, responsabilidades y procedimientos establecidos para asegurar que los productos, procesos o servicios cumplan satisfactoriamente con el fin a que están destinados y que están dirigidas hacia la gestión de calidad, *c) un plan de calidad*, es un documento que establece las prácticas operativas, los procedimientos, los recursos y la secuencia de las actividades relevantes de calidad, referentes a un producto, servicio, contrato o proyecto en particular, *d) un ciclo de calidad*, es el modelo conceptual de las actividades interdependientes que influyen sobre la calidad de un producto o servicio a lo largo de todas sus fases, después de la identificación de las necesidades del cliente, hasta la evaluación del grado de satisfacción de estas, *e) la responsabilidad de la calidad de un producto y/o servicio*, término genérico usado para describir la responsabilidad y orientación de una organización (o de otros), para efectuar una reparación o restitución por pérdidas debidas a lesiones personales, daños materiales o cualquier otro daño causado por un producto o servicio.

1.1. Organización de un establecimiento farmacéutico ⁽¹⁾

Un *establecimiento farmacéutico* es un conjunto de áreas que integran la estructura de un sistema óptimo para el proceso de medicamentos y productos biológicos para uso humano, los requisitos mínimos de organización que debe cumplir son:

1. El establecimiento debe contar con una organización interna acorde con el tamaño de la empresa y los productos que fabrica.
2. Debe existir un organigrama detallado y actualizado en donde se identifique claramente que el encargado de producción y el del área de calidad no reporten el uno al otro.
3. El responsable sanitario debe ocupar el mayor nivel jerárquico del área técnica o reportar directamente a esta posición o al puesto más alto del establecimiento.
4. Debe existir un número suficiente de auxiliares de responsable y supervisores de área para cubrir y supervisar las funciones operativas del horario de trabajo.
5. Debe existir una descripción adecuada para cada puesto de trabajo.
6. Los responsables de producción y control de calidad deben tener estudios como mínimo, de licenciatura en el área farmacéutica y/o química, así como título y cédula profesional.

(1) Recopilado de: NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-1993, BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUÍMICO - FARMACÉUTICA DEDICADOS A LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS. Julio 1998.

7. Las obligaciones mínimas del gerente de producción deben ser:
 - Fabricar productos dentro de especificaciones.
 - Comprobar que el mantenimiento de las instalaciones y equipos de su área se realice, de acuerdo a los programas establecidos y a la norma mencionada arriba.
 - Cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura.
 - Debe realizar estudios de validación de los procesos de fabricación y de los sistemas involucrados.

8. Las obligaciones mínimas del responsable del departamento de control de calidad deben de ser:
 - Aprobar o rechazar todos los componentes utilizados en la fabricación de los productos terminados.
 - Que todos los análisis se realicen conforme a las buenas prácticas de laboratorio.
 - Asegurar que se cumpla con los procedimientos normalizados de operación (PNO's) relacionados a la función de calidad.
 - Que se lleven a cabo estudios de validación de los procesos de fabricación y de los sistemas involucrados.
 - Asignar las fechas de reanálisis a las materias primas y fechas de caducidad a los productos y reactivos.
 - Conservar toda la documentación relativa a la fabricación, acondicionamiento y control de todos y cada uno de los lotes producidos.
 - Investigar las quejas relativas a los productos y conservar los registros de las mismas, asegurándose de que se implementen las acciones correctivas necesarias, si así procede.
 - La evaluación de proveedores.

1.2. El personal ⁽²⁾

El personal es uno de los factores más importantes dentro de los procesos de producción de medicamentos, por ello la empresa debe seleccionarlo, capacitarlo, evaluarlo y motivarlo para su óptimo rendimiento.

Debe establecerse por escrito las obligaciones y responsabilidades del personal y existir un programa documentado para la capacitación y entrenamiento en las funciones que le sean asignadas y en lo referente a PNO's; este programa debe indicar como mínimo: contenido, participantes, frecuencia y constancia de realización.

El personal es un importante portador de partículas viables y no viables, por lo tanto el personal debe portar ropa limpia y confortable y el equipo de protección, diseñado para evitar la contaminación de los productos y de las áreas de trabajo, así como riesgos de salud ocupacional, los requerimientos de la indumentaria para cada área de fabricación deben estar definidos por escrito, se contará además con un PNO de lavado de indumentaria y en caso de usar indumentaria desechable se debe contar con un PNO para su disposición final. Si el personal tiene que salir de la planta, debe cambiarse la ropa de trabajo para volverse a poner al momento de reingresar al área de fabricación correspondiente.

(2) *Idem.*

Se debe establecer por escrito, los requisitos mínimos necesarios de salud para aceptar a cualquier trabajador y deben contemplarse los exámenes médicos iniciales y periódicos, así como los que deben realizarse después de una ausencia debido a enfermedades transmisibles; las personas afectadas o portadoras de enfermedades transmisibles o con lesiones abiertas en la piel están consideradas no aptas para laborar y tomar las acciones necesarias en caso de diagnóstico positivo. Asimismo debe evitarse la entrada a las áreas de fabricación al personal que padezca infecciones, enfermedad contagiosa o lesiones abiertas.

El personal debe cumplir con los PNO's para cada área de fabricación, y no debe usar joyas ni cosméticos en las áreas de producción.

1.3. Documentación legal y técnica ⁽³⁾

1. Todos los documentos deben ser escritos en español, impresos por un medio que asegure su legibilidad, empleando vocabulario sencillo, indicando el tipo, naturaleza, propósito o uso del documento y la organización de su contenido será tal que permita su fácil comprensión.
2. Los documentos deben ser emitidos a través de un método de reproducción que evite cualquier posibilidad de error durante la transcripción.
3. La documentación se archivará en forma tal que sea fácil y rápido acceso.
4. Todos los *documento maestros* deben incluir: Título, tipo de documento, fecha de emisión, nombre, firma y posición dentro de la empresa de las personas que lo elaboraron, revisaron y autorizaron el documento.
5. Los originales de los documentos maestros que presenten modificaciones, se retendrán durante 5 años, después de su cancelación o sustitución.
6. Debe existir un sistema que permita la revisión, distribución y cualquier modificación o cancelación de un documento maestro. Dicho sistema debe incluir las instrucciones detalladas, el personal involucrado y definir las responsabilidades para asegurar la distribución de los documentos actualizados y el retiro de los obsoletos.
7. Los documentos destinados al registro de datos durante el proceso deben ser diseñados con suficiente espacio para los datos que habrán de registrarse.
8. La conservación de los registros de producción, acondicionamiento, control y distribución de los lotes elaborados, debe ser de un año después de la fecha de caducidad del producto.

(3) *Ídem.*

9. Los establecimientos farmacéuticos deben contar como mínimo con los siguientes documentos legales:
- A. Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento, expedido por la Secretaría de Salud (SS), según sea el caso.
 - B. Constancia de aviso del responsable sanitario.
 - C. Registro en el padrón de la SECOFI (Padrón IFA).
 - D. Organigrama del establecimiento indicando los puestos claves y las personas que los ocupan.
 - E. Edición vigente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y los suplementos correspondientes.
 - F. Relación de medicamentos registrados.
 - G. Expediente legal de cada producto, conformado por los siguientes documentos como mínimo:
 - a. Original del oficio de otorgamiento de registro emitido por la SS.
 - b. Original de oficios de aprobación o rechazo a modificaciones que haya tenido el producto, emitidos por la SS.
 - c. Proyectos de marbete para: envases primarios, secundarios y etiquetas autorizados por el departamento técnico de la SS, para todas las presentaciones expresadas en el oficio de registro.
 - d. Cualquier otro oficio emitido por la SS, con relación al producto.
 - e. El libro control de estupefacientes y psicotrópicos, en su caso.
10. El establecimiento debe contar, como mínimo, con los siguientes documentos técnicos:
- A. Planos actualizados del establecimiento, entre los cuales se deben incluir los sistemas críticos.
 - B. Relación del equipo de producción.
 - C. Relación de equipos e instrumentos analíticos.
 - D. El expediente maestro de cada producto, el cual debe estar conformado por los siguientes documentos:
 - a. Información sometida para la obtención del registro.
 - b. Información sometida para la solicitud de modificaciones a las condiciones originales del registro del producto.
 - c. Fórmula cualitativa – cuantitativa.
 - d. Orden maestra de producción para cada tamaño de lote, la cual debe incluir:
 - i. Nombre del producto, forma farmacéutica y concentración.
 - ii. Relación completa de los componentes que intervienen en la elaboración del medicamento, aparezcan o no en el producto terminado, incluyendo clave, nombre y cantidad.
 - iii. Instrucciones completas para la elaboración del producto detallando equipo principal, parámetros críticos y precauciones a seguir.
 - iv. Indicación de los rendimientos máximos, tanto en etapas intermedias, como al final del proceso.
 - e. Orden maestra de acondicionamiento para cada presentación, y de acuerdo con el equipo de acondicionamiento la cual debe contener la siguiente información:
 - i. Nombre del producto, forma farmacéutica y concentración.
 - ii. Relación completa de los materiales para el acondicionamiento, incluyendo clave, nombre y cantidad.

- iii. Instrucciones detalladas para el proceso de acondicionamiento.
- f. Especificaciones del producto.
- g. Método analítico para el producto.
- h. Especificaciones de materias primas, o referencia de las mismas utilizadas en el establecimiento.
- i. Descripción de la presentación o presentaciones del producto y el tipo de envase primario y secundario.
- j. Especificaciones para el material de acondicionamiento.
- k. PNO para limpieza y operación de los equipos utilizados en la fabricación de los productos.
- l. PNO's para la limpieza de las áreas de la fabricación.
- m. PNO's para las operaciones relacionadas con los sistemas críticos del establecimiento.

1.4. Auditoría interna ⁽⁴⁾

Las áreas de un establecimiento dedicado al proceso de medicamentos y productos biológicos deben hacer auditorías internas periódicamente de acuerdo a los pasos siguientes, que también deberán de llevar a cabo las auditorías externas:

1. Programas de auditorías.
2. Plan de auditorías.
3. Informe de auditoría.
4. Informe de seguimiento.
5. Desviaciones.
6. Informe de cierre de auditoría.
7. Certificados de calificación del personal auditor.
8. Registros de todo lo anterior.
9. Aseguramiento de la calidad de las auditorías.

(4) Recopilado de: PROYECTO DE NORMA OFICIAL NOM-059-SSA1-1998. BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUÍMICO FARMACÉUTICA. Noviembre 1995.

2. Estudios para demostrar la intercambiabilidad en los medicamentos

El departamento de control de calidad es generalmente el encargado de verificar que las "Buenas Prácticas de Manufactura" cumplan con su objetivo y el medicamento con las especificaciones establecidas durante su diseño, frecuentemente las características de calidad de los medicamentos que son más relevantes y que se deben cumplir, incluyen:

Identidad: Esto es asegurarse que el principio activo es realmente el deseado; cuando se quiere identificar al fármaco exclusivamente se recomienda seguir las técnicas de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) aunque es aconsejable usar técnicas espectroscópicas o en su defecto cromatográficas, para identificar enantiómeros rotación óptica, etc. En los medicamentos será suficiente un ensayo cromatográfico o infrarrojo, pero siempre con base a técnicas de la FEUM.

Pureza: El medicamento deberá estar sin mezclarse con otras sustancias, los límites de aceptación de impurezas para cada fármaco se presentan en la FEUM: La industria farmacéutica se hará cargo de verificar que el proveedor le entregue productos que cumplan con estas características, es además importante recordar que en la forma farmacéutica tampoco debe haber sustancias contaminantes y que no se presenten productos de degradación, no obstante en caso de degradación del fármaco se deberá verificar en que tiempo e identificar los diferentes productos de degradación.

Potencia: Se determina por medio de la dosis necesaria para producir un efecto concreto de una intensidad dada, es común que esta característica se establezca en los estudios de farmacodinamia.

Eficacia: Se refiere al efecto terapéutico que debe producir y a la eficiencia del producto para entregar la droga a circulación sistémica pues de esto último depende el inicio del efecto, la intensidad del mismo (determina si se puede llegar a la concentración mínima tóxica) y su duración; frecuentemente la eficacia se establece desde el diseño y desarrollo del medicamento.

Seguridad: Es la cantidad de fármaco dentro del organismo que se encuentra entre la concentración mínima efectiva (CME) y la concentración mínima tóxica (CMT), al igual que el anterior es frecuente que se establezca desde el diseño y desarrollo del medicamento.

Uniformidad de masa: Se aplica a medicamentos sólidos como son tabletas, cápsulas, granulados, supositorios y grageas, se debe verificar que el peso individual de cada medicamento sea semejante con los otros del mismo lote y las desviaciones permisibles se deben ajustar a las indicaciones de la FEUM.

Uniformidad de contenido: El principio activo debe estar distribuido regularmente en todo el medicamento; es recomendable realizar estas pruebas en tabletas, cápsulas, granulados, sólidos, preparaciones de uso parenteral, supositorios grageas, etc.

Disolución: En su definición más simple, es el proceso por el cual un soluto sólido de relativa poca solubilidad entra en solución, y en que tiempo sucede esto.

Estabilidad: Es la propiedad de un medicamento contenido en un envase, para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso, las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados. Abarca diversos estudios, para el caso de sólidos: estudios organolépticos, contenido del fármaco o potencia biológica, productos de degradación, humedad, dureza, friabilidad, disolución, licuefacción, etc., para el caso de semisólidos y líquidos: estudios organolépticos, contenido del fármaco o potencia biológica, productos de degradación, humedad, disolución, pH, viscosidad, resuspendibilidad, pérdida de peso, homogeneidad, tamaño de partícula, contenido de conservador, hermeticidad, etcétera.

Biodisponibilidad: Es una característica del medicamento administrado en un sistema biológico, que implica la medición de la velocidad verdadera y de la cantidad total (extensión) de la droga que llega a la circulación general a partir de una forma posológica administrada y consecuentemente la **bioequivalencia** que se refiere a los medicamentos equivalentes farmacéuticos que presentan biodisponibilidad comparable.

De esta manera para que un medicamento entre al mercado como genérico intercambiable empleado para un mismo tratamiento con las mismas indicaciones terapéuticas sin necesidad de hacer estudios preclínicos y clínicos, deberán ocuparse las mismas recomendaciones de dosificación y las características de calidad que las de los medicamentos con marca comercial y del mismo modo ocurre con los procesos de fabricación, que deberán además realizarse cumpliendo con la "Buenas Prácticas de Manufactura".

No obstante, de todos los parámetros mencionados el más importante es el de bioequivalencia, pues garantiza que un medicamento de igual forma y formulación farmacéutica tiene similar acción terapéutica y misma biodisponibilidad lo que implica su intercambiabilidad; aunque existen formas farmacéuticas que de acuerdo a su administración ó solubilidad solo con el perfil de disolución se logra demostrar su intercambiabilidad.

Por otra parte, antes de continuar es necesario hacer hincapié en que existen diferentes tipos de equivalencias que no se deben confundir y ellas son:

Equivalencia química, corresponde a la incorporación, en dos medicamentos destinados a una vía de administración común, de una dosis nominal idéntica del mismo principio activo. En general la forma farmacéutica de estos medicamentos es parecida (cápsulas y comprimidos, por ejemplo) y cumple las mismas normas fisicoquímicas oficiales (valoración de principio activo y tiempo de disgregación, por ejemplo).

Equivalencia farmacéutica, corresponde a la incorporación en dos formas farmacéuticas iguales, de una dosis nominal idéntica del mismo principio activo. Estos equivalentes deben satisfacer por otra parte, el conjunto de las normas oficiales presentadas

o susceptibles de ser establecidas en la farmacopea (cinética de liberación "in vitro" del principio activo, por ejemplo).

Alternativas farmacéuticas: Productos que contienen la misma molécula terapéutica pero en diferentes sales con efectos terapéuticos y perfiles de reacciones adversas similares, cuando se administran a pacientes en dosis terapéuticamente equivalentes y deben cumplir con las pruebas de control de calidad.

Equivalencia farmacológica, corresponde a la incorporación de dos medicamentos de moléculas químicamente distintas, pero que conducen a una misma actividad intrínseca que indica la presencia "in vitro" de un mismo sustrato molecular activo. Las sales o ésteres de un mismo principio activo poseen estas equivalencias, en la medida que una parte de la actividad no es imputable al agente salificante o esterificante. Un metabolito activo común, produce dos moléculas inactivas por sí mismas, puede teóricamente, asegurar esta equivalencia. En el marbete se coloca por lo general "X equivalente a Z".

Equivalencia clínica o terapéutica, corresponde a medicamentos equivalentes farmacológicos, químicos o farmacéuticos, que conducen con una posología idéntica, a la misma eficacia terapéutica controlada o a la misma toxicidad en un mismo individuo.

Equivalencia biológica o bioequivalencia, corresponde a medicamentos, que son equivalentes químicos y farmacéuticos, que a la misma posología y según los niveles sanguíneos del principio activo, presentan criterios de biodisponibilidad idénticos en un mismo individuo.

Ya que en los estudios de bioequivalencia debe compararse la biodisponibilidad, se hablará más sobre el tema.

2.1. Biodisponibilidad ⁽⁵⁾

La biodisponibilidad, es la medida de la cantidad relativa de fármaco que llega a la circulación general y a la velocidad a la cual esto ocurre.

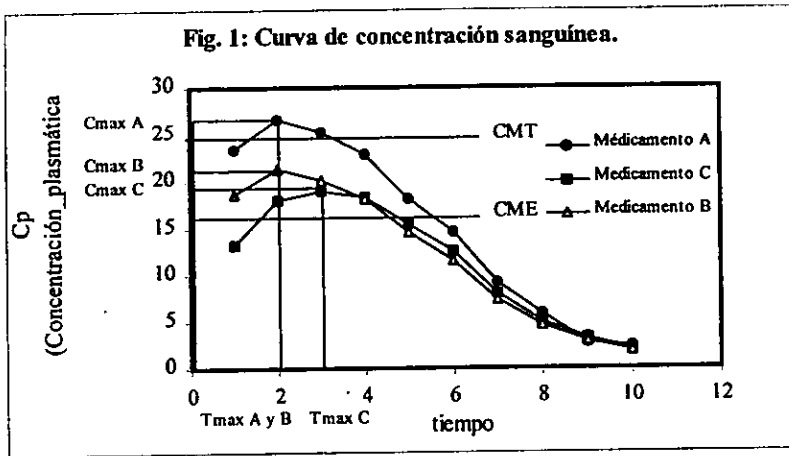
En general para estimar la biodisponibilidad se realiza una curva de concentración sanguínea (sérica o plasmática) en función del tiempo. Los parámetros que se evalúan en un estudio de biodisponibilidad son:

C_{max}: Concentración plasmática máxima. A medida que la droga se absorbe, aparecen concentraciones crecientes de la droga en muestras sucesivas hasta que llega a la concentración máxima y es el punto C_{max}, representa más o menos el momento en que la absorción y la eliminación de la droga se han igualado.

T_{max}: Tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima.

(5) Recopilado de: Jung Cook, H. BASES TÉCNICO CIENTÍFICAS PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA. 1998.

Por medio de estos dos parámetros se estima la velocidad de absorción del medicamento. A continuación se esquematizan estos parámetros para entender mejor el concepto.



Podemos observar que el medicamento A se encuentra más rápido que el C en circulación general, por lo que se producirá más rápido el efecto terapéutico y entra una cantidad mayor en el mismo tiempo que B, sin embargo este medicamento no es seguro, pues dos de sus concentraciones llegan a la Concentración mínima tóxica; El medicamento C es mucho más lento que el B pues se alcanza una concentración plasmática máxima menor que para B y en un mayor tiempo. Si se considera a B como el medicamento de referencia se concluye que el producto A no podrá ser intercambiable con B y para C se deberá considerar los intervalos de confianza (se acepta del 80 al 120% en Estados Unidos y en Europa del 70 al 130%).

El último parámetro es ABC_{∞} , es el área bajo la curva, de la concentración sérica, sanguínea o plasmática a tiempo infinito, y se le puede considerar representativa de la cantidad de droga absorbida tras la administración de una sola dosis de droga, a veces es el más importante, esta expresada en $[(\text{cantidad}) / (\text{volumen} \times \text{tiempo})]$, por ejemplo $[(\mu\text{g})/(\text{ml} \times \text{hrs})]$.

Con base al último parámetro se han establecido dos tipos de biodisponibilidad:

Biodisponibilidad absoluta: Comparación de una administración intravenosa contra la administración extravascular, como el producto de referencia se administra por vía intravenosa se puede observar se existe efecto del primer paso. Su fórmula es:

$$\%F = \frac{ABC_x}{ABC_{IV}} \cdot \frac{D_{IV}}{D_x} \cdot 100$$

Donde:

%F = Por ciento de biodisponibilidad absoluta.

ABC_x = Área bajo la curva del medicamento a estudiar.

ABC_{IV} = Área bajo la curva del medicamento de referencia, por vía intravenosa.

D_x = Dosis del medicamento a estudiar.

D_{IV} = Dosis del medicamento de referencia, por vía intravenosa.

Biodisponibilidad relativa: Comparación de dos productos administrados por vía extravascular, con base a esto se hacen los estudios de bioequivalencia, su fórmula es:

$$\%B = \frac{ABC_x}{ABC_{STD}} * \frac{D_{STD}}{D_x} * 100$$

%B = Por ciento de biodisponibilidad relativa.

ABC_x = Área bajo la curva del medicamento a estudiar.

ABC_{STD} = Área bajo la curva del medicamento de referencia.

D_x = Dosis del medicamento a estudiar.

D_{STD} = Dosis del medicamento de referencia.

De manera similar se pueden obtener perfiles acumulativos de la cantidad urinaria de la droga en función del tiempo, para esto se tienen las siguientes fórmulas:

$$\%F = \frac{X_{U\infty x}}{X_{U\infty IV}} * \frac{D_{IV}}{D_x} * 100$$

Donde:

%F = Por ciento de biodisponibilidad absoluta.

X_{U∞ x} = Cantidad total acumulada de fármaco en la orina en un tiempo infinito del medicamento a estudiar.

X_{U∞ IV} = Cantidad total acumulada de fármaco en la orina en un tiempo infinito del medicamento de referencia, por vía intravenosa.

D_x = Dosis del medicamento a estudiar.

D_{IV} = Dosis del medicamento de referencia, por vía intravenosa.

$$\%B = \frac{X_{U\infty x}}{X_{U\infty STD}} * \frac{D_{STD}}{D_x} * 100$$

Donde:

%B = Por ciento de biodisponibilidad relativa.

X_{U∞ x} = Cantidad total acumulada de fármaco en la orina en un tiempo infinito del medicamento a estudiar.

X_{U∞ STD} = Cantidad total acumulada de fármaco en la orina en un tiempo infinito del medicamento de referencia.

D_x = Dosis del medicamento a estudiar.

D_{STD} = Dosis del medicamento de referencia.

Para que cualquier droga se absorba, primero debe entrar en solución; las características físicas de la droga y la composición de la forma posológica pueden afectar

su velocidad de absorción y los consiguientes niveles sanguíneos de la droga, esto es su biodisponibilidad; a continuación se mencionarán algunos de las características que influyen:

Propiedades del fármaco: ⁽⁶⁾

1. Proceso de síntesis de la molécula
2. Solubilidad y velocidad de disolución del P.A. en los medios biológicos

La absorción es un fenómeno dinámico, si el principio activo (P.A.) es poco soluble, pero fácilmente absorbible, se absorberá desde el momento de su disolución y desaparecerá del medio, permitiendo así la disolución de la nueva fracción.

Sin embargo, para todo principio activo absorbible la velocidad de disolución es uno de los factores decisivos en su absorción.

Noyes y Whitney en 1897 establecieron la siguiente ecuación, relativa a la velocidad de disolución de una sustancia en un disolvente:

$$\frac{dC}{dt} = K * A * (C_s - C_t)$$

Donde:

dC/dt = Velocidad de disolución.

K = Constante de velocidad de disolución.

A = Superficie de intercambio entre el producto no disuelto y el disolvente.

C_s = Concentración del fármaco en la capa de disolvente que rodea al P.A. (prácticamente igual a la concentración de saturación, es decir, a la "solubilidad" del producto en el medio líquido que lo baña).

C_t = Cantidad de P.A. disuelto a tiempo "t" en el volumen total del disolvente.

Nernst y Brunner, desarrollaron una ecuación de disolución a través de una capa de difusión:

$$\frac{dW}{dt} = \frac{D * A}{h} (C_s - C_t)$$

Donde:

dW/dt = Velocidad de disolución.

W = Masa del principio activo disuelto en cualquier instante.

A = Superficie de intercambio entre el producto no disuelto y el disolvente.

D = Coeficiente de difusión del principio activo disuelto en el disolvente (que varía según la temperatura y velocidad de agitación).

C_t = Cantidad del principio activo disuelto a tiempo "t" en el volumen total del disolvente.

C_s = Concentración del P.A. a saturación (límite de solubilidad en la capa estacionaria de disolvente, de espesor h, que está en contacto en cada partícula sólida).

h = Espesor de la capa de disolvente.

(6) Recopilado de: Aiche, J. M. et al. BIOPARMACIA. 1983.

Esta ecuación muestra que el P.A. se disuelve instantáneamente en una capa muy delgada de disolvente situada alrededor de la partícula, hasta la obtención de una solución saturada.

En el estudio, el P.A. no puede disolverse más mientras una fracción del producto disuelto no haya salido de esta capa por difusión en el líquido ambiente; esta difusión que permite la continuidad de la disolución, puede tener lugar mientras no este saturado el líquido ambiente. Este fenómeno se verifica si existe absorción del P.A. a través de la membrana de las células absorbentes en contacto con este medio líquido.

Sin embargo, puede señalarse que alrededor de los cristales a veces se consigue establecer una película que permite provocar un retardo de la difusión.

Por otra parte, se observa que la importancia de la superficie efectiva de las partículas del P.A. en contacto con el disolvente. El tamaño de partícula es una de los primeros parámetros a determinar para obtener la velocidad potencial del P.A..

Si el P.A. no es rápidamente absorbido después de la disolución, su concentración en el volumen total de disolvente tiende hacia la concentración de saturación (C_s) y toda la disolución posterior se encuentra retardada. La absorción del P.A. esta entonces limitada por su velocidad de difusión en el medio y en la membrana. Si por el contrario, el principio activo se absorbe más rápido de lo que se disuelve, el término C_1 es despreciable frente a C_s y la disolución se produce en condiciones de disolución tales que la velocidad de absorción del fármaco esta limitada por su velocidad de disolución.

3. Influencia del tamaño de partícula

Las ecuaciones de Noyes y Whitney o de Nernst y Brunner demuestran que la velocidad de disolución es directamente proporcional a la superficie del P.A. en contacto con el disolvente. Es lógico pensar en la disminución del tamaño de las partículas del fármaco para aumentar la superficie de contacto entre éste y el disolvente.

Esta disminución del tamaño de las partículas tiene como consecuencia un aumento de la velocidad de absorción si esta limitada por la disolución. De hecho, la reducción del tamaño de la partícula influye, no sólo sobre la velocidad de disolución, sino también, en menor grado, sobre la solubilidad del producto según la siguiente ecuación:

$$\log \frac{S}{S_0} = \frac{2 V \gamma}{2.303 RT r}$$

S = Solubilidad de las partículas micronizadas.

S_0 = Solubilidad del producto no micronizado.

V = Volumen molar.

γ = Tensión superficial.

R = Constante de los gases.

T = Temperatura absoluta.

r = Radio final (en cm por ejemplo).

La incidencia de este aumento de solubilidad debe ser pequeña respecto a la del aumento de superficie ofrecida a la disolución por reducción del tamaño de las partículas, (Higuchi ha demostrado que la solubilidad solo aumenta 1% aunque el tamaño de las partículas obtenidas sea próxima a 1 μm).

En los casos en los que la velocidad de disolución intrínseca del fármaco es muy pequeña la absorción será mucho más rápida si se aumenta la superficie específica, y en consecuencia práctica disminuirá la dosis administrada, evitándose el peligro potencial de partículas que normalmente no están disueltas en el organismo, pero que por accidente pudieran estarlo.

De hecho, para conseguir una administración farmacéutica totalmente segura, el P.A. de toda forma farmacéutica debe ser totalmente liberado y disuelto durante su permanencia en el organismo, por ejemplo se aplica a la aspirina, vitamina A y la griseofulvina.

No obstante, al reducir el tamaño de las partículas se puede tropezar con dificultades de humectación o con una reaglomeración de las partículas bajo el efecto de la energía acumulada por ellas en el transcurso de una trituración mecánica excesiva, estos fenómenos disminuyen la velocidad de disolución, por lo que a menudo se observa que existe un tamaño óptimo que favorece la disolución.

Por otra parte existen circunstancias en las que interesará, por el contrario, la utilización de las partículas bastante voluminosas para disminuir la absorción, tal es el caso de suspensiones cristalinas de hormonas naturales (benzoato de estradiol, de progesterona, propionato de testosterona) o sintéticas (acetato de desoxicorticosterona, dipropionato de hexoestrol, dipropionato de dinoestrol) cuya acción farmacológica se prolonga varias semanas.

No debe olvidarse que el aumento de la superficie específica de un principio activo aumenta su reactividad. Si se trata de sustancias lábiles como la penicilina y la eritromicina, la reducción del tamaño de las partículas, a pesar de acelerar la velocidad de disolución, pueden favorecer la degradación y por consiguiente, la disminución de la cantidad del principio activo absorbido. Los polvos finos son más sensibles a los agentes exteriores, pueden perder una parte o incluso la totalidad de sus propiedades después de su compresión. Los caracteres oragolépticos también pueden sufrir alteraciones: la división puede aportar un cambio de color y un incremento del gusto amargo.

Por otra parte es posible obtener "*in situ*", en el propio organismo, partículas muy pequeñas, preparadas para una disolución rápida, por precipitación, por ejemplo.

4. Influencia de la solubilidad del P.A.

La velocidad de disolución, definida en la ecuación de Noyes y Whitney, es proporcional a la superficie específica y a la diferencia de $C_s - C_t$, es decir, a la diferencia entre la concentración de saturación y a la cantidad del P.A. disuelto en tiempo "t". Es

interesante, y a veces necesario, aumentar el límite de solubilidad C_s a fin de acelerar la disolución. Esto se puede lograr mediante distintos procedimientos:

- Químicos: Modificaciones químicas, como formaciones de sales, ésteres, complejos, etcétera.
- Físicos: Modificaciones del estado cristalino del principio activo.
- Farmacéuticos: Adición de excipientes (solubilización, formación de complejos, etc.).

A. Influencia de las modificaciones del estado químico.

Su finalidad es modificar las propiedades como la solubilidad y la velocidad de disolución, y asegurar la estabilidad, evitar la incompatibilidad o mejorar el sabor y el olor de los principios activos.

a) Formación de sales

Las sustancias ionizadas son más solubles en agua que las no ionizadas. La formación de sales a partir de un P.A. tiene por finalidad transformar una sustancia, ácida o básica, poco ionizada y poco hidrosoluble, en una sal ionizada más hidrosoluble.

Los principios activos básicos se disuelven más rápidamente en el estómago que en el intestino, mientras que para los P.A. ácidos ocurre lo contrario. La formación de sales es el método de elección para aumentar la concentración de saturación, C_s , de los ácidos débiles poco solubles en medio gástrico. Por ejemplo, la utilización de una sal de ácido débil, muy soluble en agua permite alcanzar una mayor velocidad de disolución: la sal actúa como su propio amortiguador y aumenta el pH del entorno inmediato. Las moléculas ionizadas difunden rápidamente desde las partículas del medicamento hacia el contenido gástrico. Aunque estas moléculas precipiten en el jugo gástrico (ácidos débiles poco solubles en agua), se trata de partículas extremadamente pequeñas, y debido a su gran superficie específica, se redisuelven rápidamente. Como la absorción de un ácido en medio gástrico es relativamente rápida, no se produce una saturación de medio y se verifica una rápida disolución de las partículas remanentes para "recargar" el medio.

Nelson y Schaldemos modificaron la ecuación de Noyes y Whitney para tener en cuenta la presencia de esta capa de difusión:

$$\frac{dC}{dt} = K \cdot A \cdot C_o \cdot \frac{K_a}{Hd^+}$$

dC/dt = Constante de velocidad de disolución.

K = Constante de velocidad de disolución.

A = Superficie efectiva del P.A. no disuelto en contacto con el disolvente.

C_o = Solubilidad del ácido libre.

K_a = Constante de disociación del ácido.

Hd^+ = Concentración en la capa de difusión.

La diferencia de pH que existe entre el líquido gástrico y la capa de difusión alrededor de una partícula de una sal sódica o potásica de ácido débil, favorece la disolución de ésta. Lo mismo ocurre con las bases débiles en el medio intestinal, sean administradas en forma de sales o se hayan salificado y disuelto durante su permanencia en el estómago.

Para favorecer el establecimiento de la zona de micro-pH alcalino, en la capa de difusión alrededor de la partícula de un P.A. ácido débil, algunas veces se utiliza una sustancia básica como el carbonato mono o disódico, mezclado o asociado al fármaco en la forma farmacéutica.

Hay casos en los que la salificación no produce variación, esto demuestra que la cinética de absorción no siempre es paralela a la cinética de disolución: la velocidad de disolución es un factor que influye, pero las características de absorción propias de un P.A. son las que en realidad determinan su absorción.

Existen casos en los que la administración de una sal disminuye la disolución y, consecuentemente la absorción del fármaco respecto al ácido poco ionizado correspondiente, pudiendo ser debido a la precipitación de una película insoluble en la superficie de los comprimidos que los contienen, lo que frena su disgregación y la disolución de su principio activo.

b) *Formación de ésteres*

En general lo que se consigue es un retardo en la disolución para evitar una degradación del producto a nivel gástrico, para retardar o prolongar la acción de algunos fármacos o para enmascarar un sabor desagradable.

B. *Influencia de la modificación del estado físico*

a) *Estado cristalino o amorfo*

Las partículas sólidas se presentan en forma cristalina o amorfa, los cristales tienen una forma definida según los sistemas cristalográficos establecidos, y la conservación incluso después de una trituración fina, puesto que la organización de las moléculas en la red permanece intacta. Los productos amorfos no poseen una estructura definida, sino que presentan irregularidad en las tres dimensiones; generalmente las sustancias amorfas son más solubles que los cristales, pues se necesita más energía para arrancar una molécula de una red organizada en forma cristalina, que para arrancarla del conjunto desorganizado de una estructura amorfa.

La mayor solubilidad de las formas amorfas se acompaña a menudo de una mayor inestabilidad (penicilina vía oral, por ejemplo). La transformación de una forma se realiza del estado amorfo al cristalizado, de manera irreversible. Si el principio activo se presenta en forma cristalina, la configuración y el tamaño de sus cristales tiene importancia:

- En la fabricación de comprimidos, pues la configuración cristalina puede modificar la fluidez del P.A. y su compresibilidad.
- En la administración parenteral de suspensiones o de comprimidos de implantación, P.A. cristalizados, por aristas agudas o de agujas finas y largas pueden provocar dolores.
- La velocidad de disolución también esta en función de la superficie y del tamaño de las caras de los cristales: Es más elevada cuanto más pequeñas son las aristas, cuanto más regulares son los cristales, más reproducibles son las velocidades de disolución y el efecto terapéutico, a diferencia de los cristales asimétricos o heterosimétricos.

Frecuentemente se observan imperfecciones y defectos cristalinos, modificando las fuerzas de enlace y las moléculas pueden estar más o menos retenidas, por lo que la densidad y la distribución de los defectos en la red condicionarán la disolución del P.A., después de su liberación.

Los defectos pueden ser de varios tipos: rayas en la superficie o en el interior, orificios en la red vacíos o átomos extraños en posición externa a la estructura geométrica regular; y se clasifican en dos tipos: las dislocaciones de los vértices (influencia en la velocidad de disolución muy pequeña) y las dislocaciones en forma de espiral, más importantes, dando origen a la teoría de la dislocación, que explica el crecimiento y disolución progresiva de los cristales.

En la forma espiral de los átomos no se encuentran superpuestos, la parte plana originada por la dislocación presenta un gran número de entrantes, y los elementos estructurales solo están unidos a sus vecinos por 3 o 4 caras y la disolución se produce a lo largo de las dislocaciones, y al encontrarse una impureza bloquean la disolución de las moléculas.

Otras imperfecciones cristalinas son las tensiones creadas en la red, se origina después de un tratamiento térmico o mecánico. Los cristales deformados tienen un punto de fusión más bajo y una solubilidad más elevada.

b) Influencia del polimorfismo

Se dice que una sustancia presenta un fenómeno de polimorfismo cuando puede cristalizar en varios sistemas cristalinos distintos, en función de la temperatura, la presión y las condiciones de conservación, en el interior la disposición de los cristales es diferente lo que conduce a diferentes propiedades físicas (organolépticas, punto de fusión, solubilidad, propiedades ópticas y eléctricas, etc.), pero cuando las estructuras cristalinas se desmontan por fusión o disgregación los diferentes polimorfos presentan estados líquidos o gaseoso idénticos.

A cualquier temperatura, solo una forma es estable y las formas inestables se denominan "metaestables", evolucionando hacia la forma estable. Estas formas metaestables son más solubles (sobre todo en H₂O) y poseen velocidades de disolución y de reacción química mucho mayores que las formas estables. Influyendo favorablemente sobre la magnitud de absorción. Desde el punto de vista tecnológico, los cambios de estas formas

metaestables pueden introducir problemas en los procesos de fabricación, desde la formación de un "pastel" por crecimiento cristalino hasta la inactivación completa del P.A. Los pequeños cristales de forma metaestable son más estables que los grandes, pero los procedimientos físicos como la trituración, provocan la forma de la conversión de la forma metaestable a la más estable, por lo tanto conviene tener desde el principio cristales pequeños.

c) Solvatos e hidratos

Durante la cristalización, el H₂O y las moléculas del disolvente pueden convivir formando enlaces más o menos estables, dando lugar a los solvatos, si es medio acuoso a los hidratos, las propiedades físicas pueden ser distintas de la forma anhidra. En general la disolución es más rápida a partir de la forma anhidra que la hidratada del mismo P.A., los solvatos e hidratos se pueden formar durante la *síntesis de la molécula* y durante la fabricación o almacenamiento de la forma farmacéutica.

Propiedades de la forma farmacéutica: ⁽⁷⁾

1. Proceso de fabricación del medicamento: Un aspecto importante a considerar son las diferencias que ocurren, con frecuencia, en relación con ingredientes no activos, sus concentraciones y características de calidad entre la formulación utilizada en las investigaciones preclínicas y clínicas y los lotes de producción, las que pueden producir modificaciones apreciables de la biodisponibilidad. Igual importancia tienen las diferencias de biodisponibilidad de lote a lote, causadas por ligeras modificaciones en la formulación o por cambios en los procesos de producción. En este sentido, todos los medicamentos, tanto los innovadores con marcas comerciales como los genéricos de cualquier tipo, se encuentran en la misma relación con la formulación que originalmente se utilizó en las investigaciones clínicas que determinaron la aprobación del nuevo producto.

2. Formación de eutécticos

Un eutéctico es una mezcla sólida de dos sustancias, en la que el punto de fusión es inferior a la de las sustancias aisladas. Se obtiene por cristalización de una mezcla de dos sustancias poco o nada solubles una en otra. El eutéctico obtenido está constituido por una mezcla íntima de los cristales de las dos sustancias.

Estas mezclas sólidas a temperatura ambiente, formadas por un vector o matriz sólida muy hidrosoluble, farmacológicamente inactivo y por una sustancia poco soluble, se obtiene por fusión después de la mezcla de los dos compuestos hasta el enfriamiento total (y solidificación). A continuación se pulveriza el producto sólido obtenido. En estas combinaciones el fármaco se encuentra en estado molecular. Al ponerse en contacto con agua, o con los líquidos del organismo, el vector se disuelve rápidamente aumentando la velocidad de disolución del fármaco, las sustancias utilizadas son: manitol, urea, ácido succínico, polivinilpirrolidona, ácido ascórbico, polioxietilenglicoles, ácido desoxicólico, etc.

(7) *Idem.*

3. Formación de complejos

Los complejos a estudiar, no son iones unidos por enlaces covalentes o iónicos, sino por fuerzas intermoleculares, uniones por puentes de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals, etcétera.

La formación de complejos, causa que no atraviesen membranas, pero aumentan la disolución muchas veces de la sustancia, y la absorción pues la formación del complejo es reversible dentro del organismo, y en caso contrario se puede usar como medicamento de acción sostenida. Algunos complejos pueden franquear más rápidamente que el principio activo libre, aumentando la actividad biológica (por ejemplo hierro complejoado con ácido cítrico). Existen complejos especiales, desprovistos de fuerzas intermoleculares, denominados clatratos o compuestos jaula, se forman a partir de una sustancia capaz de configurar una jaula que pueda aprisionar otra sustancia en el espacio interior de su estructura, se obtiene por cristalización a partir de una solución que contiene el producto a complejar.

En ocasiones la presencia de un complejo en la formulación puede inhibir más o menos fuertemente la absorción de un P.A.

4. Agentes que modifican la constante dieléctrica del medio

La solubilidad de las sustancias está en función de la constante dieléctrica del medio: Para algunos valores de la constante dieléctrica se obtiene una solubilidad óptima. Se puede por tanto disolver el P.A. en un vehículo o una mezcla de disolventes fisiológicamente compatibles, que presentan una constante dieléctrica favorable a la disolución.

5. Agentes de solubilización micelar

Los agentes tensoactivos son moléculas que presentan una cadena lipófila y una fracción hidrófila. Cuando su concentración en solución sobrepasa cierto valor (concentración micelar crítica), sus moléculas se asocian para formar agregados o "micelas" de forma esférica, la parte no polar de la molécula del tensoactivo se encuentra dirigida hacia el interior de la micela, lo que permite incorporar una sustancia lipófila no hidrosoluble, la parte hidrófila esta dirigida hacia el exterior (medio acuoso). Los P.A. se encuentran incluidos a niveles más o menos profundos de la micela según su polaridad, los más polares se adsorben en la superficie. Esto puede favorecer o inhibir la absorción, pues hay dos fases en equilibrio dentro de la solución, el coeficiente de reparto del principio activo entre la fase acuosa y la fase micelar es constante e independiente de la concentración del P.A.

Esto inhibe la absorción si el P.A. es hidrosoluble por si solo, pues retarda su liberación, si por el contrario es muy hidrófobo esto favorecerá su disolución.

Los tensoactivos pueden tener una acción propia en algunos procesos fisiológicos: Prolongación de tiempo de vaciamiento gástrico, inhibición de las secreciones y

disminución de la motilidad intestinal. En el caso de favorecer la absorción, esto puede ser por causa de disminuir la tensión interfacial, lo que mejora la humectación de la forma farmacéutica y del P.A. provocando una disolución más rápida, pero se debe tener en cuenta que una humectación demasiado rápida puede favorecer la degradación gástrica.

6. Recubrimiento por productos hidrófilos

Consisten en recubrir un principio activo, poco hidrófilo, con una capa fuertemente hidrófila, permitiendo una humectación rápida de las partículas, lo que facilitará su disolución: Pulverización en una solución de goma arábiga por ejemplo.

7. Humidificación

La humidificación de la superficie sólida de la dosificación controla el acceso de líquido a la superficie sólida, y muchas veces, es el factor limitante en el proceso de disolución. La velocidad de humidificación depende de la tensión superficial a nivel de la interfase (tensión interfacial) y sobre el ángulo de contacto, entre la superficie sólida y el líquido; Un ángulo de contacto de más de 90° indica escasa humidificación.

Para las cápsulas, la cubierta de gelatina es extremadamente hidrofílica, y por lo tanto no hay problemas de humidificación para la dosificación en sí (aunque pueda existir para los polvos que se hallan dentro).

8. Componentes de los comprimidos que alteran la biodisponibilidad ⁽⁸⁾

Fijador: Si la proporción de fijador es demasiado escasa se producen problemas de escurrimiento y los comprimidos no mantienen su integridad y si es excesiva puede dificultarse su liberación (velocidad de disolución) de la droga a partir de los comprimidos.

Relleno: Se utiliza para producir un comprimido de tamaño aceptable, pero puede suceder que la droga se fije al relleno y esto deteriore la biodisponibilidad.

Desintegrante: Su exceso produce comprimidos que pueden desintegrarse en el frasco a causa de la humedad atmosférica y su déficit puede impedir que se realice la desintegración.

Lubricante: Para mejorar el escurrimiento del polvo en la máquina tableteadora. Los lubricantes suelen ser materiales hidrófobos como ácido esteárico o estearato de magnesio o de calcio. La escasez de lubricante no permite preparar comprimido y el exceso puede producir un comprimido revestido de una capa hidrófoba impermeable al agua, que puede inhibir la desintegración del comprimido y la disolución de la droga.

Con el fin de establecer la cantidad de fármaco que se absorbe y llega a circulación general y conque velocidad se realizan los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, estos estudios tienen diversos ANTECEDENTES ⁽⁹⁾ que comienzan en Estados Unidos de

(8) Recopilado de: Remington. FARMACIA. 1987.

(9) Recopilado de: DRUG PRODUCT SELECTION, PART I. HISTORY AND LEGAL OVERVIEW. Julio de 1991. y de Shapiro, Larry J. et al. LOOK ALIKE PRESCRIPTION DRUGS. A HISTORICAL PERSPECTIVE OF LEGAL ISSUE. Agosto de 1982.

América y se remonta hacia cinco década atrás, en 1938 el Congreso presentó el Acta Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (sus siglas en inglés FFDCa), proponiendo esta legislación a raíz de la tragedia del elixir de sulfanilamida en la cual su lanzamiento al mercado provocó más de 100 muertes, pues la sulfanilamida fue manufacturada en tabletas o polvos con dietilén glicol, un solvente muy tóxico. En el acta de 1938 se afirma que un medicamento nuevo requiere demostrar ser seguro (pero no efectivo) para comercializarse; en la sección 505 del acta prohíbe la introducción de un medicamento nuevo, a menos que la Aplicación de un Medicamento Nuevo (NDA sus siglas en inglés) haya sido aprobada por la Secretaría de Agricultura, una responsabilidad más tarde transferida a la Comisión de Alimentos y Medicamentos, una parte de NDA se aplica a reportar una lista de componentes seguros para los medicamentos, descripción de procesos de manufactura y alguna otra información. La sección 201 del acta define un "new drug" (medicamento nuevo) como un medicamento cuya composición todavía no es en general reconocida entre expertos como segura, no obstante el uso del etiquetado, en el cual se reconocen los estudios básicos y el material no ha sido usado ampliamente o por mucho tiempo. La palabra "composición" fue la llave para ampliar la definición de un medicamento más allá del ingrediente activo.

La siguiente fase de regulación de medicamentos importante, comenzó en 1962 con la enmienda de FFDCa de 1938, la sección 505 fue cambiada, así los medicamentos nuevos tendrían que demostrar eficacia y seguridad para ser comercializados. La FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos, siglas en inglés) dio la adecuado suspensión de la aprobación de algunos medicamentos que representaban un inminente peligro. Quien manufacturó medicamentos después de 1962, requirió para establecerse demostrar la seguridad y efectividad de los productos médicos y posteriormente obtener la aprobación para su comercialización. El concepto "new drug" se transformó del término forma farmacéutica entera a entidad química terapéutica. Esta duplicación de costosas pruebas clínicas, las cuales habían sido preformuladas por un producto innovador y aprobadas por la FDA ha sido una causa para emprender la manufactura de medicamentos genéricos. Subsecuentemente la legislación y regulación fueron destinadas a este problema.

En 1967, FDA manda instituir un estudio por las enmiendas de 1962 para evaluar la eficacia de los medicamentos prescritos, introducidos entre 1938 y 1962. Este estudio llamado de Implementación del Estudio de la Eficacia de los Medicamentos (siglas en inglés DESI) encontró que de 3,443 medicamentos y revisiones de versiones de genéricos, aproximadamente 900 fueron removidos del mercado y algunos otros fueron reformulados, relevados o restringidos a ciertas indicaciones. Por estos estudios y por expirar varias patentes fue menos gravoso la entrada de genéricos en el mercado, debido a esto en 1970 FDA propone la Aplicación Abreviada de Medicamentos Nuevos (ANDA, siglas en inglés), debido a que el producto innovador ya demostró su seguridad y eficacia, la manufactura de genéricos fue exenta de las costosas pruebas clínicas y en animales; sin embargo se requiere de nueva información para los ANDA, la aplicación de la manufactura de un producto, calidad aceptable, igual efectividad y seguridad según el producto innovador, así como formulación del medicamento, métodos de manufactura, procedimientos de control de calidad, etiquetado, datos de bioequivalencia y alguna información específica requerida por la FDA, estos requerimientos son idénticos a los necesarios para un medicamento con nombre comercial.

El uso de medicamentos genéricos fue acelerado por una decisión del Departamento de Salud y Bienestar de Estados Unidos (ahora Departamento de Salud y Servicios Humanos), estableciendo el costo máximo permisible para reintegrar el uso de medicamentos genéricos en la mediación; este programa fue propuesto en 1973 e implementado en 1975.

En octubre de 1980 la FDA publica un libro listando los productos aprobados en las secciones 505 y 507 de FDCA, considerando equivalencias terapéuticas, conocido como "Orange Book", para 1991 iba la décimo primera edición.

Así el acta de 1962 de "Kefauver-Harris" mencionaba que un fármaco nuevo debe presentar evidencia sustancial en forma de estudios clínicos bien controlados que demuestren la efectividad del fármaco bajo condiciones descritas en su marbete, pues existieron diversos problemas a este respecto, por ejemplo: La *digoxina* presentaba un estrecho margen terapéutico y cuadros de intoxicación severos debidos principalmente a cambios de formulación, en este caso el tamaño de partícula fue muy importante y no intercambiar marcas; La *tetraciclina* tiene una biodisponibilidad sujeta a cambios en la formulación, su baja absorción ocasiona cambios en la flora bacteriana y por ende efectos adversos y tiene grandes problemas con la biodisponibilidad pues puede interactuar con los excipientes, en especial con el sulfato de calcio al complejarse con el calcio; la *furosemida* en 1979 pone a la FDA alerta pues muchos pacientes no respondían al tratamiento con la administración de uno de los productos y al cambiar la marca se presentaba una mejoría así que el laboratorio tuvo que retirar los productos y realizar estudios de bioequivalencia; la *carbamazepina* presentaba muchos efectos secundarios pues el producto se absorbe rápidamente, por lo que no en todos los casos era recomendable que el producto se absorbiera rápidamente; en la *fenantoína* al intercambiar formulaciones con diferente absorción producía falla terapéutica o intoxicación, entre 1968 y 1969 al cambiar el sulfato de calcio por lactosa causaba mayor absorción y mayor incidencia de efectos secundarios, en 1978 se reconocieron formulaciones de liberación rápida (3 veces al día) y lenta (1 vez al día) y se estableció no intercambiar formulaciones de diferente liberación en este caso no intercambiar fenantoína con fenantoína sódica; en 1963 se reportó que al sustituir una marca de *prednisona* por otra el nuevo producto no dio la respuesta esperada en pacientes con artritis y al regresar a la marca original hubo mejoría y en el *dicumarol* se reportó ineficacia por primera vez en un grupo de pacientes en 1960, posteriormente se modificó la formulación de la tableta para que esta pudiera romperse fácilmente no obstante el aumento de excipientes disminuyó la liberación del fármaco y se debió reformular el producto.

En 1984 surge el acta "Waxman-Hatch" que es una modificación sustancial a la anterior, pues en ella los genéricos de mayor calidad están en función de los estudios de bioequivalencia, pretendiendo la elaboración de genéricos de alta calidad y bajo costo, eliminar estudios innecesarios y costosos de seguridad y eficacia, asegurar el desarrollo de nuevos fármacos mediante extensión de tiempos de protección por patente. Así para los medicamentos nuevos (NDA) se realizarán estudios químicos, de fabricación, control, marbete, estudios clínicos en animales, farmacocinéticos y biodisponibilidad y para los conocidos o genéricos (ANDA) se realizarán estudios químicos, de fabricación, control, marbete y de bioequivalencia.

Así los principales **OBJETIVOS** ⁽¹⁰⁾ al realizar un estudio de biodisponibilidad son:

En los casos de medicamentos genéricos.

- Establecer la bioequivalencia.
- Estudiar interacciones (con excipientes o con otros fármacos).
- Evaluar correlación *in vitro* – *in vivo*.

Y para los casos de desarrollar un nuevo producto:

- Establecer la bioequivalencia
- Establecer la posología.
- Estudiar interacciones (con excipientes o con otros fármacos).
- Evaluar correlación *in vitro* – *in vivo*.
- Evaluar correlación humano – animales.
- Estudiar correlación de biodisponibilidad – efecto farmacológico.

Se **REQUIEREN ESTUDIOS** ⁽¹¹⁾ de biodisponibilidad en los siguientes casos:

Cuando hay evidencias fisicoquímicas de:

- Baja solubilidad.
- Baja disolución.
- Disminuye la solubilidad y disminuye la disolución dando problemas de biodisponibilidad.
- Existencia de polimorfos (por ejemplo cloramfenicol), solvatos, complejos que afecten la absorción (por ejemplo tetraciclina forma quelatos con sulfato de calcio, etc.).
- Alta relación fármaco – excipiente.

Al existir evidencia farmacocinéticas de:

- Sitio específico en el tracto gastrointestinal, o sea un sitio limitado de absorción.
- Baja absorción.
- Extenso efecto del primer paso.
- Inestabilidad en el tracto gastrointestinal.
- Extenso metabolismo.
- Cinética no lineal.
- Productos nuevos.
- Productos con problemas de biodisponibilidad.
- Cambio en el proceso de fabricación o sitio de fabricación o forma farmacéutica.
- Cambio en las indicaciones: Nuevo régimen de dosificación, para un problema especial.
- Evidencias de estudios clínicos u observaciones controladas de que los productos no dan efecto terapéutico comprobables; sin embargo el programa de farmacovigilancia no ha dado los resultados esperados.

(10) Recopilado de: Jung Cook, H. BASES TÉCNICO CIENTÍFICAS PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA. 1998.

(11) *Idem*.

- Productos con estrecho margen terapéutico.
- Evidencias de bioinequivalencia.
- Elección de una prueba de disolución.
- Mayor consumo.
- Numerosos fabricantes de un medicamento genérico (bioequivalencia genérica).
- En el diseño de medicamentos para ver el desarrollo de bioequivalencia.

NO SE REQUIEREN ⁽¹²⁾ estudios de biodisponibilidad en los siguientes casos:

- Fármacos administrados vía intra venosa, que contienen el mismo ingrediente activo en el mismo disolvente pues no hay duda de su intercambiabilidad.
- Medicamentos tópicos de acción local.
- Productos orales que no se absorben, pero si se requiere demostrar que no llegó a la circulación o bien demostrar bajos niveles y la FDA solicita al menos un estudio clínico.
- Productos de inhalación.
- Productos con solución oral, elixir, jarabe que no contiene excipientes que interfieran en la absorción, considerando si hay modificaciones en el vaciamiento gástrico. Sin embargo las suspensiones no están exentas.
- Productos para administración parenteral conteniendo idéntica proporción de ingredientes activos o inactivos.
- Productos que solo requieren cumplir con una prueba *in vitro*.
- Productos en la misma forma farmacéutica conteniendo una dosis menor y contiene una proporción similar de ingredientes activos/inactivos fabricados en el mismo sitio, en E.U. en caso de haber 3 dosis, solo se corren estudios de bioequivalencia a uno solo, siendo los excipientes los mismos y el mismo proceso de fabricación.
- Reformulación del producto por cambio de colorante, saborizante o conservador, siempre y cuando cumplan con propiedades *in vitro*.

Tampoco se requieren realizar estudios de biodisponibilidad al modificar el sitio de fabricación sí:

- Es la misma formulación.
- Hay un estudio previo de biodisponibilidad.
- Mismos procedimientos de fabricación.
- Mismas especificaciones de excipientes.
- Mismas especificaciones de productos terminado.
- Las nuevas instalaciones cumplen con Buenas Prácticas de Manufactura.
- Los medicamentos tienen el mismo perfil de disolución.

Estudiar la influencia de los factores que afectan la biodisponibilidad y por consiguiente la actividad farmacológica y terapéutica es el objetivo de la biofarmacia (ciencia farmacéutica que estudia la relación que existe entre las propiedades del medicamento y su efecto después de ser administrado en un organismo vivo para determinar su eficacia). El biofarmacéutico puede mejorar la biodisponibilidad del medicamento sabiendo que la absorción del medicamento se encuentra limitada por su liberación en el caso que ésta sea

(12) *Item.*

más lenta que la absorción; para que el principio activo sea liberado deberá entrar primero en disolución.

A continuación se esquematizan algunos mecanismos de liberación para las diferentes formas farmacéuticas, indicando los factores que influyen en cursivas:

FIG. 2: LIBERACIÓN EN EL ORGANISMO DE LOS P.A.
A PARTIR DE LAS FORMAS ORALES
LÍQUIDAS: SOLUCIONES

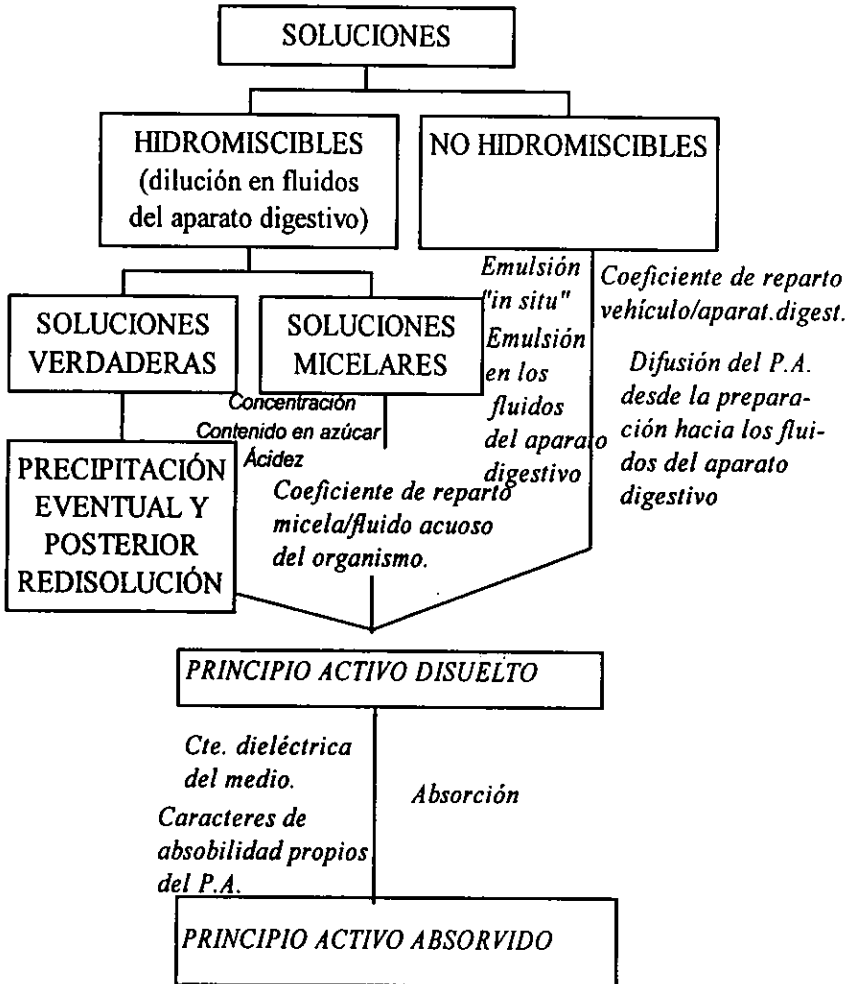


FIG. 3: LIBERACIÓN EN EL ORGANISMO DE LOS P.A. A PARTIR DE FORMAS FARMACÉUTICAS ORALES LÍQUIDAS: DISPERSIONES (Fuente: ARDU, J. HICOFARMACIA, 1993.)



FIG. 4: ESQUEMA DE LIBERACIÓN
EN EL ORGANISMO DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS
A PARTIR DE LAS FORMAS ORALES SOLIDAS

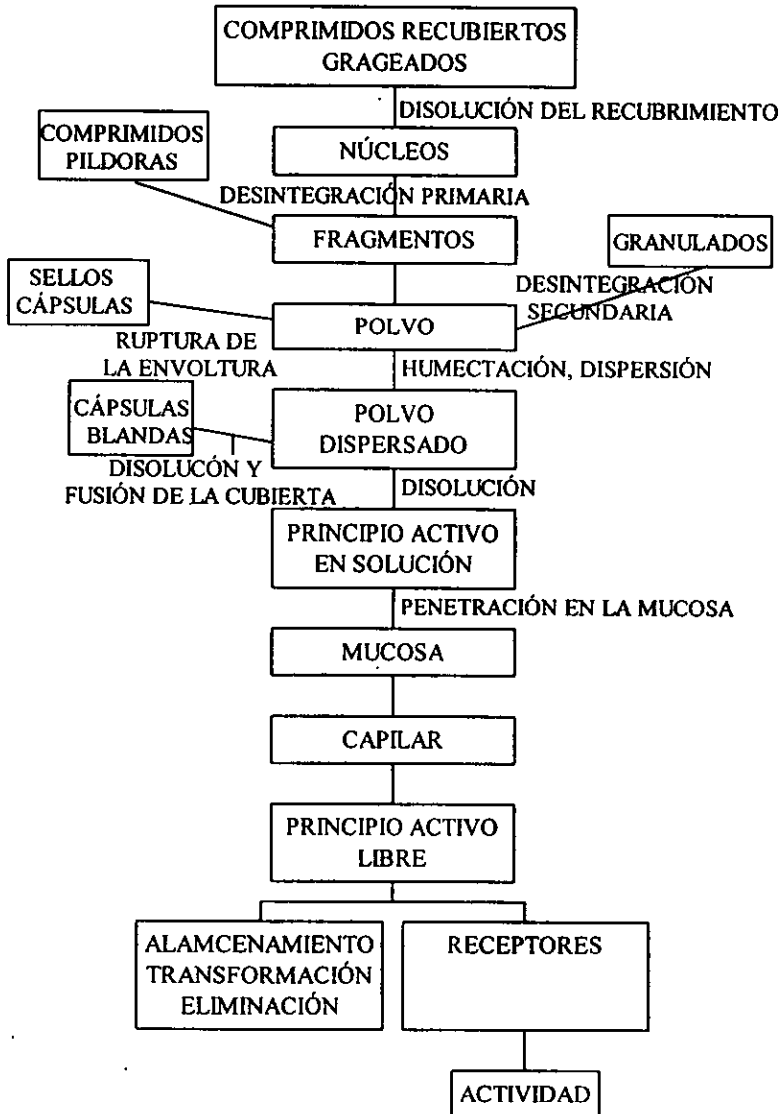


FIG. 5: LIBERACIÓN EN EL ORGANISMO DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS A PARTIR DE LOS COMPRIMIDOS

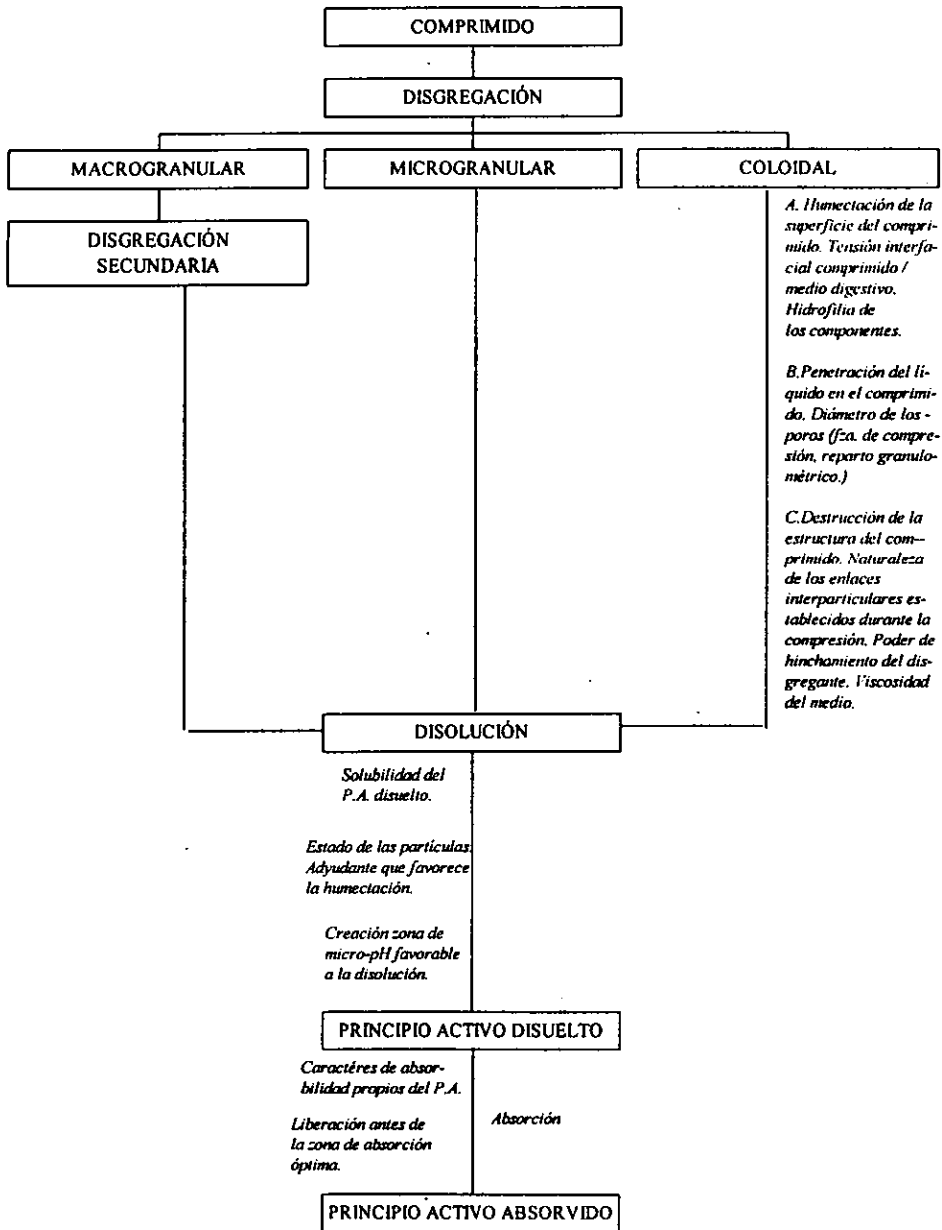


FIG. 6: LIBERACIÓN DE LOS P.A.
A PARTIR DE CÁPSULAS DURAS

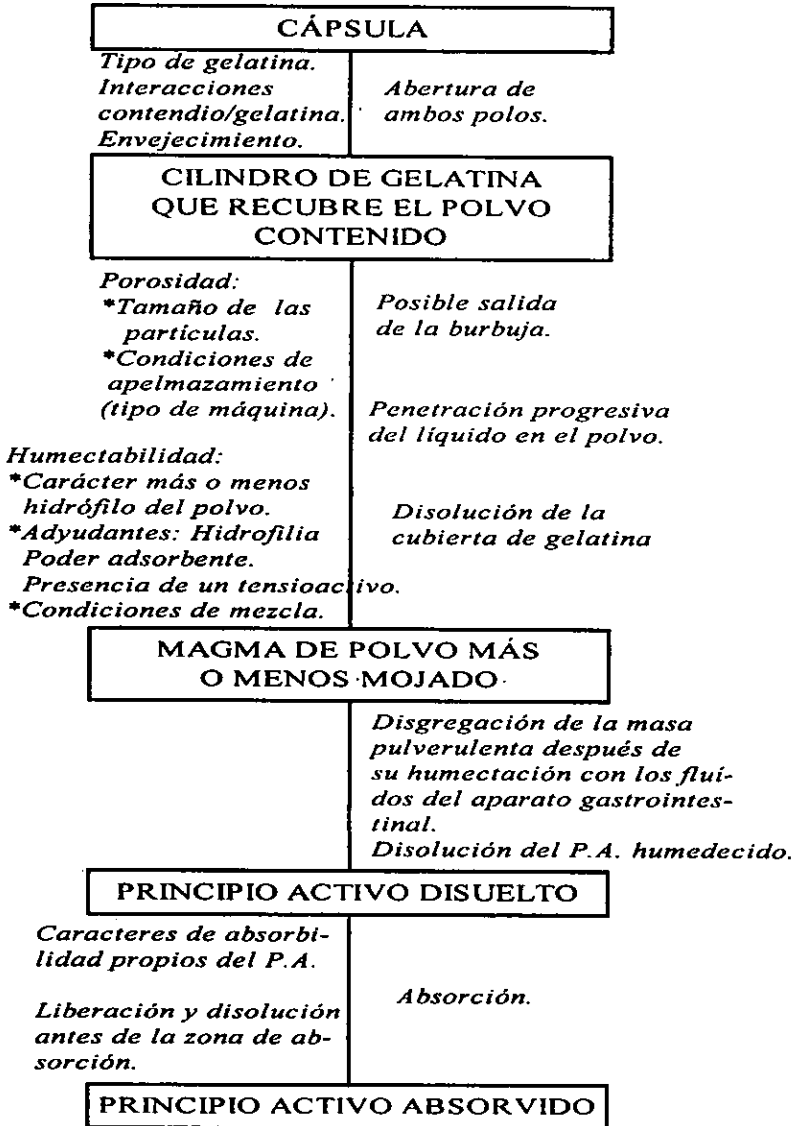


FIG. 7: LIBERACIÓN EN EL ORGANISMO DE LOS P.A. A PARTIR DE CÁPSULAS BLANDAS

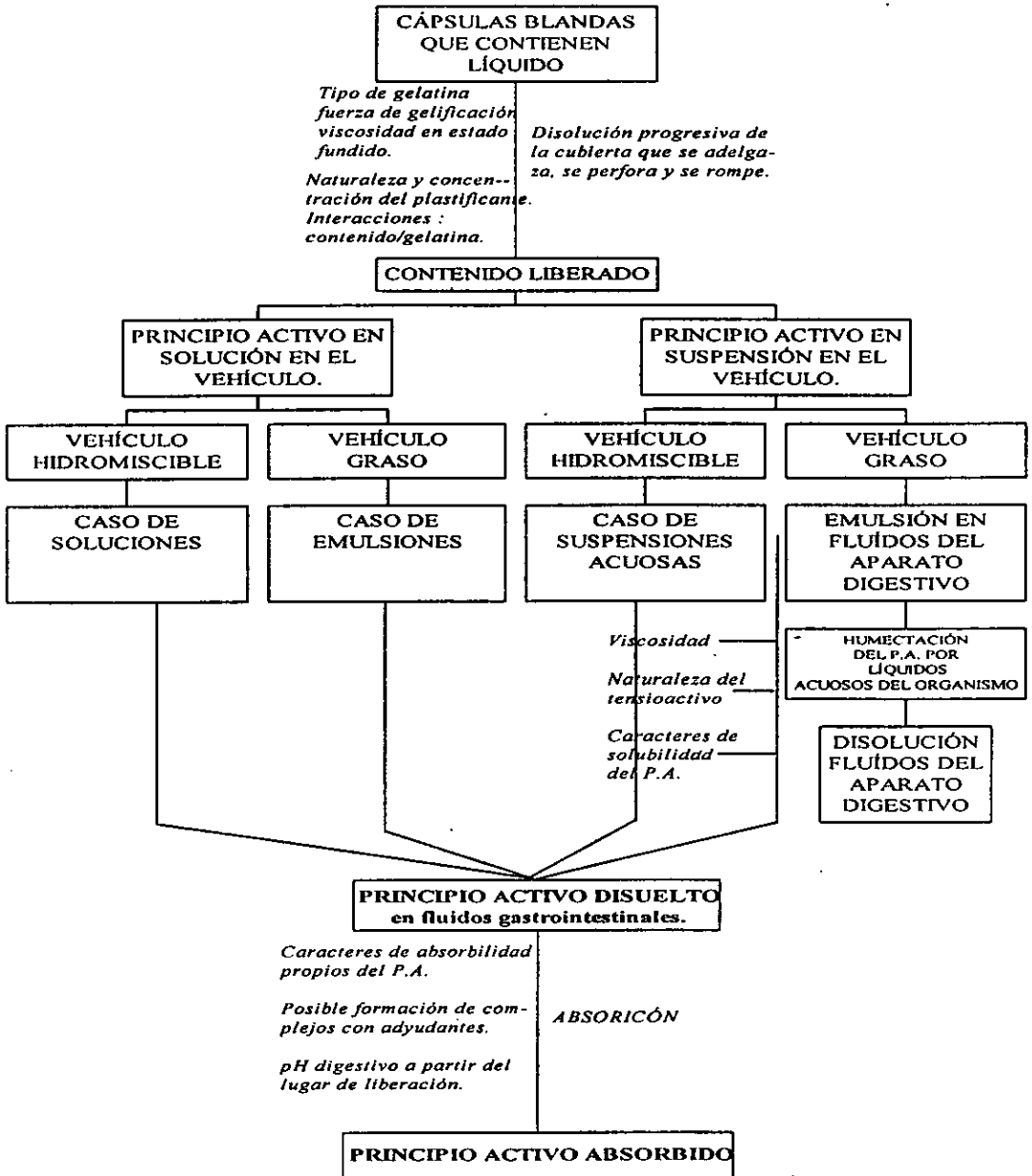
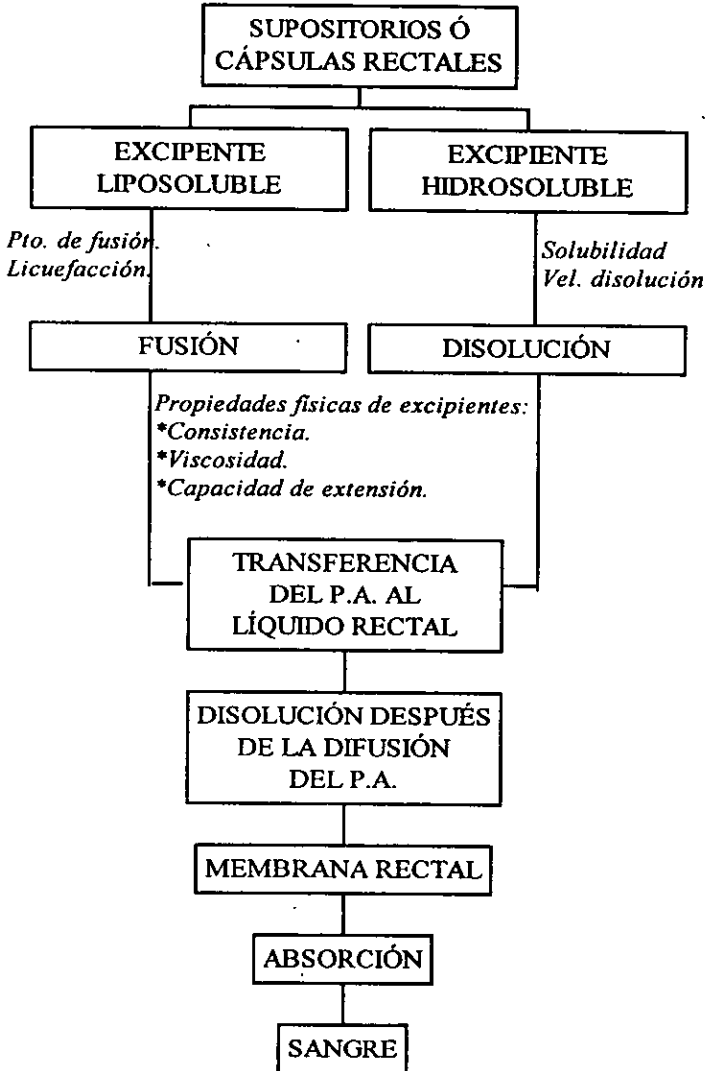


FIG. 8: LIBERACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS
POR VÍA RECTAL



2.2. Disolución

Como ya observamos la disolución juega un papel muy importante en la biodisponibilidad del medicamento; sin embargo la disolución no es capaz de predecir la eficacia terapéutica, es un arma cualitativa que puede proveer información de utilidad sobre la biodisponibilidad de una droga, al igual que la consistencia entre un lote de un medicamento y otro.

Así la disolución debe estudiarse y posteriormente se podrá hacer una relación entre los estudios *in vivo* (biodisponibilidad) e *in vitro* (disolución); puesto que se debe comprender perfectamente este concepto se ahondará más en él.

La disolución es el tiempo por el cual un soluto sólido de relativa poca solubilidad entra en solución, lo que implica un transporte de masa de mayor concentración a menor. Así la disolución es un proceso cinético a diferencia de solubilización que es un proceso fisicoquímico y se define como la cantidad de substancia que se disuelve a un volumen del solvente a una determinada presión, temperatura, etc.

Una prueba de disolución es aquella prueba física en la cual se mide la capacidad que tiene, tanto el fármaco puro, como el que esta contenido en una forma farmacéutica sólida, para disolverse en un medio determinado y bajo condiciones experimentales controladas.

El perfil de disolución determina experimentalmente la velocidad con que el principio activo se disuelve, bajo condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica. ⁽¹³⁾

Factores que afectan la velocidad de disolución

Estos factores en general ya se estudiaron en la sección de los factores que afectan la biodisponibilidad, así que aquí solo se mencionaran brevemente:

- A. Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del activo: ⁽¹⁴⁾
 - a. Tamaño de partícula.
 - b. Solubilidad del principio activo.
 - c. Estado cristalino del activo.
 - d. Polimorfismo.
 - e. Formación de sales.
 - f. Formación de ésteres.

- B. Factores relacionados con la forma farmacéutica: ⁽¹⁵⁾
 - a. Formación de eutéticos.
 - b. Formación de complejos.
 - c. Agentes que modifican la constante dieléctrica del medio.

(13) Recopilado de: NORMA OFICIAL MEXICANA DE EMERGENCIA NOM-003-SSA1-1998, MEDICAMENTOS GENÉRICOS INTERCAMBIABLES. CRITERIOS Y REQUISITOS DE LAS PRUEBAS PARA DEMOSTRAR LA INTERCAMBIABILIDAD Y REQUISITOS A QUE DEBEN SUJETARSE LOS TERCEROS AUTORIZADOS. 1998.

(14) Recopilado de: Atache, J. M. et al. BIOFARMACIA. 1983.

(15) ídem.

- d. Agentes de solubilización micelar.
 - e. Recubrimiento por productos hidrófilos.
 - f. Humidificación.
- C. Características del sitio de liberación (medio *in vivo*); estos factores propios del individuo pueden modificar la biodisponibilidad del medicamento, pero el biofarmacéutico no los puede controlar, por lo tanto, no se contemplan; sin embargo *in vitro* en los estudios de disolución si se puede simular las condiciones que probablemente prevalezcan *in vivo*.⁽¹⁶⁾
- a. pH gastrointestinal.
 - b. Contenido gastrointestinal y viscosidad.
 - c. Temperatura aproximadamente de 37°.
 - d. Agitación peristáltica.
 - e. Estado de salud del individuo.
- D. Factores que afectan la velocidad de disolución de tabletas.⁽¹⁷⁾
- a. Fijadores y agentes granulantes.
 - b. Diluyentes y desintegrantes.
 - c. Lubricantes.
 - d. Relleno.
 - e. Factores de procesamiento sobre la velocidad de disolución de las tabletas: Método de granulación, el tamaño, la densidad, el contenido de humedad y la edad de los gránulos y la fuerza de compresión.
- E. Disolución de las suspensiones: Las suspensiones son similares a la forma desintegrada de las tabletas y cápsulas, varios estudios han mostrado que la absorción de varias drogas escasamente solubles administradas en formulaciones de suspensiones está limitada por la velocidad de disolución. Los aparatos usados para cápsulas y tabletas en disolución se pueden usar para las suspensiones.⁽¹⁸⁾
- F. Disolución de formas de dosificación tópicas (cremas, ungüentos y geles) y emulsiones: Los estudios de liberación son de gran importancia pues determinan los factores que influyen en su disolución. Hay varias técnicas para determinar su disolución, por ejemplo en una la muestra se coloca en contacto directo con la fase receptora que actúa a modo de sumidero acuoso, otra de ellas utiliza varios tipos de barreras para aislar la fase dadora del medio receptor, las barreras podrían ser una membrana de diálisis, una membrana de filtro, una membrana de origen animal o una membrana polimérica.⁽¹⁹⁾
- G. Disolución de supositorios: Algunos estudios de los supositorios son sobre sus características físicas tales como los intervalos de ablandamiento y licuación, la homogeneidad, la suavidad y neutralidad, además existe una correlación entre su eficacia y las características de liberación de los componentes activos. Las bases

(16) Recopilado de: Remington. FARMACIA. 1987

(17) *Idem.*

(18) *Idem.*

(19) *Idem.*

grasas, tales como la manteca de cacao, tiende a liberar drogas hidrofóbicas que son altamente solubles en la base aceitosa en forma muy lenta pero las emulsificaciones de la base grasosa aumentan significativamente la velocidad de liberación de la droga. La incorporación de agentes tensioactivos aumenta la velocidad de liberación de las drogas hidrosolubles de la base grasa del supositorio. La mayor parte de los métodos para determinar la velocidad de disolución de los supositorios se basan en las técnicas de diálisis, donde se coloca el supositorio en una bolsa de diálisis hecha de una membrana especial de celofán, se coloca la bolsa en un vaso de precipitados o botella de boca ancha que contiene un volumen conocido de agua destilada y la concentración de la droga por fuera de la bolsa se mide en función del tiempo. ⁽²⁰⁾

H. Formas de liberación controladas: Se han introducido con el propósito de optimizar la biodisponibilidad a través de la modulación del transcurso temporal de la concentración de la droga en la sangre, complementando la actividad farmacológica del medicamento y así mejorar la selectividad y/o un mayor tiempo de acción; existen diversos tipos de estas formas de dosificación de liberación modificada que estrictamente se definen como formulaciones en las cuales las características de liberación de la droga contra el tiempo y/o las condiciones a nivel del sitio de disolución se eligen, en general se utilizan 12 unidades de dosificación, rangos de pH 1-1.5, 4-4.5, 6-6.5, 7-7.5, el muestreo se realiza a 1, 2, 4 horas y después cada 2 horas, el aparato que se utiliza es el usado para cápsulas a 100 RPM y para tabletas entre 50 y 75 RPM con 900 ml de medio; las diferentes formas de liberación controlada son: ⁽²¹⁾

- a. Formas de liberación demorada: Como las que liberan el activo en cualquier momento que no sea inmediatamente después de la administración, por ejemplo productos con cubierta entérica.
- b. Formas de liberación prolongada o sostenida: Aquellas que permiten al menos una reducción al doble de la frecuencia de dosificación cuando se compara con la droga presentada en forma convencional, por ejemplo una solución o una forma farmacéutica sólida de liberación rápida.

Como hemos observado determinar la velocidad de disolución de los fármacos es muy importante en el control de calidad de los medicamentos, por lo que en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), en su segundo suplemento de la quinta edición (1992) especifica los requisitos mínimos indispensables para realizar esta prueba que en seguida se mencionan:

PRUEBA DE DISOLUCIÓN SEGÚN FEUM: ⁽²²⁾ Esta prueba se basa en la determinación cuantitativa del principio activo, que se encuentra en solución, después de un determinado tiempo de agitación de la forma farmacéutica en un medio de disolución adecuado.

(20)

Idem.

(21)

Idem.

(22)

FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. Segundo suplemento. 1992.

Recomendaciones especiales: Utilizar el disolvente indicado en la monografía del producto, si es una solución reguladora ajustar a ± 0.05 unidades de pH, evitando la presencia de gases. Se debe evitar la rotación ajera de agitador por movimientos, agitación o vibración externa.

Aparatos:

Aparato 1: Consta de un vaso cilíndrico de vidrio o de otro material inerte y transparente, de fondo esférico de 160 mm a 175 mm de alto, de 98 mm a 106 mm de diámetro interno, con capacidad para 1000 ml con tapa ajustada que evite la evaporación y que permita la inserción de un termómetro y la toma de muestra, debe estar sumergido en un baño de agua con ligero movimiento constante y temperatura de $37^\circ \pm 0.5^\circ$. Es conveniente que el aparato permita la observación de la muestra. El eje transmisor debe ser de acero inoxidable tipo 316 y girar suavemente sin bambolear; el regulador de velocidad de rotación, debe mantener la velocidad constante, de acuerdo a lo indicado para cada producto [generalmente entre 25 (revoluciones por minuto) r.p.m. y 150 r.p.m.] y con una variación de ± 4 por ciento; la canastilla en la parte superior esta unida al eje de movimiento y es de acero inoxidable tipo 316, se ajusta a la parte inferior por medio de 3 grapas para permitir que se coloque la muestra en el interior de la canastilla y la sostenga firmemente, para que gire en forma concéntrica al eje del vaso durante la rotación, generalmente es de acero inoxidable tipo 316, soldado. En algunos casos es conveniente usar una canastilla con recubrimiento de oro de $2.5 \mu\text{m}$ de espesor; las dimensiones se muestran en la siguiente figura:

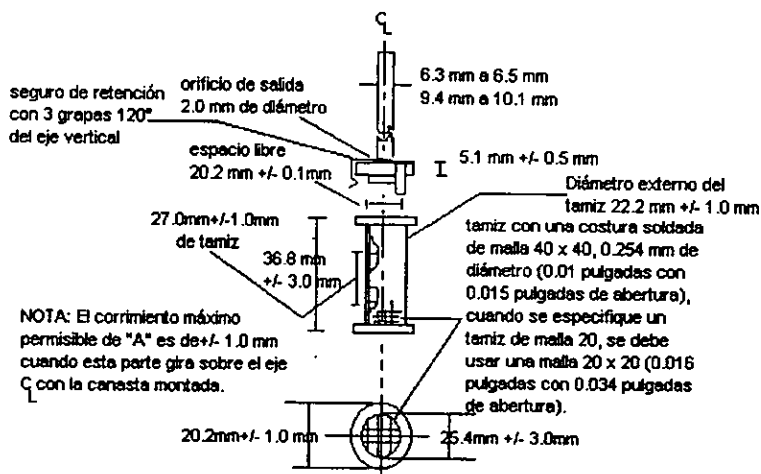


Fig. 9: Canasta del aparato 1.

Aparato 2: El vaso, el baño de agua, el regulador de velocidad y el eje transmisor siguen las mismas especificaciones del aparato 1, excepto que el diámetro del eje transmisor debe ser 9.4 mm a 10.1 mm, las dimensiones del aparato se especifican en la figura 10:

NOTAS:

- (1) Flecha y paleta de acero inoxidable 303 o equivalente.
- (2) A y B las dimensiones no varían más de 0.5mm cuando la parte es girada sobre el eje C.
- (3) Las tolerancias son ± 1.0 mm a menos que se establezca de otra manera.

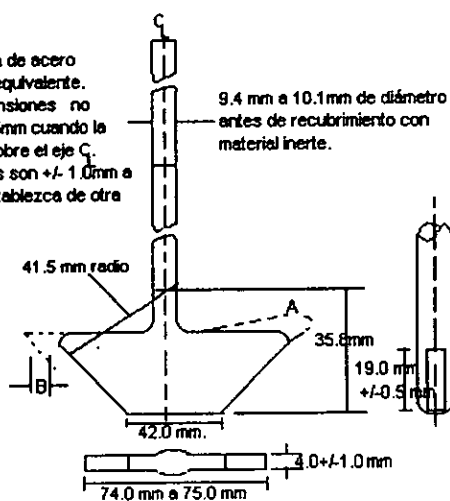


Fig. 10: Paleta del aparato 2.

Aparato 3: Consta de una canasta, un vaso de 1000 ml para el medio de disolución, una resistencia con termostato para calentar el medio a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y un dispositivo que sube y baja la canasta en el medio de disolución a lo largo de una distancia de 53 mm a 57 mm, con una frecuencia constante de 29 ciclos a 32 por minuto. El movimiento de la canastilla debe ser vertical a lo largo de su eje sin desviación horizontal apreciable, la canasta consta de seis tubos de material inerte y transparente, las dimensiones se encuentran marcadas en la figura 11, los tubos se encuentran sostenidos en posición vertical, por dos placas de plástico transparente de 90 mm de diámetro y 6 mm de espesor con seis perforaciones cada una de 24 mm de diámetro aproximadamente equidistante del centro de la placa y espaciadas simétricamente una de la otra. Todas las partes de la canasta están unidas y se mantienen fijas por medio de tres pernos que atraviesan las placas de plástico, bajo la placa inferior y sujeta a ella se encuentra una malla No. 40 de acero inoxidable. La placa superior también lleva una malla No. 40 para evitar que la muestra al

flotar se salga de los tubos, la canasta se une al sistema de ascenso y descenso por medio de una barra metálica que parte del centro de la placa superior, el aparato se ajusta para que la canasta descienda hasta una distancia de $10 \text{ mm} \pm 1 \text{ mm}$ del fondo del vaso. El vaso se introduce en un baño de agua que permita mantener el medio de disolución a una temperatura de $37^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$. Este aparato es el mismo que se utiliza para realizar pruebas de desintegración, sólo que para pruebas de disolución se omiten los discos, y se modifica la abertura de las mallas.

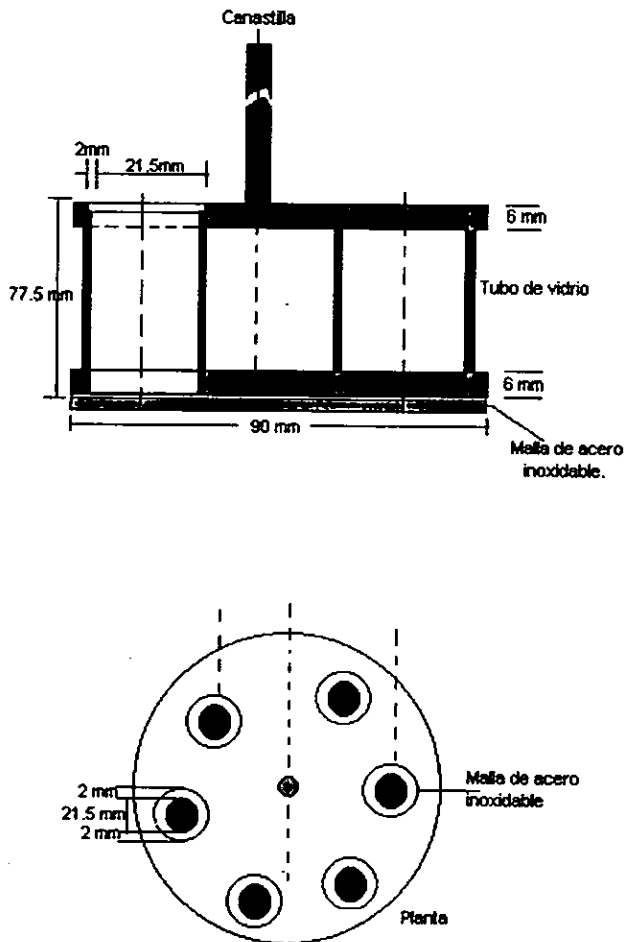


Fig. 11: Aparato para prueba de disolución 3.

Calibración: Para los aparatos 1 y 2 se recomienda probar, individualmente, una tableta de referencia tipo desintegrante y una tableta de referencia tipo no desintegrante.

Procedimiento: Siguiendo los parámetros indicados en la monografía de cada producto: colocar el volumen del medio de disolución en el vaso del aparato, calentar y permitir que la temperatura del medio se equilibre. Colocar el medicamento en el aparato, sin provocar burbujas. Si se utilizan el aparato 1 ó 3 se coloca en la canastilla seca y ésta en el aparato, antes de iniciar la operación. Para el aparato 2, la muestra se deposita en el fondo del vaso antes de iniciar la rotación de la paleta. La alicuota se toma en la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canastilla o la paleta y a no menos de 10 mm de la pared del vaso; para el aparato 3, retirar la canasta y tomar la alicuota de la zona central del vaso. Filtrar inmediatamente, con un filtro poro no mayor de $1\mu\text{m}$ y no debe interferir con los procedimientos analíticos prescritos o con el principio activo. Si dos o más tiempos de muestreo son indicados, tomar la alicuota dentro de una tolerancia de ± 2 por ciento.

Cuando las cápsulas o el recubrimiento de las grageas interfieran en el análisis, remover el contenido de no menos de 6 muestras. Disolver las cápsulas vacías o las cubiertas de las grageas en el volumen de disolución y servirá como blanco de corrección que no debe ser mayor del 25 por ciento del contenido indicado en el marbete.

Interpretación: Si Q es la cantidad de ingrediente activo disuelto, indicado para cada producto en su monografía, expresado en por ciento de la cantidad indicada en el marbete y si 5, 15 y 25 por ciento, son los porcentajes de la cantidad de principio activo indicada en el marbete, entonces:

A menos que la monografía del producto correspondiente indique una especificación especial, realizar la prueba con 6 muestras y ninguno de los resultados individuales deberá ser menor de $Q + 5$ por ciento.

Si esto no se cumple, repetir la prueba con 6 muestras adicionales y el promedio de los doce resultados debe ser igual o mayor que Q y ninguno de los resultados individuales será menor de $Q - 15$ por ciento.

Si esto no se cumple, probar 12 muestras más y el promedio de las 24 determinaciones debe ser igual o mayor que Q , no más de dos de las muestras tendrán resultado menor que $Q - 15$ por ciento y ninguna será menor que $Q - 25$ por ciento.

2.3. Estudios de bioequivalencia

La bioequivalencia como ya se explicó antes se presenta si dos medicamentos son equivalentes farmacéuticos y su biodisponibilidad es igual o es parecida hasta tal punto que sus efectos, con respecto tanto a la eficacia como a la seguridad, son esencialmente los mismos, dentro de ciertos límites estadísticos, tras su administración en la misma dosis.

Por lo tanto, para saber si dos medicamentos son bioequivalentes se deben hacer estudios de biodisponibilidad determinando parámetros farmacocinéticos como C_{max} , T_{max} , ABC , X_u , $X_{u\infty}$, dX_u/dt , etc. que ya se estudió en el apartado de biodisponibilidad, aquí se enfocará a las cuestiones prácticas como son el diseño experimental, selección de sujetos, régimen de dosificación, vía de administración, muestreo, colección de muestras biológicas, análisis de ellas, análisis estadístico, etc.

Si embargo, en ciertos casos no es necesario realizar una prueba de bioequivalencia, FDA en 1980 publicó una lista que clasifica a los medicamentos basándose en su disolución y bioequivalencia, cada año se revisa y actualiza, esta publicación es conocida como "*The Orange Book*" (el libro naranja),⁽²³⁾ a continuación se da esta clasificación y el código correspondiente a cada apartado:

I. *Productos farmacéuticos "A"*:

1. - Productos farmacéuticos que la FDA considera terapéuticamente equivalentes.

AA. Tabletas, cápsulas y líquidos orales. Todas las formas de dosificación sólidas deben cumplir con pruebas *in vitro*.

AN. Soluciones y aerosoles. Ej. Isoflorano aerosol.

AO. Soluciones oleosas inyectables. Se consideran equivalentes solo cuando el ingrediente activo, su concentración y el aceite utilizado como vehículo son idénticos. Ej. Decanoato de flufenazina.

AP. Soluciones acuosas inyectables: Sin problemas de biodisponibilidad. Ej. Sulfato de amikacina inyectable.

AT. Productos de aplicación tópica. Ej. Eritromicina gel. No obstante algunos son clasificados como AB cuando hay datos de bioequivalencia y como BT cuando no los hay.

2. - AB Productos con potenciales problemas de bioinequivalencia y sin embargo han sido resueltos por estudios *in vitro* y/o *in vivo* (*in vivo*: de bioequivalencia que indique que son intercambiables). Son terapéuticamente equivalentes a otros AB. Ej. Acetaminofen es AB con Alprazolam también es AB, solo difieren en las marcas.

(23) Recopilado de: DRUG PRODUCT SELECTION - PART 3. THE ORANGE BOOK. Septiembre 1991.

Productos farmacéuticos "B":

Productos que no son considerados terapéuticamente equivalentes por la FDA, productos para los cuales los problemas potenciales de bioequivalencia no han sido resueltos por estudios adecuados. A menudo el problema es específicamente en las formas farmacéuticas más que en el ingrediente activo.

Estos productos se consideran "B" porque:

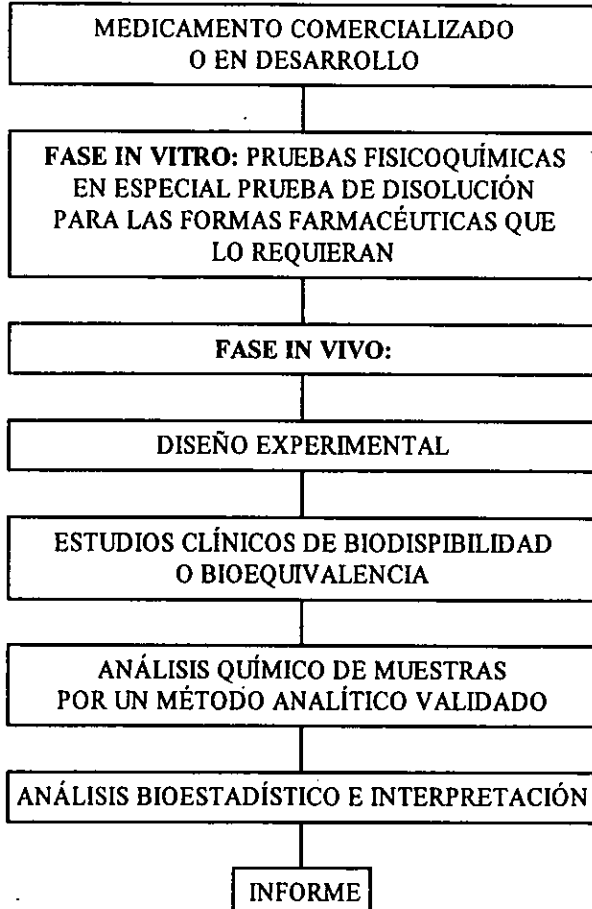
1. - El ingrediente activo para formas farmacéuticas ha sido identificado por FDA con problemas de bioequivalencia documentada y los resultados de estudios de bioequivalencia no han sido informados; o por:
2. - La calidad de los estándares es inadecuada, o bien la FDA no tiene suficientes bases para determinar la bioequivalencia.

Los medicamentos "B" designados son:

- BC. Formulaciones de liberación modificada, tabletas, cápsulas e inyectables. Ej. Dinitrato de isorbide cápsulas de liberación prolongada.
- BD. Ingredientes activos y formas farmacéuticas con problemas documentadas de bioequivalencia. Ej. Teofilina oral tabletas.
- BE. Formas farmacéuticas con recubrimiento entérico. Ej. Dietilestilbestrol de liberación demorada.
- BN. Sistemas de liberación nebulizada - productos en aerosol: Diferencias en dosis o en tamaño de partícula por lo que no son bioequivalentes. Ej. Dipropionato monohidratado de beclometasona por inhalación nasal.
- BP. Fármacos y formas farmacéuticas con problemas potenciales de biodisponibilidad. En esta categoría se incluyen principios activos suspendidos en vehículos acuosos o bien oleaginosos (puede variar el tamaño de partícula, forma polimórfica, etc.). Ej. Dexametasona tabletas orales.
- BR. Supositorios o enemas para uso sistémico (AB sí hay evidencias de bioequivalencia, BR sino las hay). Ej. Prometazina HCl supositorios.
- BS. Productos que tienen problemas con los estándares. Ej. Estrógenos esterificados.
- BT. Productos tópicos con problemas de bioequivalencia.
- BX. Datos insuficientes: Se asume inequivalencia hasta tener información adecuada y útil. Ej. Ibuprofeno oral suspensión pediátrica.

Para realizar un estudio de bioequivalencia en medicamentos genéricos intercambiables frecuentemente lleva una cronología en su entorno Médico – Científico – Legal, de la siguiente manera:

Fig. 12: Cronología de un estudio de bioequivalencia



Fuente: A.F.M. 1995

En la fase *in vivo* están los estudios clínicos para determinar los parámetros de biodisponibilidad (C_{max} , T_{max} , ABC , X_u , $X_{u\infty}$, dX_u/dt o un perfil completo de curva de concentración –plasmática o urinaria- contra tiempo y por lo tanto %F y %B, así como establecer la bioequivalencia) abarco varios aspectos:

- Condiciones del estudio
- Selección de sujetos
- Diseño del estudio
- Dosis
- Régimen de dosificación

- Vía de administración
- Tamaño de la muestra
- Tiempos de muestreo
- Colección de muestras biológicas
- Análisis químico de muestras
- Manejo de datos: Análisis bioestadístico e interpretación

Para cada uno de estos puntos se han establecido parámetros muy generales que están de acuerdo con las Normas de Armonización Internacional y a continuación se describen: ⁽²⁴⁾

1.- CONDICIONES DEL ESTUDIO.

Se establecerá un *protocolo* de trabajo que mínimamente deberá contener:

- Objetivo del estudio.
- Características del fármaco: Nombre comercial y científico, sus propiedades farmacocinéticas, absorción, distribución, eliminación, propiedades fisicoquímicas como disolución, etc.
- Diseño del estudio: Establecer tipo de estudio, por ejemplo diseño cruzado, bloque al azar, etc.
- Selección de sujetos y forma de administración del medicamento (sí se dará con agua, alimentos, etc.)
- Procedimiento a seguir.
- Toma de muestras.
- Reporte clínico, reacciones adversas, etc.

Los estudios de bioequivalencia deben contemplar además trabajar con sujetos sanos; establecer el patrón de referencia se prefiere un producto innovador, esto es el primer producto que salió a la venta y cuya seguridad, eficacia y biodisponibilidad están documentadas y han sido demostradas; pruebas de control de calidad; volumen de agua con que se administrará el medicamento; volumen de sangre para hacer el muestreo; los tiempos de muestreo son muy importantes pues son una fuente de variación y algunos otros aspectos que más adelante se explicarán con detalle.

En la norma mexicana, que actualmente es de emergencia, correspondiente a bioequivalencia, se especifican los datos mínimos que debe contener este protocolo según nuestras leyes.

2.- SELECCIÓN DE SUJETOS.

Es importante seleccionar a los sujetos que formarán parte del estudio, pues se debe controlar en cuanto sea posible la variabilidad entre tratamientos, se hará una exploración física, análisis clínicos e historia clínica; estableciendo criterios de inclusión, no-inclusión o exclusión, asimismo indicar los intervalos de peso, estatura y edad para realizar el estudio.

(24) Recopilado de: Jung Cook, Helgi. BASES TÉCNICO - CIENTÍFICAS PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA.1998. De: Jung Cook, Helgi et al. BIODISPONIBILIDAD DE PRODUCTOS COMERCIALES DE CLORHIDRATO DE TETRACICLINA EXISTENTES EN EL MERCADO NACIONAL. 1990. De: Hurley, Denis et al. ANÁLISIS ESTADÍSTICO EN ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA. 1995. De: Remington. FARMACIA. 1987.

Se prefieren los estudios en sujetos sanos de sexo masculino pues en el sexo femenino existe mayor variabilidad y riesgo de embarazo, que no sean fumadores. La edad más adecuada se encuentra entre los 18 y 50 años. Peso corporal debe ser del 10 al 15% del peso corporal ideal, que se determina en base a la altura, edad, sexo, etc.

Los sujetos no deben consumir medicamentos a partir de 2 semanas antes del estudio.

Por otra parte los sujetos deben conocer el protocolo del estudio, aprobado por un comité de ética, firmar hoja de consentimiento, como ya se dijo estar sanos de acuerdo a un examen físico, análisis clínico y pruebas radiológicas (incluyendo electrocardiograma, pruebas de función hepática y renal, determinación de transaminasas, etc.). No deben ingerir alcohol 2 semanas antes del estudio, así como acetominofen, fenobarbital, tolbutamida, doxiciclina, propanolol, que aumentan la depuración. No consumir cafeína o xantinas 48 horas antes del estudio y hasta terminar el mismo. Se podrá beber agua (240 ml aproximadamente) hasta 1 hora antes de la administración del medicamento a estudiar.

Los alimentos pueden ser los mismos en los dos periodos, antes del estudio y durante él.

Se deberá ayunar de preferencia entre 8 y 12 horas antes de la administración del medicamento y hasta 2 horas después de su administración.

Después de la dosificación deberán estar sentados (hacia el lado izquierdo se disminuye el vaciamiento gástrico y hacia el lado derecho aumenta), no realizar ejercicio físico procurando las actividades físicas normales.

Periodo de lavado se considera mínimo hasta 5 vidas medias del medicamento. En un paciente no hay periodo de lavado, en un voluntario sí.

3.- NÚMERO DE SUJETOS.

Debe ser en número suficiente para asegurar la confiabilidad del análisis estadístico (mínimo 12) y se habrá que documentar cuál es el número suficiente de acuerdo al diseño experimental y depende de 5 factores, comunes para determinar el número de participantes:

- Nivel de protección del consumidor (vigilado por SS) = $1 - \text{Nivel de significancia } (1-\alpha)$.
- Nivel de protección del fabricante = Potencia de la prueba $(1-\beta)$.
- Rango aceptado de bioequivalencia por las autoridades sanitarias.
- Desviación estándar entre observaciones de diferentes sujetos (σ).
- Correlación de las observaciones de un mismo sujeto ($\rho = 0.40$).

4.- DISEÑO DEL ESTUDIO.

En un diseño experimental se deberá estimar la biodisponibilidad de una nueva formulación, y demostrar la bioequivalencia de las formulaciones, o en su defecto demostrar mayor biodisponibilidad de una de las formulaciones.

Debido a que una de las más grandes fuentes de variación es la diferencia entre sujetos, cualquier diseño que haga posible remover esta variación de la comparación de las formulaciones será un diseño más eficiente, y como podemos ver este tema se encuentra íntimamente relacionado con aspectos de bioestadística, por lo que el propósito de un diseño estadístico es identificar y aislar las fuentes de variación de los datos, los diseños que más comúnmente se ocupan son:

- *Diseño paralelo ó diseño completamente al azar:* Es un diseño en el que los tratamientos se asignan aleatoriamente a las unidades experimentales, o bien, en el que las unidades experimentales se asignan al azar a los tratamientos; sin embargo sólo debe utilizarse cuando las unidades experimentales son homogéneas, en cuanto a características que suponga o sepa pueden afectar la respuesta, si las unidades experimentales no son homogéneas el investigador debe considerar un diseño alternativo. Para este tipo de estudios es muy poco recomendable este diseño. Características en un estudio de bioequivalencia: Asignación aleatoria de los pacientes a las formulaciones en el periodo base, cada paciente recibe sólo una formulación (por lo que se asigna un grupo control con la formulación de referencia), y al comparar formulaciones también se manifiestan las diferencias entre sujetos con que recibieron la formulación de referencia "R" y la formulación de prueba "P".
- *Diseño en bloques al azar:* Es un diseño en el que las unidades experimentales, a las que se les aplican los tratamientos, se subdividen en grupos homogéneos, llamados bloques, es decir una fuente de variación identificable, el número de unidades experimentales en un bloque es igual al número (o múltiplo) de tratamientos que se están estudiando. Se asignan entonces al azar los tratamientos a las unidades experimentales dentro de cada bloque; cada tratamiento aparece en todos los bloques y cada bloque recibe todos los tratamientos; cada tratamiento se aplica una vez por bloque. El objetivo de utilizar el diseño en bloques completos aleatorizados es aislar y eliminar el término de error a la variación atribuible a los bloques.
- *Diseño en cuadro latino:* Cuando es posible, y conveniente, identificar y aislar dos fuentes extrañas de variación en un experimento, puede utilizarse la extensión del diseño en bloques al azar conocido como diseño en cuadro latino. Es útil cuando el número de condiciones de ensayo y/o características propias de las unidades de prueba, son iguales al número de tratamientos. La parte de la variación de la respuesta debida a las "t" características y/o "t" condiciones del ensayo es separada del error.

- *Diseño cruzado ó diseño en bloque incompleto*: Si debe incluirse un gran número de tratamientos en un experimento, es posible que no se pueda aplicar el diseño de bloque al azar, la alternativa es incluir en un solo bloque sólo una parte del tratamiento, los bloques que resultan de este procedimiento se conocen como bloques incompletos. Este diseño incrementa la precisión, eliminando los efectos de las diferencias entre las unidades de prueba. Características en un estudio de bioequivalencia son: Asignación aleatoria a una de las secuencias de las formulaciones [P, R (P = Producto de prueba, R = Producto de referencia) ó R, P] en el período base, cada paciente recibe ambas formulaciones (cada paciente sirve como su propio control) y debe incluirse un periodo de lavado entre periodo 1 y 2.

A veces, pueden ocurrir accidentes que conduzcan a la falta de algunas observaciones al llegar el momento de realizar el análisis; cuando esto sucede generalmente se sigue uno de estos tres procedimientos:

- Puede procederse al análisis en la forma habitual, por ejemplo si falta un bloque completo o bien un tratamiento completo, siempre que queden dos bloques y dos tratamientos.
- Pueden analizarse los datos restantes por medio de métodos apropiados para el caso de números distintos de subclase.
- Sin embargo, es preferible estimar los datos faltantes, uno de los métodos comprende la estimación de los valores faltantes, de modo que se minimice la suma de cuadrados de error experimental cuando se lleva a cabo el análisis habitual pero conduce a una suma de cuadrados de los tratamientos sesgada, la cual tiene que corregirse. Otra técnica es el análisis de la covarianza que da una suma de cuadrados de los tratamientos insesgada, así como una suma residual de cuadrados mínima.

Existen además múltiples fuentes de variación como son:

- Variabilidad inter e intrasujeto.
- Variación debida al efecto de los periodos de administración (tiempo).
- Variación debida al efecto del tratamiento o formulación.
- Variación no identificable (error residual o experimental).

En general se sigue un procedimiento ordenado en el diseño de experimentos según se muestra:

- Escoger un diseño, que es una decisión crítica.
- Determinar el número de participantes según el diseño elegido.
- Establecer la duración de los periodos de observación y el número y tiempos para la toma de muestras.

- Establecer la duración del periodo de lavado (sí es necesario), cinco tiempos de vida media como mínimo.
- Determinar los criterios de selección para participantes.
- Determinar el método de aleatorización.
- Establecer el nivel y el método del cegado [métodos estándar para asegurar la exactitud y la precisión de los resultados y evitar sesgos (error sistemático subestimación o sobreestimación)].
- Seleccionar las características primarias para ensayos confirmativos de bioequivalencia (ABC, Cmax, y otros).
- Establecer un plan para la comparación de seguridad entre las dos formulaciones (detección de los efectos secundarios, etc.).
- Definir los métodos de análisis estadístico.

5.- RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN.

Se puede administrar un régimen de dosificación única o múltiple, en ambos casos es posible obtener datos sanguíneos o urinarios, según se juzgue conveniente considerando el diseño experimental y/o el medicamento a estudiar.

Usualmente se realizan estudios con dosis únicas, pero en ciertas ocasiones se deben realizar estudios con dosis múltiples, habitualmente se realizan en los casos en que los niveles plasmáticos no pueden ser detectados en dosis única, para fármacos que presentan farmacocinética no lineal, fármacos con gran variabilidad interindividual, para formulaciones de liberación sostenida y en pacientes.

6.- TIEMPOS DE MUESTREO E INFLUENCIA DE LA DIETA.

Dosis única:

Éste depende de las propiedades farmacocinéticas del fármaco; se recomienda:

- Total de muestras de 12 a 18, distribuidas de la siguiente manera:
 - De 3 a 4 en la fase de absorción.
 - De 1 a 2 en la Concentración máxima.
 - De 7 a 8 en la fase de eliminación.
 - Se debe garantizar que se cubrió todo el perfil del área bajo la curva.
 - Ejemplo: Captopril.- Vida media ($t_{1/2}$) es de 2 horas; Cmax es de 1 hora; tiempos recomendados de muestreo, por supuesto después de la administración del medicamento son: 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.25, 1.75, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 10.0 horas.
- Influencia de la dieta: Para cada uno de los sujetos la ingestión de los alimentos debe ser en los mismos tiempos y a la misma velocidad, con el mismo tipo de dieta así como la ingestión del medicamento con el mismo volumen de agua. Por ejemplo: en un diseño cruzado, se ha establecido que se deberá ayunar de 8 a 12 horas, después todos los sujetos ingerirán alimentos con una dieta rica en lípidos en 30 minutos, 5 minutos después el medicamento con 180 ml de agua y

no se volverán a tomar alimentos hasta 4 horas después; la dieta rica en lípidos consistirá en 1 huevo frito, 1 rebanada de queso amarillo, 1 rebanada de tocino, patatas, 1 panqué con mantequilla, 240 ml de leche y 180 ml de jugo de naranja.

Dosis múltiple:

Se administrará el fármaco hasta llegar el estado estacionario (7 vidas medias aproximadamente). Son mínimo 5 muestras durante el intervalo de dosificación, 3 muestras en el estado estacionario en la C_{ee}^{min} (concentración mínima antes de dar el siguiente medicamento).

Los parámetros a determinar son:

- Concentración plasmática máxima en es el estado estacionario: C_{ee}^{max} .
- Concentración plasmática mínima en el estado estacionario: C_{ee}^{min} .
- Área bajo la curva en un intervalo de dosificación.
- Tiempo para llegar a la concentración máxima en el estado estacionario.

Las consideraciones para la dieta son las mismas que para dosis única.

7.- COLECCIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS.

Los medios biológicos utilizados en el análisis de fármacos son:

- Sangre
- Orina
- Heces
- Saliva
- Aire inhalado
- Tejidos

En estudios de biodisponibilidad se usa generalmente sangre y orina:

- Muestras sanguíneas: El método invasivo permite establecer un perfil de concentración plasmático en función del tiempo, según los criterios internacionales no se debe obtener más de 475 ml de sangre en un periodo de un mes; por muestra se deberá extraer de 5 a 15 ml (según la sensibilidad y número de muestras) considerando que de plasma se obtiene de un 30 a 50% del volumen original y de plasma un 50% del volumen original.
- Muestras urinarias: Para obtener muestras urinarias, re requiere que no menos del 60% del fármaco se excrete inalterado en orina, se debe muestrear durante 7 vidas medias. Por ejemplo: la vida media de la tetraciclina es de 7 a 8 horas se deberá muestrear durante 56 horas; prazicuantel se excreta en 18 metabolitos diferentes y solo el 1% inalterado en orina, por lo que no se muestrea en orina.

El almacenamiento de muestras debe seguir ciertos lineamientos, como congelación inmediata a la recolección, en muestras sanguíneas se agrega anticoagulantes como citrato, heparina, EDTA, cuidar fármacos sensibles a estearasas centrifugando a 6000 r.p.m. de 5 a 10 minutos la muestra; se debe cuidar además que el recipiente empleado este limpio y en condiciones óptimas para almacenar la muestra.

8.- ANÁLISIS QUÍMICO DE MUESTRAS.

Para seleccionar el método analítico por el que se examinarán las muestras es necesario considerar que no existe un método absoluto de elección, pero es indispensable que reúna los requerimientos de especificidad y sensibilidad del estudio en particular. Habitualmente el criterio para seleccionar un método analítico es el siguiente:

- 1) Revisión de la literatura: Métodos reportados, estudios *in vivo*, metabolismo del fármaco en diferentes especies.
- 2) Estimar la sensibilidad y selectividad requeridas.
- 3) Determinar si el método reportado es adecuado o debe desarrollarse otro método.
- 4) Asegurarse de la validez del método.

Los métodos comúnmente utilizados en el análisis de fármacos en fluidos biológicos son:

- Espectrofotometría
- Fluorometría
- RIA (Método de análisis de infrarrojo = MIR)
- Cromatografía
- EMIT (Método inmunológico)
- TDX (Método de inmunoensayo – sustituye al ELISA)
- Métodos microbiológicos

Todos estos métodos analíticos se deben validar; la validación es la evidencia experimental documentada de que un método analítico cumple con el propósito para el que fue creado, los parámetros a estimar son:

- Linealidad
- Precisión
- Exactitud
- Estabilidad
- Sensibilidad
- Selectividad
- Por ciento de recuperación

Este tema se tratará más adelante.

9.- MANEJO DE DATOS: ANÁLISIS BIOESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN.

En el análisis estadístico de los datos obtenidos de un estudio de biodisponibilidad, por ejemplo para el análisis de concentraciones plasmáticas o urinarias a más de un tiempo de muestreo, el método más frecuentemente empleado es el *análisis de varianza* correspondiente al diseño utilizado, para cada uno de los "t" tiempos de muestreo. Esto es correcto siempre y cuando se calcule el nivel de significancia para el rechazo de la hipótesis nula, ya que las concentraciones plasmáticas o urinarias en los diferentes tiempos de muestreo no son independientes. Aún con este nivel de significancia, podría ser que no existiera una diferencia en todos los tiempos y que en el perfil total si lo hubiera..

Por lo tanto para poder evaluar el nivel de significancia correctamente deberá probarse con un *ANDEVA* (Análisis de varianza) para medidas repetidas, analizando:

- La fuente de variación debida a las formulaciones: Pues prueba si existe diferencia entre las formulaciones para un promedio de los tiempos de muestreo.
- Analizar la interacción entre tiempos de muestreo por formulaciones, donde la información para todos los tiempos es combinada con la de formulaciones.

En general este tipo de análisis puede realizarse por diferentes métodos, algunos son:

- Con un análisis de parcelas divididas.
- Comparando coeficientes de regresión o correlación.
- Por medio de un análisis multivariado.
- Como componentes principales.
- Otros métodos modificados.

Existen varios métodos que han sido propuestos como reglas de decisión en estudios de bioequivalencia, y no solo el análisis de varianza, los cuales están basados en fundamentos estadísticos sólidos. La primera alternativa para la evaluación de la biodisponibilidad relativa es el uso de intervalos de confianza y es el método más utilizado actualmente; también se utiliza el análisis Bayesiano, así como el uso de otras pruebas de hipótesis.

Finalmente, toda prueba estadística se asocia con dos tipos de errores:

1.- *Error alfa (α) ó error tipo I*: Es la probabilidad (definida por el valor "p") de decir que los dos tratamientos son distintos cuando en realidad son iguales. Sin embargo los valores "p" muy significativos reducen el error alfa y no ofrecen ninguna indicación sobre la posibilidad de que los dos tratamientos se les considere iguales cuando en realidad son distintos.

2.- *Error beta (β) ó error tipo II*: Se asocia con la posibilidad de decir que dos tratamientos son iguales cuando en realidad son diferentes. A medida que la diferencia porcentual máxima entre los promedios que se pueden detectar con un error alfa de $p \leq 0.05$ se reduce, también se disminuye el error beta. Este aumento de la sensibilidad estadística

(menor α y β) se obtiene reduciendo la variabilidad de los datos. La variabilidad se suele reducir aumentando la cantidad de puntos de datos (individuos) en un estudio de biodisponibilidad.

10.- MONITOR DE UN ESTUDIO.

Es necesario hacer monitoreo del estudio para asegurar que se realizó correctamente, el monitor del estudio debe ser ajeno al que realiza los estudios clínicos; debe garantizar que la dieta, la dosis, el tiempo de muestreo, separación de las muestras, registro de reacciones adversas, condiciones clínicas de los pacientes, etc. Se cumple de acuerdo al protocolo.

11.- CASO ESPECIAL: ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD EN FORMULACIONES DE LIBERACIÓN MODIFICADA.

Se realizan estudios *in vivo* de medicamentos de liberación modificada para demostrar que los productos cumplen con las características deseables, lo cual implica que el producto no libere el fármaco rápidamente, equivalencia entre el genérico y la referencia, el impacto de los alimentos *in vivo*.

Los estudios que se realizan comúnmente son: dosis única (dosis iguales de prueba y de referencia), influencia de los alimentos y también se realizan estudios en dosis múltiples.

ESTUDIOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA CON DOSIS ÚNICA.

Estos estudios se realizan de acuerdo a un diseño cruzado, al azar, con 2 periodos, 2 tratamientos y 2 secuencias de ayuno.

Debe estar aprobado por un comité de ética.

El lavado mínimo debe ser de 10 vidas medias.

Utilizar 24 sujetos (pues al aumentar el número aumenta la variabilidad).

El ayuno debe ser de 2 horas.

Se deben tomar mínimo 6 muestras sanguíneas en la parte ascendente y 6 o más en la parte descendente.

El medicamento se debe ingerir con 240 ml de agua.

Se determinaran generalmente: C_{max} , T_{max} y ABC.

ESTUDIOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA CON DOSIS MÚLTIPLE.

Se debe documentar que los niveles en el estado estacionario y el grado de absorción de la formulación de liberación modificada son similares a la del producto de referencia (debe ser en general la misma forma farmacéutica).

Es necesario realizar 10 horas de ayuno, más 4 horas después en fármacos 1 vez al día, para fármacos cada 12 horas se debe ayunar 2 horas antes y 2 horas después de tomar el medicamento; con 240 ml de agua.

Se miden los siguientes parámetros habitualmente:

- Concentración plasmática individual y promedio.
- Datos de C_{min} , individual y promedio.
- Datos de C_{max} , individual y promedio.
- T_{max} , individual y promedio.
- ABC en el intervalo de dosificación.

Por ciento de fluctuación, se calcula por la fórmula: $\%F = \left(\frac{C_{max} - C_{min}}{C_{min}} \right) (100)$.

ESTUDIOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA CONSIDERANDO LA INFLUENCIA DE LA DIETA.

Es indispensable documentar que la velocidad y cantidad de fármaco absorbido de un producto genérico es equivalente a la de un producto de referencia después de una dieta rica en grasas por ejemplo.

Para ello se requiere la comparación de dosis iguales del producto de prueba en ayuno y el de prueba y referencia después de un ayuno estándar.

Diseño:

- Dosis única, con 3 tratamientos, 3 periodos y 6 secuencias.
- Genérico con dieta rica en grasas.
- Genérico en ayuno.
- Innovador con dieta rica en grasas.
- Número mínimo de sujetos: 18.
- 10 horas de ayuno, después ingerir la dieta e inmediatamente después tomar el medicamento con 240 ml de agua.

Los parámetros a evaluar son:

- Concentración plasmática máxima en ayuno.
- Concentración plasmática máxima con dieta.
- Áreas bajo la curva.
- Tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.

12.- REGLAMENTACIÓN INTERNACIONAL PARA ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA.

ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA (USA):

Se reglamenta de la siguiente manera:

- Se deben realizar estudios de dosis única preferentemente.
- En sujetos sanos (24 sujetos como mínimo).
- No endógeno el estudio. Sino por terceros.
- Período de lavado adecuado.
- Cumpliendo los criterios estadísticos y científicos.
- Se debe planear un protocolo aceptable.
- Método analítico validado.
- Los datos obtenidos deben ser aceptables.
- Se realizará un análisis estadístico apropiado.
- Debe cumplir con intervalos de confianza (80 – 125%).
- Las muestras de retención deben ser de 200 unidades, el periodo de almacenamiento no menor a 5 años, después de su aprobación.
- Lote de estudio: Debe ser un lote de producción o fabricado bajo las condiciones en que se realiza la producción, el tamaño del lote de producción puede ser hasta de 100,000 unidades.
- Potencia del medicamento no deberá diferir en más del 5% (no se puede ajustar por dosis).
- Los estudios de disolución serán mínimo con 12 unidades para ambos medicamentos (de prueba y de referencia).

Se han realizado además nuevas propuestas, considerando que el médico cuando prescribe por primera vez un medicamento asume que el comportamiento del fármaco ha sido bien caracterizado y existen datos de seguridad y eficacia, y que al cambiar una marca por otra (intercambiabilidad) el producto es igualmente seguro y efectivo como el que esta sustituyendo. Esta nueva propuesta incluye realizar estudios tanto al medicamento genérico como al innovador cuando hay cambios drásticos en la formulación, los estudios considerados son:

- Farmacocinética poblacional o bioequivalencia poblacional.
- Farmacocinética individual.
- Estudios de bioequivalencia de dosis única preferentemente, y los estudios de dosis múltiple deberán justificarse.
- En la bioequivalencia poblacional cada persona toma 2 medicamentos diferentes que se deseen comparar. Considerando un diseño experimental cruzado con 2 periodos y 2 formulaciones. P:R (P= Formulación de prueba, R = Formulación de referencia).
- En los estudios de bioequivalencia individual se considera la respuesta por persona, cada una toma 2 diferentes que se desean comparar para saber la variación individual y la debida al medicamento considerando los siguientes diseños cruzados:
 - Diseño cruzado con réplicas con 4 periodos, 2 secuencias y 2 formulaciones.
 - 1) P:R:P:R.
 - 2) P:R:P:R.

- Diseño cruzado con réplicas con 3 periodos y 2 formulaciones.
 - 1) P:R:P.
 - 2) R:P:R.
- Número de sujetos a considerar se deberá determinar realizando una prueba estadística.
- Para los estudios de dosis única los parámetros a considerar serán: ABC a tiempo "t" y a tiempo infinito, C_{max} y T_{max}.
- Para los estudios de dosis múltiple. los parámetros a considerar serán: ABC, C_{max}, C_{min}, C = ABC/t, %F.

JAPÓN:

Lo reglamenta de la siguiente manera:

- En dosis única, tomando 150 ml de agua al ingerir el alimento. Se debe realizar ayuno, y se deberá comer en 15 minutos.
- En dosis múltiple se debe guardar ayuno de 2 horas y después ingerir el fármaco.
- Fluidos biológicos en los que se puede hacer el estudio es en sangre, orina o saliva.
- Muestras: Deben ser mínimo 7 (1 antes de C_{max}, 2 alrededor de C_{max} y 3 en fase de eliminación).
- El lavado será de mínimo 5 vidas medias.
- Parámetros a determinar son: ABC y C_{max}; es recomendable Ke (Constante de eliminación) T_{max} y MRT (Tiempo Medio de Residencia):

$$MRT = \frac{\int_0^{\infty} t C_p dt}{\int_0^{\infty} C_p dt}$$

Y en orina A_{ex∞} (cantidad excretada total) y dA_{ex}/dt_{max} (velocidad máxima de excreción).

- Los productos de prueba no deberán de diferir en más del 5% de potencia, si no es el caso normal por dosis.
- Para el producto de referencia se estudiará la disolución de 3 lotes diferentes, la disolución intermedia será utilizada en el estudio.
- El lote no debe ser menor de 1/10 según la escala industrial.
- Se debe ocupar el número de sujetos apropiados según el diseño y si no es suficiente hacer un estudio adicional.

Además para los estudios de disolución en general se usa un aparato de paletas (de 900 ml) y 6 unidades; Japón le da mucha importancia al pH gástrico (además si la absorción del fármaco esta sujeta al pH, es necesario ocupar pacientes con pH gástrico bajo y alto); los estudios de disolución se deben realizar de la siguiente manera:

Productos conteniendo fármacos ácidos: Se usa como disolvente agua y los estudios que se deben realizar son:

- A 50 R.P.M. y pH 1.2, 5.5, 6.8-7.5.
- A 100 R.P.M. y pH 5.5 y 6.8-7.5.

Para fármacos neutros ó básicos recubiertos. Se usa como disolvente agua y los estudios que se deben realizar son:

- A 50 r.p.m. y pH 1.2, 3-5, 6.8.
- A 100 r.p.m. y pH 3-5 y 6.8.

Para fármacos con baja solubilidad en los estudios se usa como disolvente agua adicionada con tensoactivos, con las siguientes condiciones:

- A 50 r.p.m. y pH 1.2, 4, y 6.8.
- A 100 r.p.m. y pH 6.8 o agua adicionada con agentes tensoactivos.

Es importante recalcar que en Europa y USA no se aceptan las pruebas con adición de agentes tensoactivos.

2.4. Validación de métodos analíticos ⁽²⁵⁾

Después de llevar a cabo un estudio de disolución o bioequivalencia, será necesario detectar la cantidad de principio activo (P.A.) en las muestras obtenidas, para lo cual se ocupan diversos métodos analíticos, como ya se estudió. Estos métodos deben ser validados adecuadamente.

La *validación* es la evidencia experimental documentada de que un método analítico cumple con el propósito para el que fue diseñado.

Lo mínimo requerido por nuestra legislación para validar un método analítico se estipula en la norma correspondiente de bioequivalencia (Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-003-SSA1-1998, Medicamentos genéricos intercambiables. Criterios y requisitos de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad y requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados.) que se estudiará más adelante, por lo que aquí solo se da un panorama general de la validación en métodos analíticos.

Para entender adecuadamente la validación se deben considerar los siguientes puntos:

I. ANÁLISIS DE MUESTRAS.

- ♦ Todos los procedimientos analíticos se deben validar.
- ♦ Se debe llevar una bitácora donde se registren todos los acontecimientos ocurridos durante el análisis debidamente supervisado.
- ♦ Se debe retener todos los datos obtenidos experimentalmente, como cromatogramas, curvas de calibración, etc.

II. LA VALIDACIÓN.

Es la evidencia experimental documentada de que un método analítico cumple con el propósito para el que fue diseñado. Incluye todos los procedimientos requeridos para demostrar que el método utilizado para la determinación cuantitativa de la concentración de un fármaco (y/o metabolitos) en una matriz biológica (que es un material único de origen biológico el cual puede ser preparado de una manera reproducible; por ejemplo sangre,

(25) Recopilado de: REGLAMENTOS DE INSUMOS PARA LA SALUD. 1998. Y de: *Jung Cook, Helgi*. BASES TÉCNICO - CIENTÍFICAS PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA. 1998.

sueros, plasma, orina, heces, saliva, esputo y algunas muestras de tejido) es confiable para su aplicación. El proceso de validación es el siguiente:

- Desarrollo del método.
- Descripción detallada del método.
- Aplicación al laboratorio.
- Análisis de cada paso del método para determinar el grado en que cada uno de los factores, matriz, material, variables, tiempo de almacenamiento y tiempo de análisis pueden afectar la determinación.
- Análisis de muestras.

III. EL LABORATORIO. Debe cumplir con los siguientes requisitos:

- Las instalaciones generales deben satisfacer el espacio físico por analista.
- Los sitios circundantes generales como ventanas, laboratorios (cuartos con animales) deben encontrarse de tal manera que den la posibilidad de realizar el trabajo de laboratorio.
- Se debe llevar un manual de operaciones por escrito.
- Establecer procedimientos estándar de operación.
- Es necesario conocer la procedencia del agua utilizada para preparar muestras y reactivos.

IV. PERSONAL.

- Se establecerá el número de empleados y se conocerá perfectamente.
- Se entrenarán al grupo de trabajo, evaluando la habilidad y experiencia.

V. MANEJO DE MUESTRAS.

- Reportar la muestra a analizar (si es sangre, orina, plasma), si proviene de otro lugar describir detalladamente como se ha recibió.
- Asignar un responsable de la recepción de muestras.
- Establecer el equipo con el que cuenta el laboratorio para almacenar las muestras (por ejemplo tipo de congelador).
- Conocer el récord de temperaturas de almacenamiento.
- Instituir adecuadamente la compartimentalización de las muestras.
- Colocar una adecuada identificación de las muestras durante su almacenamiento.

VI. EL EQUIPO.

- Se establecerá el tipo de equipo utilizado, la marca, el modelo, condiciones generales, instrucciones de operación y calibración.
- Asentar un calendario de calibración del equipo.
- Instaurar un récord de calibración del equipo.
- De acuerdo a la FDA toda la información documentada debe ser guardada mínimo por 2 años.

VII. MÉTODOS ANALÍTICOS.

Si el método no se usa de manera continua, será necesario revalidarlo, realizando curvas de calibración y en muestras de control de calidad, para demostrar que la respuesta y las características del método son similares a los resultados previos. Durante el estudio se realizará un análisis por duplicado, evaluando entonces:

- Exactitud.
- Precisión.
- Muestras para control de calidad.
- Muestras de sujetos.
- El analista puede conocer las muestras que corresponden a las de control de calidad y a los sujetos, pero deberá desconocer que tratamiento corresponden.

VIII. MUESTRAS PARA CONTROL DE CALIDAD.

- Estas muestras se intercalan en el análisis de las muestras del paciente, se deberán analizar durante el día considerando las siguientes concentraciones:
 - Control de concentración baja (2-3 veces el límite de sensibilidad).
 - Control de concentración media (25 – 50% del estándar más alto).
 - Control de concentración alta (Cerca del 80% del estándar más alto).
- Las muestras no deben obtener una variación mayor al 20%, entre el valor real y el obtenido.

IX. SUGERENCIAS:

- Para minimizar la influencia de la variación de ensayo en la fuente de variación intrasujeto, se recomienda cuantificar las muestras de un sujeto en un mismo día.
- En análisis por duplicado, seleccionar al azar el 50% de las muestras y analizarlas por duplicado.

2.5. Estudios de correlación *in vitro* – *in vivo* ⁽²⁶⁾

Refiere al establecimiento de una relación entre una propiedad biológica o un parámetro derivado de una propiedad biológica producida por una forma farmacéutica y una propiedad fisicoquímica o una característica de la misma forma farmacéutica.

Además se debe considerar que las características de solubilidad y disolución son parámetros esenciales relacionados con la absorción de un fármaco. En el caso de fármacos cuya absorción está limitada por el proceso de disolución, es de gran utilidad contar con métodos *in vitro* que, en cierto modo, puedan reflejar el comportamiento *in vivo* de la formulación.

Uno de los objetivos de las correlaciones *in vitro* – *in vivo* es diferenciar los productos de baja biodisponibilidad de aquellos considerados como terapéuticamente aceptables.

La condición básica para cualquier intento de correlación es asegurarse de la fiabilidad de los resultados obtenidos *in vitro* e *in vivo* en condiciones experimentales rigurosas y reproducibles.

Las correlaciones pueden ser tenidas en cuenta en función de las cantidades determinadas *in vitro* e *in vivo* o integrando el factor de tiempo al nivel de éstas mismas cantidades. En general se habla de disolución *in vitro* que corresponde a una absorción *in vivo*, como ya se mencionó.

La correlación entre la variable X obtenida *in vitro* (diferentes valores según los medicamentos) y la variables Y obtenida *in vivo* (diferentes valores según los medicamentos), que han sido consideradas, pueden ser estudiadas en función de las ecuaciones clásicas del tipo:

$$Y = A * X;$$

$$Y = A * X + B;$$

$$Y = Y^0 e^{-kx}; \text{ etc.}$$

Es evidente que la función $Y = f(X)$ debe depender de elementos lógicos que permitan considerar la relación entre Y y X, y por otra debe ser elegida en base a un estudio de varianza que conduzca al conocimiento del coeficiente de correlación "r", tal que la elección X y de Y permita tender hacia una correlación elevada ($r \rightarrow 1$).

Los criterios para establecer la correlación se muestran en la tabla 2, en la que se indican los parámetros más factibles a correlacionar, sin embargo esto no es una restricción para correlacionar los parámetros de los diferentes cuadros mostrados.

Tabla 1. Criterios para establecer la correlación *in vitro* - *in vivo*.

Parámetros <i>in vitro</i> (X) Propiedades fisicoquímicas (Disolución)	Parámetros <i>in vivo</i> (Y) Propiedades biológicas (Farmacocinéticas)
Tiempo de disgregación.	Concentración sanguínea en función del tiempo.
Tiempo necesario para la disolución de determinada proporción de la cantidad a disolver ($t_{50\%}$, $t_{90\%}$, etc.).	Concentración máxima alcanzada y tiempo correspondiente (C_{max} y T_{max}).
Cantidad o por ciento disuelta a un tiempo dado.	Área bajo la curva de concentraciones sanguíneas de un intervalo finito ($A_0 \rightarrow t$, $A_{t_1} \rightarrow t_2$, etc.) después de una administración de una dosis única.
Proporción disuelta en función del tiempo (distintas escalas lineal/lineal, gausiana/logarítmica, etc.).	Área bajo la curva total ($A_0 \rightarrow \infty$), después de la administración de una dosis única.
Proporción que permanece sin disolver en función del tiempo en escala logarítmica/lineal.	Área bajo la curva de dos administraciones consecutivas después del establecimiento de un equilibrio entre entradas y salidas (A_{ss}).
Velocidad de disolución en función del tiempo (escala lineal/lineal, logarítmica/lineal, etc.).	Cantidad excretada en orina a un tiempo determinado.
Constante de velocidad de disolución, o semivida de disolución.	Constante de absorción o semivida de absorción, calculada por aplicación de un modelo farmacocinético a las concentraciones sanguíneas, o a la excreción urinaria.
Velocidad intrínseca de disolución.	
Eficacia de disolución a un tiempo dado (superficie).	Excreción urinaria acumulada en función del tiempo.
*El proceso de disolución puede substituirse por el de absorción con los mismos criterios.	Proporción absorbida en función del tiempo, por aplicación de los métodos de Wagner - Nelson, Loo - Riegelman.

DESARROLLO DE UNA CORRELACIÓN.

- Preparar dos o más formulaciones con diferentes características biofarmacéuticas.
- Establecer el perfil de disolución en diferentes medios.
- Estudios *in vivo* en número pequeño de sujetos ($n = 8$).
- Si funciona, entonces se podrá desarrollar en estudio con mayor número de sujetos.
- Comparar la curva *in vitro* con las curvas de introducción *in vivo*.
- Graficar la fracción absorbida *in vivo* contra la fracción disuelta.
- Una pendiente de 1 indica una excelente correlación.
- Lo anterior se debe demostrar mediante una evaluación estadística.
- Establecer una correlación *in vitro* - *in vivo* es muy útil en formulaciones de liberación sostenida.

2.6. Propuesta de guía para determinar la bioequivalencia

Aquí se muestra la guía Japonesa para realizar estudios de bioequivalencia y disolución en medicamentos genéricos.

Guía para estudios de bioequivalencia para productos genéricos ⁽²⁷⁾ **Guía Japonesa**

ÍNDICE

Sección 1: Introducción

Sección 2: Terminología

Sección 3: Pruebas

A. Formas farmacéuticas de liberación inmediata

- I. Productos de referencia
- II. Estudios de bioequivalencia
 1. Métodos de prueba
 - 1) Diseño
 - 2) Número de sujetos
 - 3) Selección de sujetos
 - 4) Administración del fármaco
 - a) Dosis
 - b) Estudios de dosis única contra múltiple
 - i) Estudios de dosis única
 - ii) Estudios de dosis múltiple
 - 5) Medición de fármacos y (o) sus metabolitos
 - a) Fluidos biológicos por muestrear
 - b) Frecuencia y tiempo de muestreo
 - c) Fármacos y (o) sus metabolitos por medir
 - d) Prueba
 - 6) Periodos de lavado
 2. Evaluación de la bioequivalencia
 - 1) Parámetros para evaluar
 - 2) Transformación logarítmica
 - 3) Análisis estadístico
 - 4) Criterios de aceptación
 - III. Estudios farmacodinámicos

(27) BIOEQUIVALENCIA Y PRODUCTOS GENÉRICOS. 1997.

- IV. Estudios clínicos
- V. Pruebas de disolución
 - 1. Número de unidades probadas
 - 2. Condiciones de prueba
 - 1) Productos que contienen fármacos ácidos
 - 2) Productos que contiene fármacos neutros o básicos y cubiertos
 - 3) Productos que contienen fármacos de baja solubilidad
 - 4) Productos con capa entérica
 - 3. Criterios de aceptación de equivalencia de perfiles de disolución
- VI. Reporte de pruebas
 - 1. Muestras
 - 2. Resultados de prueba
 - 1) Resumen
 - 2) Pruebas de disolución
 - 3) Estudios de bioequivalencia
 - 4) Estudios farmacodinámicos
 - 5) Estudios clínicos

B. Formas farmacéuticas de liberación modificada

- I. Formas farmacéuticas orales de liberación modificada
 - 1. Productos de prueba y referencia
 - 1) Productos de referencia
 - 2) Productos de prueba
 - 2. Estudios de bioequivalencia
 - 1) Métodos de prueba
 - 2) Evaluación de la bioequivalencia
 - 3) Criterios de aceptación
 - 3. Estudios farmacodinámicos y clínicos
 - 4. Reporte de resultados de prueba
- II. Formas farmacéuticas no orales de liberación modificada

C. Formas farmacéuticas exentas de bioequivalencia

Apéndice: Lista de abreviaturas de parámetros

Sección 1: Introducción

Esta guía describe el principio de los procedimientos para estudios de bioequivalencia de productos genéricos con los innovadores.

Sección 2: Terminología

Los términos empleados en esta guía se definen de la siguiente manera:

1. Biodisponibilidad: Velocidad y cantidad de absorción de fármacos inalterados o ingredientes del fármaco activo de una forma farmacéutica, en la circulación sistémica.
 - a. Biodisponibilidad absoluta: Razón de la biodisponibilidad de un producto farmacéutico contra la de una inyección intravenosa.
 - b. Biodisponibilidad relativa: Razón de biodisponibilidades de dos productos farmacéuticos.
2. Productos bioequivalentes: Productos farmacéuticos que tienen las mismas biodisponibilidades.
3. Productos terapéuticamente equivalentes: Productos farmacéuticos que tienen la misma eficacia terapéutica.
4. Productos innovadores: Productos que han sido probados como nuevos fármacos mediante pruebas clínicas, o bien productos farmacéuticos relevantes. Si no pueden especificarse o no están disponibles, pueden utilizarse productos aprobados antes de octubre de 1967. Para productos farmacéuticos de la FJ (Farmacopea Japonesa), pueden emplearse productos líderes en el mercado.
5. Productos genéricos: Productos cuyos ingredientes activos, contenidos, formas farmacéuticas y régimen son iguales que aquellos de los productos innovadores.

Sección 3: Pruebas

A. Formas Farmacéuticas de liberación inmediata

I. Productos de referencia y de prueba

Las pruebas de disolución deben realizarse para tres lotes de un producto innovador. Un lote que muestre disolución intermedia en la condición en la cual la diferencia de disolución entre los lotes más rápido y más lento es la mayor, debe seleccionarse como un producto de referencia. Para formas farmacéuticas a las cuales no pueden aplicarse las pruebas de disolución o que no son adecuadas para dichas pruebas, pueden llevarse a cabo, como alternativa, pruebas de disolución apropiadas o pruebas fisicoquímicas, y debe seleccionarse como producto de referencia un producto que muestre una característica intermedia.

Como producto de prueba, se recomienda utilizar como lotes productos genéricos de escala industrial. Sin embargo, un producto no menor de 1/10 de la escala industrial también puede emplearse como producto de prueba y no debe diferir de los lotes de producción en términos de métodos de manufactura, calidad y biodisponibilidad.

II. Estudios de bioequivalencia

1. Métodos de prueba

Debe determinarse, de acuerdo con estudios preliminares y datos previamente reportados, un protocolo de estudio apropiado que incluya el número requerido de sujetos y de intervalos de muestreo.

1) **Diseño:** Deben emplearse métodos cruzados excepto para fármacos con vidas medias extremadamente largas, para los cuales pueden usarse diseños paralelos.

2) **Número de sujetos:** Debe contarse con una cantidad suficiente de sujetos para evaluar la bioequivalencia. Si ésta no puede demostrarse debido a una cantidad insuficiente de sujetos, es aceptable realizar estudios adicionales.

3) **Selección de sujetos:** Los estudios de bioequivalencia generalmente deben realizarse con voluntarios sanos. Para fármacos con una acción farmacológica potente, efectos adversos marcados o efectos colaterales, debe recurrirse a pacientes que ya están bajo tratamiento con el fármaco en cuestión.

Los sujetos con baja acidez gástrica se requieren en casos en que el porcentaje de disolución promedio de un producto de disolución lenta es menor que el 50%, en el tiempo en que la disolución promedio de un producto de disolución rápida alcanza el 80%, en agua o en solución de prueba neutra. Sin embargo, esta regla no se aplica para productos que se disuelven con mayor rapidez cuando más del 85% del fármaco se disuelve a partir de ambos productos en agua o en solución de prueba neutra. En el caso de fármacos básicos para los cuales no pueden realizarse pruebas de disolución utilizando agua o solución neutra debido a la baja solubilidad, la selección de sujetos debe basarse en los resultados obtenidos de pH 3 - 5.

Si la depuración de los fármacos difiere en forma considerable entre los sujetos debido al polimorfismo genético, se recomienda emplear sujetos con una mayor depuración.

Si el uso de fármacos se limita a una población especial, y los perfiles de disolución difieren significativamente entre productos de referencia y de prueba, puede requerirse estudios de bioequivalencia con sujetos de la población.

Antes, durante y después de los estudios debe ponerse una especial atención a la condición de la salud de los sujetos, la cual debe restringirse. En particular, durante los

estudios debe monitorearse en forma estrecha la incidencia de efectos colaterales y efectos adversos.

1) Administración del fármaco

a) **Dosis:** Debe administrarse una unidad de dosis o una dosis clínica usual. Cuando se emplea una dosis mayor debido a dificultades analíticas u otras razones, debe ponerse especial atención en la seguridad del sujeto.

b) **Estudios de dosis única contra múltiple:** Los estudios de dosis única suelen emplearse excepto cuando son preferibles los estudios de dosis múltiple, debido a dificultades analíticas como una baja sensibilidad o a razones farmacocinéticas como una pronunciada variabilidad de evacuación o una eliminación no lineal.

i) **Estudios de dosis única:** Por lo general, los fármacos se administran de 100 a 200 ml de agua (normalmente 150) después de ayunar por más de 10 horas. El ayuno debe continuar por 4 horas después de la administración del fármaco. Si en el régimen de dosificación se prescribe la administración después de una comida, la biodisponibilidad en condiciones de ayuno es marcadamente baja, o se indica una alta incidencia de efectos severos, los fármacos deben administrarse después de una comida. Para una dosis después de tomar alimentos, éstos deben consumirse en un periodo de 15 minutos, y el fármaco debe administrarse de acuerdo con el régimen de dosificación o 30 minutos después de la ingestión de alimentos.

ii) **Estudios de dosis múltiple:** Los fármacos deben administrarse en condiciones de ayuno, en principio como en los estudios de dosis única cuando se evalúa la biodisponibilidad. Antes de la evaluación de la biodisponibilidad, los fármacos deben darse rápidamente entre comidas (los fármacos deben administrarse más de 2 horas después de una comida) a intervalos constantes. Cuando se indica o se requiere administración después de tomar alimentos, los fármacos deben administrarse de acuerdo con el régimen de dosificación o 30 minutos después de la comida.

2) Medición de fármacos y (o) sus metabolitos

a) **Fluidos biológicos por muestrear:** Generalmente se utilizan muestras de sangre. Si es apropiado, pueden emplearse muestras de orina o de saliva en lugar de muestras de sangre.

b) **Frecuencia y tiempo de muestreo:** Las muestras de sangre o de saliva deben tomarse a una frecuencia suficiente para evaluar $C_{m\acute{a}x}$, ABC y otros parámetros. Deben haber al menos 7 puntos de muestreo, incluyendo el tiempo cero, 1 punto antes de $C_{m\acute{a}x}$, 2 puntos alrededor de $C_{m\acute{a}x}$ y 3 puntos durante la fase de eliminación. El muestreo debe continuarse hasta que el ABC, se encuentre por arriba del 80% del ABC (normalmente más de 3 veces la vida media de eliminación

después de t_{max}). Cuando la vida media de eliminación es extremadamente prolongada, los fluidos biológicos debe recolectarse por al menos 72 horas.

Cuando se recurre a muestras de orina, éstas deben recolectarse como se hace con las muestras de sangre.

c) Fármacos y (o) sus metabolitos por medir: Deben medirse los fármacos inalterados o las principales sustancias farmacológica activas. Cuando se miden los metabolitos activos, el fármaco inalterado también debe medirse tanto como sea posible. Por lo general, no se necesita la prueba de estereoselectividad; sin embargo, cuando existen estereoisómeros que contribuyen con diferentes actividades al efecto farmacológico principal, y la absorción o eliminación estereoselectiva dependiente de la velocidad de absorción es notable, debe medirse el enantiómero con mayor actividad.

d) Prueba: Los métodos analíticos deben validarse cabalmente con respecto a la especificidad, exactitud, precisión, linealidad, límite de cuantificación y estabilidad de las sustancias de las muestras.

3) Periodos de lavado

Los periodos de lavado en los estudios cruzados entre la administración de los productos de prueba y los de referencia generalmente deben ser mayores que 5 veces la vida media de eliminación del fármaco inalterado o de los metabolitos activos.

2. Evaluación de la bioequivalencia

1) Parámetros por evaluar: Cuando se emplean muestras de sangre o de saliva, ABC y C_{max} , deben someterse a la evaluación de bioequivalencia en estudios de dosis única. Para estudios de dosis múltiple se utilizan ABC y C_{max} . Este último es un valor observado, mientras que ABC se calcula utilizando el método de integración trapezoidal.

Los parámetros como ABC, t_{max} , MRT y K_{el} deben presentarse como datos de referencia. Para estudios de dosis múltiple, "C" también se emplea como parámetro de referencia.

Cuando se emplean muestras de orina, deben emplearse A_{et} y X_{max} para la evaluación. Los contenidos o potencias de los productos de prueba y de referencia no deben diferir en más del 5%. Si el contenido o potencia de un producto de referencia se desvía del valor demandado por más del 5%, los valores de parámetros del producto de referencia deben normalizarse para la dosis.

2) Transformación logarítmica: Por lo general, ABC y C_{max} (A_{et} y X_{max}) deben analizarse estadísticamente después de la transformación logarítmica. También deben presentarse los datos analizados utilizando valores sin transformación. Normalmente t_{max} no se transforma.

3) Análisis estadístico: Debe utilizarse el intervalo de confianza más corto del 90% o dos pruebas de "t" de una cola con niveles de significación. También pueden emplearse otros métodos estadísticos razonables.

4) Criterios de aceptación: El intervalo de confianza de 90% de ABC y $C_{m\acute{a}x}$ (Ae_t y $X_{m\acute{a}x}$) promedio de los productos de prueba debe encontrarse dentro del rango de 80% a 125% de valores promedio de productos de referencia. Sin embargo, para fármacos con una acción farmacológicamente leve, puede aplicarse a $C_{m\acute{a}x}$ ($X_{m\acute{a}x}$) un rango más aceptable. Los parámetros de referencia pueden someterse a una evaluación estadística.

Si se detecta una diferencia significativa en los parámetros de referencia entre los productos de referencia y de prueba, se requiere una explicación de los efectos de esta diferencia.

Además, los productos de prueba se aceptan como productos bioequivalentes, cuando la evaluación indica que las velocidades de disolución de los productos de prueba y de referencia son equivalentes en todas las condiciones de las pruebas de disolución, y cuando los promedios de ABC y $C_{m\acute{a}x}$ (Ae_t y $X_{m\acute{a}x}$) de los productos de prueba se encuentran dentro de 90 a 111% de los correspondientes a los productos de referencia, aun cuando el intervalo de confianza no cumpla con los criterios anteriores estimados por el estudio usando 10 sujetos o más por grupo. Sin embargo, esta regla no puede aplicarse a productos de disolución lenta, de los cuales más del 80% de un fármaco no se disuelve en un intervalo de 6 horas en cualquier condición de las pruebas de disolución.

III. Estudios farmacodinámicos

Estos estudios se llevan a cabo para establecer la equivalencia de productos usando la actividad farmacológica en seres humanos como un indicador. Este se aplica a productos farmacéuticos que no producen concentraciones mensurables en fluidos biológicos accesibles, y a aquellos en los cuales la biodisponibilidad no refleja la efectividad terapéutica (productos farmacéuticos tópicos sin absorción pretendida).

Las pruebas en animales se permiten para fármacos tópicos (piel, tracto digestivo, etc.) con efectos farmacológicos leves y cuya equivalencia es difícil de demostrar en seres humanos. Los criterios de aceptación pueden variar dependiendo de la eficacia de los fármacos y de los rangos de concentración terapéutica.

IV. Estudios clínicos

Estos estudios se realizan para establecer la equivalencia de fármacos utilizando la efectividad clínica como un indicador. Si los estudios de bioequivalencia y los estudios farmacodinámicos son imposibles o inapropiados, se aplica este estudio.

Los criterios de aceptación pueden variar dependiendo de la eficacia de los fármacos y de los rangos de concentración terapéutica.

V. Pruebas de disolución

Las pruebas de disolución descritas aquí son aplicables básicamente a formas farmacéuticas orales.

1. Número de unidades probadas

Deben utilizarse 6 unidades en cada condición de prueba.

2. Condiciones de prueba

Las pruebas se llevan a cabo en las condiciones que adelante se indican; sin embargo si las prueba no pueden efectuarse en estas condiciones, o existen condiciones más apropiadas, las condiciones de prueba pueden cambiarse o modificarse.

Aparato de paleta (FJ): Volumen de las condiciones de prueba.- Por lo general 900 ml. **Soluciones de prueba.**- El primer y el segundo fluido (Pruebas de desintegración, FJ 13) pueden utilizarse como soluciones de prueba con pH 1.2 y 6.8, respectivamente, mientras que para otros pH pueden emplearse buffers MClIvaine (el pH se ajusta con fosfato de sodio monobásico 0.05 M y ácido cítrico 0.025). Para la especificación de la disolución pueden usarse otras soluciones de prueba.

1) Productos que contienen fármacos ácidos

AGITACIÓN (r.p.m.)	pH
50	A. 1.2
	B. 5.5 - 6.5*
	C. 6.8 - 7.5*
	D. Agua
100	B, C, o D*

* Debe seleccionarse la solución de prueba que proporcione la disolución más lenta entre soluciones de prueba que den más del 80% de disolución en un intervalo de 6 horas.

2) Productos que contienen fármacos neutros o básicos, y cubiertos

AGITACIÓN (r.p.m.)	pH
50	A. 1.2
	B. 3.0 - 5.0*
	C. 6.8
	D. Agua
100	B, C, o D*

* Debe seleccionarse la solución de prueba que proporcione la disolución más lenta entre soluciones de prueba que den más del 80% de disolución en un intervalo de 6 horas.

3) Productos que contienen fármacos de baja solubilidad

Cuando los productos de referencia no proporcionan más del 80% de disolución en un promedio de 6 horas bajo cualquiera de las soluciones de prueba sin agentes tensoactivos, se definen como productos que contienen fármacos de baja solubilidad.

AGITACION (r.p.m.)	pH	Tensoactivos
50	A. 1.2	Tensoactivos adecuados*
	B. 4.0	Tensoactivos adecuados
	C. 6.8	Tensoactivos adecuados
	D. Agua	Tensoactivos adecuados
100	C o D**	Tensoactivos adecuados*

* Con la concentración de tensoactivo más baja que proporcione más del 80% de disolución en un intervalo de 6 horas.

** Debe seleccionarse la solución de prueba que proporcione una disolución más lenta que de más del 80% de la disolución en un intervalo de 6 horas.

4) Productos con capa entérica

AGITACION (r.p.m.)	pH
50	A. 1.2
	B. 6.0
	C. 6.8
	D. Agua
100	B

3. Criterios de aceptación de equivalencia de perfiles de disolución

Las velocidades promedio de disolución de productos de prueba deben compararse con las de los productos de referencia. Si los resultados cumplen con cualquiera de los siguientes parámetros en todas las condiciones de prueba, los productos se juzgan como equivalentes; no obstante la equivalencia en las velocidades de disolución no necesariamente significa bioequivalencia.

Caso 1. Más del 85% del fármaco se disuelve en un intervalo de 15 minutos a partir de todas las muestras de productos de prueba y de referencia.

Caso 2. Más del 80% del fármaco en promedio se disuelve a partir del producto de referencia dentro de los 30 minutos y el porcentaje promedio de disolución del producto de prueba no se desvía más del 115% del correspondiente al producto de referencia en el punto del tiempo en el que el porcentaje promedio de disolución de producto de referencia se encuentra en alrededor del 70 - 80%.

Caso 3. Es cuando el tiempo de retardo de disolución (el tiempo de retardo de disolución es denominado como el tiempo requerido para que se disuelva el 5% del

fármaco) promedio de los productos de referencia rebasa los 15 minutos y los productos de prueba y de referencia cumplen con (a) o (b). - (a) Más del 85% del fármaco se disuelve en un periodo de 15 minutos después del tiempo de retardo de todas las muestras de los productos de prueba y de referencia, y la diferencia en los promedios de los tiempos de retardo de disolución entre los dos productos debe ser inferior a 10 minutos. (b) Más del 80% del fármaco en promedio se disuelve a partir del producto de referencia entre los 15 y 30 minutos posteriores al tiempo de retardo de disolución, y el porcentaje de disolución promedio del producto de prueba no se desvía por más de 15% del correspondiente al producto de referencia en el punto del tiempo en un porcentaje de disolución del producto de referencia se encuentra en alrededor del 70 - 80%. Además, la diferencia en los tiempos de retardo de disolución promedio entre los dos productos es menor que 10 minutos.

Caso 4. El porcentaje disuelto promedio de los productos de prueba no se desvía más del 15% del correspondiente al producto de referencia en los dos puntos del tiempo en que las cantidades disueltas promedio de los productos de referencia se encuentran en alrededor del 40 y el 80%.

Caso 5. Cuando el porcentaje de disolución promedio de los productos de referencia no alcanza el 80% a las 6 horas, la cantidad disuelta promedio a partir de los productos de prueba no se desvía más del 15% de la del producto de referencia en el punto o puntos de tiempo en que la cantidad disuelta promedio de los productos de referencia se encuentran en alrededor del 40%, y (o) a las 6 horas.

VI. Reporte de prueba

1. Muestras

- 1) Nombre de marca y número de lote.
- 2) Tipo de formas farmacéuticas.
- 3) Nombre del fármaco.
- 4) Contenidos etiquetados.
- 5) Contenidos medidos y procedimientos de prueba.
- 6) Solubilidad de fármacos (solubilidades a diferentes pH).
- 7) Para fármacos de baja solubilidad, el tamaño de partícula o el área superficial específica y sus procedimientos de medición.
- 8) Tipos de polimorfos y solubilidad.
- 9) Otros, por ejemplo pKa y estabilidad fisicoquímica.

2. Resultados de pruebas

1) Resumen

2) Pruebas de disolución

- a) Lista de condiciones de prueba (aparato, velocidad de agitación, tipos y volúmenes de solución de prueba).
- b) Método analítico.
- c) Resultados:

i) Resultados de pruebas preliminares realizadas para seleccionar un lote de productos de referencia. Tablas que listan el porcentaje de disolución de muestras individuales en cada condición de prueba, valores promedio y desviaciones estándar de cada lote. Figuras de comparación de la curva de disolución promedio de productos de prueba y de referencia en cada condición de prueba.

ii) Comparación de productos de referencia y de prueba. Tablas que listan las cantidades disueltas de muestras individuales en cada condición de prueba, valores promedio y desviaciones estándar de productos de prueba y de referencia. Figuras de comparación de la curva de disolución promedio de productos de prueba y de referencia en cada condición de prueba.

3. Estudios de bioequivalencia

1) **Condiciones experimentales de los sujetos:** Se reportará edad, sexo, peso corporal y otras características obtenidas mediante pruebas de laboratorio. Debe reportarse la acidez gástrica individual, si es necesario o está disponible.

2) **Administración de fármaco:** Se describen el tiempo de ayuno, el volumen de agua coadministrada, así como los tiempos de administración del fármaco y la ingestión de alimento después de la administración. En el caso de la administración después de tomar alimentos, se incluyen el menú y el contenido de la comida (proteína, grasa, carbohidratos, calorías y otros), así como los tiempos de ingestión de alimento durante el estudio.

3) Resultados

a) **Datos de los sujetos individuales:** Tablas que muestren niveles de fármaco en fluidos biológicos en cada punto de muestreo, $C_{m\acute{a}x}$ ($X_{m\acute{a}x}$), C_t (X_t), ABC_t (Ae_t), ABC_{∞} (Ae_{∞}), $t_{m\acute{a}x}$, y MRT. Además deben reportarse K_{el} , y el coeficiente de correlación, junto con los puntos de tiempo empleados para su cálculo.

Deben reportarse las razones de $C_{m\acute{a}x}$ y ABC_t ($X_{m\acute{a}x}$, Ae_t), de los productos de prueba a aquellos de los productos de referencia.

Las figuras de comparación de los perfiles individuales del nivel del fármaco contra el tiempo de los dos productos deben dibujarse en una escala lineal/lineal.

b) **Promedios y desviaciones estándar:** Tablas que muestran los promedios y las desviaciones estándar de los niveles de fármaco en fluidos biológicos en cada punto del tiempo, $C_{m\acute{a}x}$ ($X_{m\acute{a}x}$), C_t (X_t), ABC_t (Ae_t), ABC_t (Ae_{∞}), ABC_{∞} (Ae_{∞}), K_{el} , $t_{m\acute{a}x}$, y MRT.

Deben reportarse las razones de los promedios de $C_{m\acute{a}x}$ y ABC_t ($X_{m\acute{a}x}$, Ae_t) de los productos de prueba a aquellos de los productos de referencia.

Las figuras de comparación de los perfiles promedio del nivel del fármaco contra el tiempo de los dos productos, deben dibujarse en una escala lineal/lineal.

c) **Análisis estadístico y evaluación de la equivalencia:** Las tablas del análisis de varianza, los intervalos de confianza del 90%, el número requerido de sujetos para el método del intervalo de confianza y la potencia, deben describirse para $C_{m\acute{a}x}$ ($X_{m\acute{a}x}$), C_t (X_t), ABC_t (Ae_t), ABC_{∞} (Ae_{∞}), $t_{m\acute{a}x}$, MRT, K_{el} y otros parámetros.

d) **Análisis de parámetros farmacocinéticos:** Si se emplean programas computacionales deben listarse: el programa utilizado, el logaritmo, los modelos farmacocinéticos y la información acerca de su adecuabilidad.

e) Se debe informar sobre las deserciones (datos, razones) y registros de observación de la salud de los sujetos.

4. Estudios farmacodinámicos

El reporte de resultados debe seguir al de los estudios de bioequivalencia.

5. Estudios clínicos

El reporte de resultados debe seguir al de los estudios de bioequivalencia.

B. Formas farmacéuticas de liberación modificada

I. Formas farmacéuticas orales de liberación modificada

1. Productos de referencia y de prueba

1) **Productos de referencia:** Deben realizarse pruebas de disolución para tres lotes del producto innovador. Debe seleccionarse como producto de referencia un lote que muestre disolución intermedia en la condición en la que la diferencia de disolución entre los lotes más rápido y más lento es la mayor.

2) **Productos de prueba:** Un producto genérico de formas farmacéuticas de liberación modificada no debe diferir significativamente del producto de referencia en forma, peso y mecanismos de liberación. El tamaño de lote debe ser igual que el de los productos de liberación inmediata. Las características de disolución de los productos de prueba deben ser similares a los de los productos de referencia. Es decir, el porcentaje de liberación promedio de los productos de prueba no debe desviarse más del 15% de aquel de los productos de referencia, en cualquiera de las siguientes condiciones: En tres puntos del tiempo en que los porcentajes de disolución promedio de los productos de referencia se encuentran en alrededor de 30%, 50% y 80%.

a) **Número de unidades probadas:** Se utilizan seis unidades en cada una de las condiciones de prueba.

b) **Condiciones de prueba:** Deben llevarse a cabo pruebas de disolución en las siguientes condiciones. Los otros detalles deben seguir a las pruebas de disolución antes descritas. Pueden utilizarse ya sea la canasta rotatoria o el aparato de prueba de desintegración, o ambos. Si las pruebas de disolución son poco prácticas, o hay condiciones más apropiadas, son aceptables las pruebas o las condiciones de prueba alternativa.

APARATO	r.p.m.	pH	OTROS
Paleta	50	A. 1.2	
		B. 3.0 - 5.0	
		C. 6.8 - 7.5	
		D. Agua	
	C o D	Detergentes adecuados*	
	100	C o D	
	200	C o D	
Canasta Rotatoria	100		
	200	C o D	
Aparato de prueba de desintegración	30	C o D	Sin discos
	30	C o D	Sin discos

* Por ejemplo, polisorbato al 0.2%.

2. Estudios de bioequivalencia

1) **Métodos de prueba:** Deben realizarse análisis de bioequivalencia mediante estudios de dosis única tanto en estado de ayuno como de no ayuno. Deben emplearse estudios de dosis múltiple cuando se consideren más adecuados debido a dificultades analíticas como baja sensibilidad, o a razones farmacocinéticas como variabilidad considerable de la depuración o eliminación no lineal. En el caso de administración después de una comida, se recomienda que ésta se complete en 15 minutos, y los fármacos deberán administrarse dentro de los 10 minutos posteriores después de la comida. El diseño del estudio, el número de sujetos, la selección de sujetos y la observación de la salud, las condiciones de administración, la dosis, la administración del fármaco, los fluidos biológicos recolectados, la frecuencia y el tiempo de muestreo, los fármacos inalterados y metabolitos por medir, el método analítico y el período de lavado, deben seguir a lo indicado para las formas farmacéuticas de liberación inmediata.

2) **Evaluación de la bioequivalencia:** Los parámetros y los métodos de análisis estadístico son iguales que los de las formas farmacéuticas de liberación inmediata.

3) **Criterios de aceptación:** El intervalo de confianza al 90% de los promedio de ABC (A_e) y $C_{m\acute{a}x}$ ($X_{m\acute{a}x}$) de los productos de prueba debe estar dentro del rango aceptable de 80 - 125% de los correspondientes a los productos de referencia. Sin embargo, para fármacos con una acción farmacológicamente leve, puede aplicarse un rango de aceptación más amplio a $C_{m\acute{a}x}$ ($X_{m\acute{a}x}$). Además, los productos de prueba se aceptan cuando su

porcentaje de disolución promedio no se desvía más del 10% de aquellos de los de los productos de referencia en tres puntos del tiempo, según se especifica en las secciones anteriores, en cualquiera de las condiciones de prueba, y cuando los promedios de ABC y $C_{m\acute{a}x}$ (Ae_t y $X_{m\acute{a}x}$) se hallen dentro de 90 - 111% de los correspondientes a los productos de referencia, aun cuando el intervalo de confianza no cumpla con los criterios anteriores estimados por el estudio usando a 10 sujetos o más por grupo.

3. Estudios farmacodinámicos y estudios clínicos

Si no pueden llevarse a cabo estudios de bioequivalencia, deben realizarse estudios farmacodinámicos o clínicos para evaluar la equivalencia. Las pruebas proceden de acuerdo con las formas farmacéuticas de liberación inmediata.

4. Reporte de resultados de prueba

El reporte debe ser igual que el de las formas farmacéuticas de liberación inmediata.

II. Formas farmacéuticas no orales de liberación inmediata

Las pruebas deben proceder de acuerdo con los estándares para formas farmacéuticas de liberación modificada. Deben elegirse las pruebas adecuadas y realizarlas tomando en cuenta las características de las formas farmacéuticas.

C. Formas farmacéuticas exentas de equivalencia

Cuando se usen soluciones acuosas intravenosas.

Apéndice: Lista de abreviaturas de parámetros

Abreviaturas	Significado
Ae_t	Cantidades acumulativas excretadas en la orina desde cero hasta el muestreo final.
Ae_{∞}	Cantidades acumulativas excretadas en la orina desde cero hasta el infinito.
ABC	Area bajo la curva de concentración de fármaco en sangre (saliva) contra el tiempo.
ABC_t	ABC desde cero hasta el tiempo t de muestreo final.
ABC_t	ABC sobre un intervalo de dosis en estado estacionario.
ABC_{∞}	ABC de cero a infinito.
$C_{m\acute{a}x}$	Concentración máxima del fármaco en sangre (saliva).
C_t	Concentración de fármaco en sangre (saliva) (en el último tiempo de muestreo en estado estacionario).
F	Biodisponibilidad (fracción absorbida).
K_{el}	Contante de velocidad de eliminación.
MRT	Tiempo medio de residencia.
$t_{m\acute{a}x}$	Tiempo en el que se alcanza la concentración máxima de fármaco en sangre (saliva) o tiempo para la máxima excreción urinaria.
$X_{m\acute{a}x}$	Velocidad máxima de excreción urinaria.
X_t	Velocidad de excreción urinaria (en el último tiempo de muestreo en estado estacionario).

2.7. Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-003-SSA1-1998, Medicamentos genéricos intercambiables. Criterios y requisitos de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad y requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados

Esta norma se emitió el 25 de marzo de 1998 y entró en vigor al siguiente día, prorrogándose el 25 de septiembre del mismo año; establece los criterios y requisitos que se deberán observar en las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos y los establecimientos que lleven a cabo dichas pruebas, es de observancia obligatoria en el territorio nacional para todos los establecimientos que realicen pruebas para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos.

A continuación se da un resumen de la norma, tocando los aspectos esenciales de ella.

I. CRITERIOS Y REQUISITOS GENERALES PARA LA PRUEBA.

1. Tanto el medicamento de prueba como el de referencia deben ser de un mismo lote y estar dentro de su período de uso.
2. El contenido o potencia de los medicamentos de referencia y prueba no debe diferir en más del 5%.
3. Se les debe evaluar la uniformidad de contenido debiendo cumplir con el criterio de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).
4. Deben llevarse registros detallados de cada una de las pruebas efectuadas y resguardarse 3 años o 1 año después de la fecha de caducidad de cualquiera de los medicamentos, lo que ocurra más tarde.
5. Los métodos de análisis utilizados para la cuantificación de los fármacos y sus metabolitos durante las pruebas de intercambiabilidad de medicamentos, deben cumplir con el objetivo del estudio y ser validados.
6. Conducción de los análisis químicos: Para las pruebas de intercambiabilidad de los medicamentos, en la cuantificación de sustancias en muestras biológicas, deben cumplir con lo siguiente:
 - A. Realizar los análisis químicos de acuerdo con lo establecido en esta Norma.
 - B. Validar el método analítico utilizado para cuantificar fármacos o metabolitos y estará aprobado por el responsable sanitario y constar por escrito.
 - C. Conducir el análisis químico de muestras biológicas de un estudio, bajo las mismas condiciones que durante la validación y dentro del período de estabilidad de los fármacos o metabolitos en la matriz biológica.

- D. Manejar adecuadamente las muestras biológicas durante su transporte, recepción y almacenamiento, bajo las condiciones de conservación establecidas para asegurar su integridad.
- E. Manejar, para la ejecución del estudio, un código que no revele la identidad de los productos al analista.
- F. Analizar, en iguales condiciones en cuanto sea posible las muestras de los productos de prueba y referencia.
- G. Registrar todas las condiciones de operación de los equipos e instrumentos antes y durante los análisis.
- H. Utilizar sustancias de referencia, cuya certificación sea trazable con patrones de referencia primarios internacionales.
- I. Registrar y almacenar todos los acontecimientos ocurridos durante la conducción del estudio, aun en análisis rechazados.
- J. Demostrar con las muestras biológicas obtenidas antes de la administración la ausencia del fármaco y si es un compuesto endógeno, se deben determinar los niveles basales de dicho compuesto.
- K. Establecer *a priori* los criterios que determinen cuándo se debe efectuar un reanálisis.
- L. En cada corrida analítica se debe: establecer por escrito el orden de análisis; demostrar la confiabilidad del sistema de medición y que no hay interferencia de los reactivos y soluciones utilizadas; utilizar una curva de calibración recientemente preparada y analizar las muestras en forma aleatoria, incluyendo las muestras control.
- M. Presentar, por escrito, la información concerniente al análisis, así como los datos de cuantificación de los fármacos o metabolitos en las muestras biológicas.
- N. Las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos se deben llevar a cabo de acuerdo con lo establecido en la FEUM, la presente norma y demás disposiciones aplicables.
- O. En las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos, para cada concentración analizada, el valor promedio de las determinaciones debe estar dentro del $\pm 15\%$ del valor de concentración teórica con un coeficiente de variación (desviación estándar relativa) no mayor del 15% y de $\pm 20\%$ para la concentración mínima cuantificable.

II. CRITERIOS Y REQUISITOS PARA REALIZAR PRUEBAS DE BIOEQUIVALENCIA EN HUMANOS.

ETICA.

Los estudios se realizaran con base a lo dispuesto en la Ley General de Salud y en el Reglamentos de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

PROTOCOLO DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA.

Cada protocolo de un estudio clínico debe cumplir con lo anterior y deberá ser revisado y aprobado por el coordinador general o investigador principal, previo sometimiento a los comités respectivos. Así como tener el formato descrito al final y se someterá a un comité de investigación. Asimismo, el protocolo debe estar aprobado por un comité de ética.

SELECCIÓN DE VOLUNTARIOS.

1. Los sujetos deben ser personas sanas tanto del sexo masculino como femenino y cuando esté bien documentada la existencia de diferencias sexuales, se podrá trabajar con voluntarios de un solo sexo.
2. Los voluntarios deben tener edades entre 18 y 50 años, con un peso \pm del 10% del ideal (según su estatura y edad). Deben ser sanos y se demostrará por revisión clínica de laboratorio (examen general de orina, química sanguínea, biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, VIH, pruebas de hepatitis, VDRL) y algunos gabinetes (Rayos X de tórax y EKG). Estas pruebas deben ser realizadas en laboratorios clínicos acreditados y certificados.
3. Los sujetos no deben abusar del alcohol, del café, del tabaco o de las bebidas de cola. Asimismo no deben usar drogas ni estar bajo la administración de medicamentos concomitantes y tener en cuenta los casos de polimorfismo genético en depuración.
4. En algunos casos el carácter tóxico de la sustancia activa estudiada puede indicar que solamente se puede estudiar en pacientes.
5. Los voluntarios deben firmar una carta de aceptación para participar en el estudio.
6. Es necesario contar con una descripción detallada de las diferentes condiciones experimentales y de las características de los voluntarios; estas se deben indicar en los procedimientos de operación normalizados.
7. Dar especial atención a las condiciones de salud de los voluntarios y registrarse en las formas de informe de caso (FIC).
8. Los voluntarios deberán ser remunerados en función del riesgo y tiempo empleado para el estudio, incrementándolo si se usan más de 24 horas o los procedimientos son numerosos o invasivos.

DISEÑO EXPERIMENTAL.

1. El diseño básico debe responder a la pregunta de semejanza en la biodisponibilidad de dos medicamentos similares.
2. Se recomienda un diseño cruzado para reducir la variabilidad.

3. La asignación de voluntarios a la secuencia de tratamiento se debe hacer en forma aleatoria.
4. En un diseño cruzado, las administraciones posteriores deben estar separadas por periodos suficientemente largos para eliminar la dosis anterior antes de administrar la siguiente (período de lavado). El periodo de lavado debe ser por lo menos de siete vidas medias del compuesto bajo estudio.
5. Será suficiente realizar estudios de dosis única, pero será necesario llevar a cabo estudios con dosis múltiples cuando:
 - A. Existen problemas de sensibilidad del método analítico.
 - B. Si la variabilidad intraindividual de los parámetros farmacocinéticos es considerable.
 - C. Si la farmacocinética sea dosis o tiempo dependiente.
 - D. En el caso de medicamentos de vida media muy larga, cuando sea práctico seguir la cinética con dosis única durante un tiempo muy prolongado.
 - E. En el caso de medicamentos de liberación modificada, en el estado estacionario, el plan de administración deberá seguir el régimen de dosificación establecido.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

1. El tamaño de la muestra se debe basar en consideraciones estadísticas y debe ser capaz de proveer un estimador confiable de los parámetros farmacocinéticos relevantes (Cmax y ABC) y su variación.
2. El tamaño de la muestra debe ser lo suficientemente grande para detectar una diferencia de $\pm 20\%$ al aplicar un error tipo uno de 0.10, aunque esto no es absoluto.
3. El número de voluntarios necesarios debe ser determinado por la varianza de error relacionada con la característica primaria que se estudie, por el grado de significancia deseada y la desviación del producto de referencia compatible con la bioequivalencia y con la seguridad y eficacia.

Lo anterior, de conformidad con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z^2 \alpha / 2 \sigma^2}{d^2}$$

Z = Varianza.

d = Diferencia a detectar.

σ = Desviación.

α = Error tipo uno.

4. El número de voluntarios debe calcularse por métodos adecuados y no deberá ser inferior a doce.

ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS.

1. Se deben administrar los medicamentos por vía oral con 200 a 300 ml de agua.
2. Los voluntarios se deben encontrar en ayunas por lo menos 10 horas antes de la administración de los medicamentos y se sugiere que hasta por dos horas después de la administración.

TOMA DE MUESTRAS.

1. Se debe realizar un muestreo de líquidos corporales a lo largo del tiempo que permita cubrir por lo menos el 80% del área bajo la curva de concentración plasmática (aproximadamente 4 vidas medias).
2. El horario de la obtención de muestras debe caracterizar la velocidad y el grado de absorción. El desfaseamiento en la toma de muestras no debe ser significativo para el cálculo correcto de los parámetros farmacocinéticos.
3. Los líquidos corporales deben obtenerse a una frecuencia suficiente que permita cuantificar la C_{max} , el ABC y otros parámetros farmacocinéticos.
4. Se debe obtener, por lo menos, muestras de sangre durante diez a quince diferentes tiempos de muestreo, al incluir el tiempo 0, 3-4 puntos antes del C_{max} , 3-5 puntos alrededor del C_{max} y 4-6 puntos durante la fase de eliminación.
5. En algunos casos, como sucede con fármacos que tienen una farmacocinética no lineal, o con medicamentos de sistema de liberación modificada, se requieren de estudios de dosis múltiples.
6. En un estudio en el estado estacionario, debe hacerse un muestreo durante un ciclo completo de administración, de manera que se pueda detectar en las concentraciones plasmáticas la presencia de algún ritmo circadiano en la biodisponibilidad de ese producto. Sin embargo esto puede obviarse si se demuestra que los ritmos no tienen importancia práctica.
7. En la recolección de las muestras:
 - A. Colectar la muestra (plasma, suero, orina u otro similar) en un tubo o contenedor apropiado.
 - B. Colectar la cantidad requerida de la muestra.
 - C. Señalar el volumen extraído y el máximo de sangre permisible.
 - D. Establecer y respetar la secuencia de las extracciones de sangre.
 - E. Identificar y manejar adecuadamente las muestras de fluidos biológicos.
 - F. Llenar las formas de control de toma, almacenamiento y centrifugado.
 - G. Establecer el intervalo para la entrega de resultados.
8. Todas las muestras de fluidos biológicos deben considerarse como potencialmente peligrosas o infecciosas y manejarse de conformidad con la normatividad aplicable.

INFORMACIÓN PARA EL MANEJO DE MUESTRAS.

Cada estudio debe proveer 4 tipos de información:

1. Nombre de la prueba y sinónimos.
2. Logística, que debe señalar el laboratorio que llevó a cabo la determinación analítica de las concentraciones plasmáticas, la forma de solicitud requerida por el laboratorio analítico, el número, el teléfono y la extensión del laboratorio, así como la disponibilidad expresada en horas de trabajo.
3. Muestras, definiendo la muestra específica y el volumen requerido, el volumen mínimo requerido debe especificarse cuando sea aplicable, las instrucciones específicas respecto a la preparación de voluntarios y colección de la muestra también deben mencionarse, así como el contenedor apropiado, almacenamiento, instrucciones y los casos para el rechazo de muestras.
4. Interpretación, se menciona al hablar de informes.

TRANSPORTACIÓN.

1. El transporte debe realizarse al término de la toma total de muestras y a veces se requiere de inmediato.
2. En contenedores adecuados y de acuerdo con las condiciones de conservación.
3. Colocando la forma de solicitud de análisis en el exterior del contenedor y con la firma del responsable.
4. Debe usarse un contenedor para todas las muestras de cada voluntario.
5. Registrar la fecha y hora de salida y de llegada de las muestras al sitio indicado, así como la temperatura en grados centígrados, a la salida y a la llegada de las muestras.
6. Anotar el origen del material, las indicaciones del almacenamiento, manejo apropiado, transportación y recepción documentada de la muestra.
7. Las muestras deben ser etiquetadas y colocadas en un refrigerador o congelador, si es necesario, especificando la temperatura de almacenamiento.

CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO.

1. Para reducir al mínimo la variación intraindividual e interindividual, los voluntarios deben estar normalizados en la medida de lo posible.
2. Los voluntarios deben estar en ayunas, al menos desde la comida estandarizada antes del tratamiento.

3. Se normalizarán, en PNOs (Procedimientos Normalizados de Operación), las horas y preferiblemente, la composición de las comidas que se tomen después del tratamiento.
4. La ingestión de líquidos puede influir en el vaciamiento gástrico, por lo que ésta se debe especificar y normalizar de manera estricta.
5. Los medicamentos se deben administrar como se dijo.
6. Los voluntarios no deben tomar medicamentos durante un periodo de tiempo equivalente a 7 vidas medias de los medicamentos que estén ingiriendo, ya sea antes o durante el estudio.
7. Los voluntarios deben abstenerse de fumar, tomar bebidas con cafeína o tomar alimentos asados al carbón, por lo menos 72 horas antes del estudio. Evitar el consumo de jugos y bebidas con toronja, así como de otros alimentos y bebidas que puedan afectar las funciones gastrointestinales, hepáticas o renales (por ej. Bebidas que contengan alcohol o alguna xantina).
8. En algunos casos (por ej. Estudio de sustancias de depuración elevada) se debe normalizar incluso la postura o actividad física, normalizando la medición del peso, la estatura, la masa corporal, la toma de frecuencia respiratoria y la cardiaca, la presión arterial, así como cualquier otra medición fisiológica asociada al muestreo del plasma a lo largo del tiempo.
9. Indicar en los PNOs el tipo de calibración y la frecuencia de la misma para los instrumentos de medición, firmada por el responsable y monitor.

Se podrá monitorizar los efectos farmacológicos, pero en todos los estudios se debe registrar la presencia de eventos adversos asociados al uso de medicamentos, así como el tipo y la magnitud de los efectos. Esto se debe registrar en las formas especiales FIC.

10. Los estudios deben ser conducidos de acuerdo con las buenas prácticas clínicas.
11. Se debe excluir a los voluntarios que: contraigan una enfermedad durante el estudio; ingieran cualquier medicamento que no se encuentre en el protocolo; se niegue a continuar las indicaciones establecidas; a voluntarios que por decisión personal decidan abandonar el estudio, o bien, cuando el investigador decida que de continuar con el estudio se pone en riesgo al sujeto y se reportará.
12. Durante las pruebas clínicas deben estar presentes por lo menos dos médicos.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN (PNO).

1. Deben desarrollarse procedimientos que permitan mantener un control y reproducibilidad adecuada de las diferentes actividades que se realizan durante los

estudios de bioequivalencia señalando los diferentes pasos a seguir y los tiempos adecuados inclusive el tipo de instrumentos que se utilizarán para cuantificar los diferentes cambios clínicos que induce el medicamento.

2. Deben describirse detalladamente los métodos de obtención de parámetros clínicos, tales como la medición de la presión arterial; la cuantificación del pulso; el tamaño pupilar; la frecuencia respiratoria; cómo y en qué condiciones obtener la muestra de fluidos biológicos y qué cantidad es la más adecuada; el tipo de alimentación a indicar; la calibración de las balanzas, desde la analítica hasta la de pesas usada en los pacientes; el cómo medir la estatura; el cómo manejar y transportar las muestras biológicas, entre otros.
3. La normalización de los procedimientos no significa necesariamente que todos los protocolos sean idénticos, sino que su formato y desarrollo sea similar.

MEDICAMENTO DE REFERENCIA Y PRUEBA.

1. Se debe justificar: la elección del medicamento de referencia; que se utiliza la cantidad suficiente; producción, y lote escalado no menor al 10%, siempre y cuando éste no sea menor de 100,000 unidades.
2. El investigador debe retener muestras del medicamento, tanto del de prueba como del innovador empleados.

PARÁMETROS A DETERMINAR.

1. A partir de las concentraciones plasmáticas y/o urinarias, se calcula la biodisponibilidad, según sea el caso: ABC_{0-t} , $ABC_{0-\infty}$, C_{max} , T_{max} , X_u , $X_{u\infty}$, dX_u/dt o cualesquiera otra características justificables.
2. Se debe especificar el método de cálculo de los valores del ABC. Como información complementaria, deben calcularse $t_{1/2}$ y el TMR.
3. Durante los estudios, en estado estacionario, deben calcularse también el ABC, a no ser que haya fluctuación pico/valle.
4. En los casos en los que no sea posible estimar las concentraciones plasmáticas (séricas o sanguíneas), debe estimarse la bioequivalencia a partir de datos farmacodinámicos. Y las mediciones deben tener una evolución temporal suficientemente detallada y los valores iniciales (basales) deben ser los mismos.
5. Debe haber especificidad, precisión y reproducibilidad de las determinaciones farmacodinámicas.
6. Se debe tener en cuenta el carácter no lineal de la relación dosis – respuesta.

ANÁLISIS DE DATOS Y ESTADÍSTICA.

1. El objetivo principal de evaluación de la bioequivalencia, es limitar el riesgo de aceptar erróneamente la existencia de la misma.
2. Solo deben autorizarse procedimientos estadísticos que no superen el riesgo simbólico del 5% y debe elegirse entre ellos aquél que presente el menor riesgo de rechazar la bioequivalencia erróneamente.

INFORMES.

1. Se debe elaborar un reporte detallado de los datos individuales, así como de las presentaciones gráficas, tablas y la interpretación, en la cual se debe especificar si los medicamentos son bioequivalentes; si no son bioequivalentes; o si no es posible concluir bioequivalencia. Y debe incluirse un resumen del estudio, incluyendo la documentación completa de sus protocolos, así como de la realización y evaluación.
2. Incluir la firma del monitor del estudio y de los investigadores responsables.
3. Se deben indicar los nombres y demás datos de los investigadores responsables, el lugar en el que se ha efectuado el estudio y el período en el que se llevó a cabo el mismo.
4. Se deben indicar los nombres y los números de lote de los productos empleados en el estudio, así como la composición del producto o productos de prueba.
5. Todos los resultados se deben presentar en forma clara y se debe especificar el sistema de cálculo de las características empleado a partir de los datos en bruto.
6. Se debe justificar cualquier suspensión de datos.
7. Si los resultados se calculan mediante modelos farmacocinéticos, se debe justificar el modelo y el procedimiento de cálculo.
8. Las curvas concentración contra tiempo se deben trazar a escala lineal/lineal y, de forma optativa, también a escala semilogarítmica.
9. Incluir todos los datos y resultados y los voluntarios retirados prematuramente.
10. Incluir los cronogramas y presentar el informe de validación analítica.
11. Todo esto deberá presentarse ante las autoridades sanitarias, cuando éstas se lo requieran.

III. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS PARA REALIZAR PRUEBAS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA.

LINEAMIENTOS GENERALES.

1. Todos los pasos involucrados en los métodos analíticos deben estar apoyados en PNOs.
2. Todos los métodos analíticos que se apliquen en la cuantificación de fármacos o metabolitos en fluidos biológicos deben validarse.
3. El método debe ser validado en cada laboratorio donde se utiliza y llevar a cabo un estudio de reproducibilidad interlaboratorios.
4. En el caso de modificaciones al método analítico después de su validación se debe evaluar su impacto en el método y los aspectos necesarios para lograr una validación completa y confiable.
5. Según la naturaleza del método analítico, los criterios de aceptación de los parámetros a validar podrán variar, justificándose científicamente.

CRITERIOS PARA LA VALIDACIÓN.

1. La validación de los métodos analíticos consta de dos etapas: la validación antes del análisis de las muestras y el seguimiento durante el análisis de las muestras.
2. Antes de comenzar cada etapa, se deben establecer por escrito los parámetros que se consideren en la validación, así como los criterios de aceptación. Tanto para los parámetros, como para los criterios, se debe elaborar un informe por escrito donde se describan los resultados obtenidos en la validación.

VALIDACIÓN.

Esta se lleva a cabo una vez establecidas las condiciones analíticas, e incluye, como mínimo, los parámetros que se describen a continuación:

1. **Recobro ó por ciento de recuperación:** Es el resultado, expresado como por ciento, de la comparación de la respuesta del compuesto a analizar, adicionado de manera controlada a una matriz biológica y procesado de acuerdo con el método analítico, con respecto a la respuesta obtenida con una solución del mismo compuesto que no ha sido sometida al proceso.

Debe evaluarse al menos por triplicado y en tres niveles de concentración de la curva de calibración, cercano al límite de cuantificación, al valor medio y a la concentración.

Las respuestas de muestras de la matriz biológica a la que se le adicionan las cantidades necesarias de compuesto a analizar para obtener las concentraciones

indicadas anteriormente y procesadas como lo indica el método, se compara con la respuesta de soluciones del mismo compuesto y en las mismas concentraciones y disolventes en los que se encuentra el compuesto a analizar después de aplicarle el método.

El porcentaje de esta razón puede ser menor al 100%, pero debe ser reproducible en cada nivel de concentración dentro del intervalo de trabajo.

2. **Intervalo de trabajo:** Se establece en función de las concentraciones del compuesto a analizar esperadas durante el análisis de las muestras.

Este intervalo está definido por una o más curvas de calibración, las cuales deben estar constituidas al menos por 5 concentraciones distintas, incluidas las concentraciones mínimas cuantificable y máxima del intervalo y sin incluir la muestra libre del compuesto a analizar o blanco.

Las Curvas de calibración deben ser preparadas con la misma matriz biológica de las muestras. Se debe definir un modelo que describa adecuadamente la relación existente entre la concentración y la respuesta. Esta relación debe ser continua y reproducible a lo largo del intervalo de trabajo.

3. **Exactitud y precisión:** La exactitud es la medida del grado en el cual la media obtenida se acerca al valor real de la media, considerando la recuperación en el rango de concentraciones adecuado, asimismo calcular el porcentaje de recuperación del analito. La precisión es la concordancia de los valores obtenidos en un análisis, bajo condiciones establecidas previamente, se evalúa como intra - análisis (en un solo día) en inter - análisis (en varios días).

Analizar un mínimo de tres concentraciones conocidas del compuesto a cuantificar en la matriz biológica; estas concentraciones serán diferentes a las de la curva de calibración, siendo representativas del intervalo de trabajo: una cercana al límite de cuantificación, otra cercana a la mitad del intervalo de trabajo y una más cercana al límite superior de la curva de calibración.

Se debe analizar cada nivel de concentración al menos por quintuplicado en la evaluación intra - análisis y por duplicado en la evaluación inter - análisis, durante un mínimo de tres días.

Se debe calcular la exactitud y la precisión del método con procedimientos estadísticos comúnmente aceptados. Justificando los criterios utilizados.

4. **Estabilidad:** Se refiere a investigar el efecto de todos aquellos factores que pueden modificar la concentración del compuesto a analizar en la matriz biológica, como son:

Condiciones de almacenamiento: Su estabilidad debe cubrir un periodo por lo menos equivalente al que transcurre desde la obtención de la muestra hasta su análisis.

Ciclos de congelación y descongelación: Su estabilidad se debe demostrar al congelar muestras a concentraciones conocidas del compuesto a analizar en la matriz biológica; después de este proceso, se deben descongelar las muestras a temperatura ambiente sin calentar, que constituye un ciclo y se deben completar al menos dos ciclos antes de analizar las muestras.

Otras condiciones a las que se someta la muestra desde su obtención hasta su análisis: Se recomienda estudiar la estabilidad de la muestra después de su procesamiento hasta su cuantificación y estabilidad de la muestra descongelada antes de procesar.

Para la determinación de la estabilidad, se deben analizar por lo menos tres niveles de concentración por duplicado. Verificando que no existen modificaciones significativas en las concentraciones determinadas en comparación con la concentración teórica para cada nivel de concentración.

5. **Límite de cuantificación:** Es la concentración más baja del compuesto a analizar en la muestra que puede ser cuantificada cumpliendo con los criterios de precisión y exactitud establecidos en el método respectivo.

Se determina al menos por quintuplicado a la concentración más baja del intervalo de trabajo. Se considera que el punto tiene validez como límite de cuantificación si su valor promedio cae dentro del $\pm 20\%$ del valor nominal y coeficiente de variación no mayor al 20%. En caso contrario, deben justificarse los criterios utilizados.

6. **Límite de detección:** Es la concentración más baja del compuesto a analizar en la muestra, cuya respuesta en el proceso analítico puede ser claramente diferenciada de los niveles basales de ruido.

Se debe determinar la concentración en la cual la señal de compuesto a analizar en la matriz biológica puede distinguirse de los niveles de ruido o de una muestra libre al compuesto de interés. Se debe documentar el criterio empleado para establecerlo.

7. **Especificidad:** Deberá demostrarse que la señal proviene solo del analito y que los productos endógenos presentes en la muestra como metabolitos y productos administrados en conjunto no interfieren con el análisis.

La especificidad del método se debe establecer al analizar la matriz biológica proveniente de por lo menos seis voluntarios diferentes. Adicionalmente, se evaluará el método contra posible interferencias por metabolitos, productos importantes de degradación y cualquier otro fármaco administrado de manera concomitantes, si lo hubiera. No deberá existir interferencia en la cuantificación del compuesto a analizar.

8. **Tolerancia ó Robustez:** Es la capacidad de un método analítico para permanecer inalterado por pequeñas pero deliberadas variaciones en los parámetros del método (por ejemplo temperatura, tiempo, etc.). Se deben evaluar estas modificaciones de la técnica

analítica (pH, disolventes, fase móvil, longitud de onda, entre otras) y cuantificando las muestras.

Asimismo, se deben comparar los resultados con los obtenidos de la misma muestra, sin modificaciones a las condiciones iniciales. El método debe cumplir con las especificaciones de exactitud y precisión, sin que exista un coeficiente de variación mayor del +2% para métodos cromatográficos y del +3% para métodos espectrofotométricos.

SEGUIMIENTO DURANTE EL ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS.

1. Se debe evaluar la exactitud y precisión del método analítico durante su aplicación con muestras adicionadas en la matriz biológica, por lo menos a concentración baja, media y alta, son muestras control. Se debe analizar por lo menos por duplicado y distribuirlos a lo largo de la corrida analítica, deben cumplir con los criterios de precisión y exactitud.

También servirán como criterios de aceptación o de rechazo de una corrida analítica: 2 de 6 muestras control, que no sean de la misma concentración, pueden estar fuera de $\pm 20\%$ de la concentración nominal respectiva.

En caso de utilizar un mayor número de muestras control, entonces aplicar un estudio estadístico apropiado.

2. **Intervalo de trabajo:** para cada día de análisis se deben procesar la o las curvas de calibración iguales a la o las utilizadas durante la validación antes del análisis de muestras y cumplir con los criterios de aceptación.
3. **Especificidad:** Se debe investigar que no exista interferencia en la cuantificación del compuesto a analizar en las muestras pre - dosis de los voluntarios, especialmente después del primer periodo para confirmar la ausencia del fármaco antes de iniciar el o los siguientes periodos.
4. **Adecuación del sistema:** Se deberá verificar que los equipos estén funcionando correctamente.

CONSIDERACIONES EXPERIMENTALES.

1. Las sustancias de referencia deben estar certificadas y/o reconocidas.
2. En la evaluación de cada uno de los parámetros de la validación se debe incluir una curva de calibración reciente.
3. Antes de iniciar el análisis de las muestras, se debe definir el número de muestras a analizar, número de muestras control y secuencia de análisis por día, y documentar por escrito los criterios para repetir el análisis de las muestras y la manera en que se reportarán los resultados. Se sugiere se analicen periodos de un sujeto un mismo día. Todo estará considerado en PNOs.

4. Cuando se obtengan concentraciones por debajo del límite de cuantificación, no deben incluirse en el análisis estadístico por no ser cuantitativamente confiables.

Cuando la concentración obtenida esté por encima del punto de calibración y linealidad más alto, se debe diluir la muestra. Se podrán extrapolar concentraciones limitadas a una cantidad equivalente a una desviación estándar de los resultados de precisión intra – análisis para la muestra de prueba a la concentración más alta de la curva de calibración.

5. Durante la validación previa al análisis de muestras, se debe utilizar una matriz biológica de la misma naturaleza que la de las muestras y si es de disponibilidad limitada, se debe utilizar una matriz biológica lo más equivalente posible.

IV. CRITERIOS Y REQUISITOS PARA LA COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN.

El **perfil de disolución** es la determinación experimental de la velocidad con la que el principio activo se disuelve, bajo condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica. En igual forma una **prueba de disolución**, es una prueba física en la cual se mide la capacidad que tiene, tanto el fármaco puro como el que está contenido en una forma farmacéutica sólida, para disolverse en un medio determinado y bajo condiciones experimentales controladas.

CRITERIOS DE EVALUACIÓN.

1. Condiciones generales.
 - A. Se deben realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto para el medicamento de prueba, como para el medicamento de referencia, exactamente bajo las mismas condiciones.
 - B. Cuando el medicamento contenga más de un principio activo, se debe evaluar el perfil de disolución para cada uno de ellos.
 - C. La toma de la muestra debe hacerse exactamente conforme a los tiempos establecidos, con una variación máxima de 15 segundos.
 - D. El volumen extraído puede o no ser reemplazado. El volumen total extraído no debe ser mayor al 10%. En cualquiera de los casos, el volumen remanente de medio y la cantidad extraída en cada alicuota, deben considerarse en los cálculos de porcentaje de disolución.
2. Verificación y calibración del equipo de disolución.
 - A. El equipo debe cumplir con lo que se especifica en el Método General de Análisis MGA 0291. Suplementos 1 y 2 de la FEUM vigente, así como con la normatividad aplicable y los criterios de la tabla I:

Tabla I. Criterios que debe cumplir el equipo para realizar perfiles de disolución

PRUEBA	LIMITE
Vibración.	Máximo 0.1 unidades de vibración (centímetros de desplazamiento).
Nivelación de la base y cabezal con respecto al plano horizontal.	Debe presentarse una nivelación correcta.
Circularidad de flechas y paletas.	Desviación máxima de 0.125 mm.
Concentricidad de las canastillas con respecto al eje de rotación.	Desviación máxima de + 1.0 mm.
Oscilación de los ejes de agitación.	Deflexión máxima de + 2 mm.
Equidistancia de aspas de paleta con respecto al eje de rotación.	Desviación máxima de 0.5 mm.
Perpendicularidad de los ejes de agitación con respecto a la base.	La desviación a 0.76°.

- B. Si el equipo cumple con lo anterior, se realizará la prueba de confiabilidad con tabletas calibradoras cuya certificación sea trazable con materiales de referencia internacionales, desintegrables y no desintegrables. Para considerar el equipo aceptado, los resultados estarán dentro de los límites de aceptación de las tabletas.

La verificación y calibración de los equipos de disolución deben realizarse conforme a la normatividad aplicable en la materia.

3. Validez del estudio.

El estudio de perfil de disolución, es válido para todos los lotes que se fabriquen del medicamento de prueba. En el caso de que el proceso de fabricación, calidad de componentes y criterios de aceptación se modifiquen significativamente, será necesario evaluar nuevamente los perfiles de disolución.

ESTUDIO DE DISOLUCIÓN.

1. Manejo de los medicamentos.

A. El medicamento de prueba tendrá un certificado que asegure el cumplimiento de las normas de la FEUM.

B. Deben llevarse registros de la recepción de las muestras, su uso y destino, y al final del estudio debe hacerse el balance de los medicamentos de prueba y referencia. Y un control estricto de la contabilidad de los medicamentos.

2. Selección de las condiciones experimentales para realizar la prueba de perfiles de disolución.

- A. Para la selección de las condiciones de prueba, se observará lo establecido en la FEUM. Si no existen en ésta, son aceptables las siguientes: Farmacopea Internacional (FI), Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP), Farmacopea Británica (BP), Farmacopea Francesa (FF), Farmacopea Helvética (FH), Farmacopea Europea (EP) y Farmacopea Japonesa (JP). Cuando no exista método oficial disponible, el uso de cualquier método deberá ser soportado científicamente.
- B. Para realizar el perfil de disolución se deben seleccionar por lo menos tres puntos de muestreo (sin incluir el tiempo cero), que permitan caracterizar apropiadamente la curva hiperbólica.
- C. Se deben reportar el porcentaje disuelto a cada tiempo de muestreo para cada unidad de dosificación, el valor promedio de la cantidad disuelta; el coeficiente de variación y el valor máximo y mínimo; los tiempos de muestreo; listado de las condiciones de prueba; valores de las pruebas de valoración y uniformidad de contenido, así como el informe de validación del método de análisis.
- D. Graficar el porcentaje de principio activo disuelto vs. el tiempo.

VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.

1. El método analítico que se utilice para cuantificar el principio activo disuelto debe estar debidamente validado.
 - A. El valor del sesgo debido al proceso de filtración, es la diferencia en la recuperación entre las soluciones filtradas y las no filtradas. Se considera apropiado un valor de sesgo no mayor al 5%; si este valor es mayor a 1%, entonces las soluciones de referencia deben ser filtradas exactamente igual que las muestras.
 - B. Con un placebo validar el método analítico como se indica en la presente Norma. Cuando no sea posible obtener los excipientes del medicamento, puede optarse por: adicionar cantidades conocidas del compuesto de interés al medicamento o componer los resultados obtenidos a través del método de análisis propuesto con un segundo método bien caracterizado, cuya exactitud haya sido establecida de manera apropiada, en lugar de lo establecido adelante. Se debe cumplir con los criterios de exactitud y precisión.
2. Parámetros de validación del sistema.
 - A. *Linealidad*: Se debe demostrar una linealidad del sistema con un coeficiente de regresión mayor o igual a 0.99 y un error debido a la regresión no mayor de 0.02.
 - B. *Precisión*: El sistema debe tener una precisión cuyo coeficiente de variación no debe ser mayor al 2% en cada uno de los niveles.

3. Parámetros de validación del método.

- A. *Linealidad*: El método debe demostrar una linealidad con un coeficiente de regresión mayor o igual a 0.99 y un error debido a la regresión no mayor de 0.02.
- B. *Exactitud*: El promedio de la recuperación no debe variar en más del 2% para métodos cromatográficos y nomás del 3% para métodos espectrofotométricos.
- C. *Precisión*:
- a. *Repetibilidad*: El coeficiente de variación no debe ser mayor al 2% para métodos cromatográficos y no mayor del 3% para métodos espectrofotométricos.
 - b. *Reproducibilidad intralaboratorios*: Se analiza una muestra homogénea, por lo menos por triplicado; el coeficiente de variación no debe ser mayor al 2% para métodos cromatográficos y no mayor del 3% para métodos espectrofotométricos.
 - c. *Reproducibilidad interlaboratorios*: Se analiza, de manera independiente y al menos 12 veces, una mezcla homogénea; el coeficiente de variación no debe ser mayor al 2% para métodos cromatográficos y no mayor del 3% para métodos espectrofotométricos.
- D. *Especificidad*: Preparar por triplicado dos series de soluciones a una concentración del 100% de lo esperado en el perfil de disolución. Una serie debe ser analizada directamente y a la otra debe adicionársele una mezcla de excipientes del producto; la diferencia del porcentaje cuantificado entre ambas series no debe ser mayor al 2% para métodos cromatográficos y no mayor al 3% para métodos espectrofotométricos.
- E. *Estabilidad de la muestra*: La muestra debe demostrar una estabilidad cuya diferencia no debe ser mayor a + 2% para métodos cromatográficos y no mayor a + 3% para métodos espectrofotométricos.
- F. *Tolerancia*: Se evaluará la tolerancia al realizar pequeñas, pero deliberadas modificaciones o factores tales como pH, disolventes, fase móvil y longitud de onda, entre otras y cuantificar las muestras; el coeficiente de variación no debe ser mayor del 2% para métodos cromatográficos y no mayor del 3% para métodos espectrofotométricos.

COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN.

1. La comparación de los perfiles de disolución se determina al calcular la diferencia de un perfil de disolución de un medicamento de prueba con respecto a uno de referencia, realizados exactamente igual, a través del factor de similitud "f", el cual permite determinar la similitud de cada tiempo de muestreo y matemáticamente se expresa:

$$f = 50 * \log \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{i=1}^n (R_i - P_i)^2 \right]^{0.5} * 100 \right\}$$

Donde:

n = Número de tiempos de muestreo.

R_i = Porcentaje disuelto al tiempo t del medicamento de referencia.

P_i = Porcentaje disuelto al tiempo t del medicamento de prueba.

Este factor es la transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma de cuadrados del error y como ya se mencionó es una medida de la similitud en el % de disolución entre dos curvas.

Según la FDA un procedimiento específico para determinar el factor de similitud es el siguiente:

- a) Determinar el perfil de disolución a 2 productos (12 unidades de cada uno), al producto de prueba (post - cambio) y producto de referencia (pre - cambio).
 - b) Usando la medida de los valores de disolución de ambas curvas, calcular el factor de similitud, con la ecuación de arriba.
 - c) *Para que las curvas sean consideradas similares, los valores de "f" deben ser más grandes que 50.*
 - d) Se deberán considerar las siguientes recomendaciones:
 - ♦ Las mediciones de la disolución de los lotes de prueba y de referencia deberán ser hechas bajo las mismas condiciones. Los puntos y tiempos de muestreo para ambos perfiles deberán ser los mismos.
 - ♦ El lote de referencia usado deberá ser el manufacturado más recientemente del producto sin cambio.
 - ♦ Solamente una medición deberá ser considerada después del 85% de la disolución de ambos productos.
2. Según esta norma para el cálculo del factor de similitud, se pueden utilizar los valores promedio del porcentaje disuelto de cada medicamento, siempre y cuando el coeficiente de variación del primer tiempo de muestreo (por ejemplo a los 5 minutos) sea menor o igual a 20% y que los valores del coeficiente de variación de los subsecuentes tiempos sean menores o iguales a 10%.

En caso de que la variabilidad sea mayor que la especificidad, solamente en el medicamento de prueba se considerarán no similares. Si ambos tienen variabilidad mayor, utilizar otra prueba estadística, científicamente sustentable.

V. CRITERIOS Y REQUISITOS PARA LOS TERCEROS AUTORIZADOS QUE REALICEN LAS PRUEBAS.

DISPOSICIONES GENERALES.

Las unidades clínicas y laboratorios que pretendan obtener la autorización de terceros para realizar las pruebas de intercambiabilidad de medicamentos deberán reunir los requisitos que se establezcan en la presente Norma y demás disposiciones aplicables.

1. Contar con la estructura organizacional y demás requisitos que establece la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud y otros, para asegurar la confiabilidad y seguridad de los datos e información de los estudios.
2. En la organización, cada persona estará enterada, tanto de la extensión como de las limitaciones de su área de funciones y de los objetivos estudiados por el propio establecimiento.
3. Definir las funciones, autoridad y relaciones entre todo el personal que dirige, realiza o verifica cualquier actividad de proceso de prueba y de análisis, y debe encontrarse en un documento actualizado.
4. Contar con evidencia documentada de la preparación y capacitación, conocimientos técnicos y experiencia con que el personal cuenta.
5. La autorización de terceros que lleven a cabo las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos se ajustará a lo establecido en la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones aplicables.
6. Los establecimientos en los que se lleven a cabo las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos, establecerán las medidas de seguridad necesarias para proteger los derechos intelectuales y de marca, así como la confidencialidad de la información; sin perjuicio de las facultades de las autoridades competentes para solicitar información.

UNIDADES CLÍNICAS.

1. Las unidades clínicas deberán tener personalidad jurídica propia.
2. Deberán contar con un responsable sanitario, un coordinador de estudio y un monitor interno para el aseguramiento de la calidad.

3. Existirá una descripción actualizada de puestos, incluyendo al responsable sanitario, al coordinador de estudio clínico y al monitor interno.
4. Existirá el número suficiente de personal para conducir cada estudio clínico y personal competente que pueda sustituir al personal técnico en caso de ser necesario.
5. El responsable sanitario deberá cumplir con lo que marca la Ley.
6. El coordinador de estudio clínico debe ser un médico, y participar en la revisión, dosificación y administración de medicamentos humanos. Sus funciones son:
 - A. Conducir técnicamente las pruebas clínicas.
 - B. Establecer el tiempo de llegada de los voluntarios clínicos, su estado físico antes y después de su llegada.
 - C. Determinar que los voluntarios cumplan con los criterios de inclusión y no estar comprendidos en algún criterio de exclusión.
 - D. Verificar que se cumpla con los tiempos de administración de medicamentos.
 - E. Comprobar, que los fármacos se den a los voluntarios o a los pacientes de acuerdo con esquemas aleatorios.
 - F. Comprobar que se tomen las muestras en los períodos indicados en el protocolo.
 - G. Verificar los signos vitales de los voluntarios antes y después de la administración de los medicamentos.
 - H. Identificar reacciones adversas del medicamento y establecer el tratamiento del problema o comunicarlo al responsable sanitario para que lo trate o de ser necesario trasladar al paciente a una sala de urgencias médicas.
 - I. Señalar las desviaciones al protocolo y registrar los tiempos de colección de los líquidos corporales.
 - J. Determinar el estado físico de los voluntarios, después del estudio y si se requiere hacer un seguimiento posterior de los pacientes.
 - K. Verificar el correcto manejo de las muestras de líquidos corporales y su identificación.
 - L. Indicar los procedimientos a realizar después de obtener la muestra.
7. Monitor interno: Será un especialista en el área de estudio y externo a la organización del establecimiento. Sus funciones son:
 - A. Inspeccionar la conducción de las pruebas.
 - B. Informar el nombre del estudio, las desviaciones y problemas que se presentaron y las acciones recomendadas y ejecutadas para resolverlas.
 - C. Asegurarse que los datos sean precisos, completos y verificables a partir de los documentos fuente.
 - D. Informar al coordinador del estudio y al responsable sanitario sobre cualquier anomalía.

8. Instalaciones.

- A. Las áreas de trabajo de las unidades clínicas deben tener, por lo menos, 12 camas; un lugar para recreación; comedor; baños; consultorios; área de enfermería; toma de muestras; de almacenamiento de muestras; instalaciones para el médico de guardia; de administración; un área de archivo y un área para urgencias médicas, a menos que exista alguna cercana.
- B. Las condiciones ambientales en las que se realizan las pruebas no deben invalidar los resultados de las mismas, ni comprometer los procedimientos requeridos y exactitud de los mismos.
- C. Los servicios y equipos auxiliares cumplirán con los propósitos de los estudios clínicos.
- D. Las dimensiones de las áreas permitirán la colocación ordenada del laboratorio.
- E. Se contará con áreas para almacenamiento de líquidos biológicos que aseguren el acceso limitado al personal autorizado y que garanticen la ausencia de contaminantes.

LABORATORIOS DE PRUEBAS.

Los siguientes requisitos son aplicables a los laboratorios de pruebas *in vitro* utilizadas para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. Asimismo el laboratorio de prueba se constituirá de acuerdo con las disposiciones aplicables y será autorizado por la Secretaría de Salud, conforme al artículo 391-bis de la Ley General de Salud.

1. Organización.

- A. Contará con un *responsable sanitario* que cumplirá con las responsabilidades y los requisitos señalados por la Ley General de Salud y el Reglamento de Insumos para la Salud.
- B. Contará con un *director* del estudio o investigador principal que será un profesional del área químico - biológica con capacitación o experiencia. Sus funciones principales son:
 - a. Conducir técnicamente las pruebas y análisis y el procesamiento, la interpretación, documentación e informe de resultados.
 - b. Cumplir todos los lineamientos establecidos en esta Norma.
 - c. Permitir que se realicen el monitoreo y la auditoría del sistema de control de calidad interno y de las autoridades sanitarias.

- C. Tener una unidad de *control de calidad* que se encargue de monitorear la conducción de pruebas y análisis, para asegurar que las instalaciones, equipo, personal, métodos, reactivos, materiales, registros y controles cumplan con los lineamientos establecidos en esta Norma.

Estará conformada por personal que sea completamente independiente de aquel encargado de la dirección y de la conducción de las pruebas y análisis, y contará con las siguientes características:

- a. Ser profesional del área químico – biológica.
- b. Tener conocimientos en el área de regulación sanitaria.
- c. Contar con entrenamiento o experiencia que aseguren desempeño óptimo.

La unidad de control de calidad tiene las siguientes funciones:

- a. Inspeccionar la conducción de pruebas y análisis.
- b. Informar las inspecciones, indicando fecha, nombre de la prueba o análisis, las desviaciones o problemas que se presenten y las acciones recomendadas y ejecutadas para solucionar los problemas.
- c. Asegurar que los datos registrados sean precisos, completos y verificables a partir de los documentos fuente.
- d. Informar al director del estudio o investigador principal y al responsable sanitario, en caso de alguna anomalía.

2. Disposiciones generales para todo el personal.

- A. Existirá la descripción actualizada de puestos, la evidencia documentada de su preparación, capacitación, conocimientos técnicos y experiencia.
- B. El personal estará sujeto a programas de capacitación y entrenamiento y se conservarán las constancias.
- C. El personal de nuevo ingreso debe ser capacitado.
- D. Existirá el número suficiente de personal para cada prueba o análisis y el personal competente para sustituir al personal técnico.

3. Instalaciones.

- A. El laboratorio tendrá áreas de trabajo definidas para cada actividad e instalaciones adecuadas.
- B. Las condiciones ambientales en las que se realicen las pruebas y análisis deben asegurar la confiabilidad, seguridad y conservación de los datos obtenidos durante el análisis.

- C. Existirán servicios y equipos auxiliares suficientes.
- D. Las dimensiones de las áreas serán suficientes para permitir la colocación ordenada del equipo, servicios, reactivos y muebles, de acuerdo con el número de pruebas y análisis. Su acceso debe controlarse.
- E. El laboratorio de pruebas *in vitro* para estudios de bioequivalencia y análisis químicos (de muestras provenientes de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia) estará diseñado para facilitar el flujo, operaciones de trabajo, almacenamiento de reactivos, soluciones y documentos. Y cumplir con los requisitos de seguridad.
- F. Las instalaciones donde se realicen análisis de muestras por métodos microbiológicos deben contar con diseños y acabados de acuerdo a la Ley correspondiente.
- G. Se contará con áreas para almacenar muestras biológicas, asegurando el acceso restringido a personal autorizado y estabilidad de la muestra.
- H. Las áreas de laboratorios no deben utilizarse para propósitos ajenos a sus funciones.
- I. El laboratorio debe contar con una planta de energía eléctrica en caso de fallas del suministro de la red pública.

4. Seguridad.

Se contará con un sistema de seguridad que garantice la protección del personal, instalaciones, equipo, documentos y pruebas que se lleven a cabo, de acuerdo con las disposiciones aplicables.

5. Bioseguridad.

- A. El personal involucrado en el manejo de muestras conocerá las propiedades químicas de las sustancias que se manejen, almacenen y desechen.
- B. Si se manejan microorganismos patógenos cumplirá lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en lo referente a la bioseguridad.
- C. El laboratorio contará con el equipo, materiales de laboratorio y procedimientos apropiados para prevenir que el personal se contamine durante el manejo, transporte, descontaminación y eliminación de muestras biológicas.

D. En caso de manejar fuentes radiactivas durante las pruebas y análisis, se implantará y vigilará el cumplimiento de las medidas de seguridad radiológicas y físicas establecidas en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

6. Equipo.

- A. El laboratorio contará con el equipo, instrumentos y accesorios apropiados y suficientes para que se conduzcan correctamente las pruebas y análisis.
- B. El equipo para el control de sistemas y la generación, medición o registro de datos debe estar diseñado y tener la capacidad adecuada para que funcione conforme a lo requerido. Estará localizado para su fácil operación, inspección, limpieza y mantenimiento.
- C. El laboratorio de pruebas debe tener manuales de operación y servicio del equipo, accesibles a todo el personal, si se aplica a algún instrumento o equipo estarán en el lugar de operación de éstos.
- D. El laboratorio contará con un sistema de control de equipos e instrumentos que asegure su adecuado mantenimiento, inspección y limpieza.
- E. Conservar en forma de historial todos los registros de mantenimiento preventivo o correctivo, de inspecciones, de limpieza, de calibración, de verificación y otros similares.
- F. Se contará con un inventario actualizado de los equipos e instrumentos.
- G. Todo el equipo del laboratorio debe estar calibrado.

7. Procedimientos Normalizados de Operación (PNOs).

- A. El laboratorio contará con PNOs para asegurar la calidad e integridad de los estudios, cualquier desviación la autorizará el director del estudio o investigador principal y por el responsable sanitario. Todo se debe justificar y documentar.
- B. El laboratorio contará con un sistema que le permita asegurar la correcta generación, revisión, emisión, aprobación, distribución y actualización de los PNOs, y serán revisados periódicamente.

C. El laboratorio debe contar mínimamente con PNOs:

- a. Generales: Debe asegurarse la correcta ejecución de sus actividades generales como:
 - i. La emisión y control de procedimientos.
 - ii. El registro, captura, procesamiento y almacenamiento de datos.
 - iii. Capacitación de personal.
 - iv. Uso y control de sustancias de referencia.
 - v. Uso y control general de reactivos.
 - vi. Preparación y manejo general de soluciones reactivo.
 - vii. Limpieza y calibración del material de laboratorio.
 - viii. Como proceder en casos de contingencia.
 - ix. Registro de temperatura y humedad ambiental.
 - x. Emisión de desviaciones.
 - xi. Manejo de registros electrónicos y otras actividades que se realicen en el laboratorio de manera rutinaria.
 - xii. Todos los procedimientos necesarios para la inspección y monitoreo de las pruebas y análisis durante su ejecución.
- b. Uso de equipo e instrumentos de medición: Se contará con procedimientos para el uso y limpieza de los equipos e instrumentos de medición y manuales de servicio correspondientes.
- c. Se contará con procedimientos para el mantenimiento y calibración de instrumentos de medición y equipos.
- d. Se contará con procedimientos para las pruebas *in vitro* para formas farmacéuticas de liberación, tanto inmediata como modificada y el análisis químico de muestras biológicas como parte de un estudio de bioequivalencia o de biodisponibilidad. Se harán PNOs mínimamente para las siguientes actividades:
 - i. Realización de pruebas de valoración y de uniformidad de contenido.
 - ii. Realización de pruebas de disolución de formas farmacéuticas.
 - iii. Validación de pruebas de disolución.
 - iv. Recepción y almacenamiento de productos farmacéuticos.
 - v. Validación de métodos analíticos en fluidos biológicos.
 - vi. Recepción, control y almacenamiento de fluidos biológicos.
 - vii. Recepción, control y almacenamiento de muestras biológicas.
 - viii. Desechos de fluidos biológicos.
 - ix. Preparación de curvas patrón y muestras control para un estudio de biodisponibilidad o bioequivalencia.
 - x. Análisis de muestras de un estudio de biodisponibilidad o bioequivalencia.
 - xi. Criterios de aceptación de un análisis durante un estudio de biodisponibilidad o bioequivalencia.
 - xii. Captura y transferencia de información.

8. Registro y manejo de datos.

El laboratorio contará con un sistema para el registro de datos que asegure la confiabilidad, integridad, seguridad, conservación y el manejo adecuado de éstos y debe considerar lo siguiente:

- A. Los registros serán claros y oportunos, con fecha y nombre del responsable, con tinta indeleble y en orden cronológico, sin dejar espacios en blanco. Para el caso de espacios no utilizados, se debe cruzar con una línea, fecha y firmar.
- B. Los registros deben manejar referencias cruzadas.
- C. Los registros electrónicos deben identificarse y archivarse íntegramente así como sus formas impresas.
- D. Las hojas de cálculo deben validarse antes de ejecutar los cálculos correspondientes.
- E. Todos los documentos de registro deben ser foliados y fechados y deben presentar el nombre del analista y del supervisor.
- F. Cuando se cometa un error, se debe cancelar con una línea que permita ver el dato incorrecto, anotar en seguida el dato correcto y, al margen, anotar la fecha e iniciales de la persona responsable de la corrección y explicar el motivo de la misma.
- G. Al término de las pruebas y análisis químicos, se debe clausurar toda la documentación generada durante su conducción y debe conservarse para su resguardo al menos durante 5 años después de la fecha de aprobación del estudio.
- H. Cuando se tenga un sistema computarizado para la generación y registro de datos, se deben satisfacer los siguientes criterios:
 - a. Solo el personal autorizado puede hacer la entrada de datos.
 - b. Los datos capturados no deben borrarse y las correcciones se harán en forma de modificación explicando la razón.
 - c. Las bases de datos deben ser protegidas.
 - d. El procedimiento correspondiente debe describir cómo se asegura la validez de los datos.
 - e. Las salidas impresas (copia dura) y los medios magnéticos (discos flexibles o disco duro) se considerarán datos primarios.

VI. FORMATO DE PROTOCOLO PARA BIOEQUIVALENCIA.

1.- PÁGINA FRONTAL CON TÍTULO.

Debe incluir:

- El título del protocolo.
- Nombre del medicamento.
- Número de identificación (si es aplicable).
- Autor del protocolo.
- Nombre del patrocinador.
- Nombre del monitor.
- Nombre del investigador.
- Sitio donde se realizará el estudio.
- Comité de investigación revisor.
- Domicilio del establecimiento.
- Fecha del protocolo.
- Firma del investigador y del patrocinador o de su representante.

2.- TABLA DE CONTENIDO.

3.- INTRODUCCIÓN.

Debe incluir una descripción de los estudios ya existentes, tanto clínicos que sean relevantes para el estudio, como de farmacocinética que involucren al medicamento a estudiar.

4.- OBJETIVO.

Se debe señalar una breve descripción de las metas del estudio.

5.- DISEÑO EXPERIMENTAL.

Debe ser un resumen de los aspectos operacionales del estudio, y debe incluir, por lo menos, los siguientes puntos:

- Tipo de estudio.
- Número de voluntarios.
- Medicamentos de prueba y referencia.
- Duración del tratamiento.
- Estudios de laboratorio.
- Tipo de líquido biológico a obtener.
- Frecuencia de toma de muestras.

6.- SELECCIÓN DE LOS SUJETOS.

Se debe describir un listado completo de los criterios de inclusión y de exclusión, así como de los procedimientos de selección de los voluntarios, revisión física y estudios de laboratorio y gabinete.

7.- DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se debe realizar una descripción detallada de todos los procedimientos que serán efectuados durante el estudio a cada voluntario, así como el programa y horario en que se efectúe. Asimismo, se debe llevar un control adecuado de los tiempos de las tomas de líquidos biológicos.

8.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se debe señalar el tipo de datos a analizar, los parámetros farmacocinéticos que se obtendrán y los métodos estadísticos que se emplearán para el análisis de la bioequivalencia (criterios de aceptación en las pruebas o métodos estadísticos).

9.- EVENTOS ADVERSOS.

Se deben describir los procedimientos para detectar, evaluar y manejar los eventos adversos de cualquier tipo y severidad.

10.- RETIRO DE VOLUNTARIOS DEL ESTUDIO.

Debe incluirse una descripción de las condiciones bajo las cuales los voluntarios pueden retirarse o ser retirados del estudio, así como, en su caso, los procedimientos para reemplazarlos.

11.- CONTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.

Debe realizarse una descripción detallada de la manera en la cual los fármacos se distribuyen a los voluntarios y de los esquemas de selección al azar, así como de códigos, etiquetado, almacenamiento, retención y resguardo de muestras del medicamento para estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia.

12.- FORMAS DE REPORTE DE CASOS.

Debe incluir la descripción y las instrucciones para completar y revisar las formas de reportes de casos.

13.- CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Debe contemplar las instrucciones para obtener el consentimiento del voluntario por escrito para cada estudio prospectivo.

14.- REVISIÓN DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA INSTITUCIONALES.

Debe incluir la información relativa a los requerimientos para la aprobación del protocolo y del consentimiento informado, así como la evaluación posterior por el comité de investigación y ética del estudio.

15.- SUSPENSIÓN DEL ESTUDIO.

Debe integrarse la declaración de que el estudio puede terminarse en cualquier momento, así como la descripción de las acciones que puedan seguir a esta situación.

16.- PUBLICACIÓN Y REPRESENTACIÓN DE LOS DATOS ANTE LAS AUTORIDADES COMPETENTES.

Debe incluir una descripción de las políticas de publicación y de su presentación.

17.- DOCUMENTACIÓN.

Debe contener una lista de documentos y datos que se obtendrán durante el estudio.

18.- FLUJOGRAMA Y CRONOGRAMA.

Debe consistir en una descripción gráfica o tabular de los procedimientos y tiempos que se necesitan para realizar el estudio.

19.- REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA.

Se debe incluir la ficha bibliográfica o tabular de los procedimientos y tiempos que se necesitan para realizar el estudio.

20.- APÉNDICES.

Consisten en tablas, figuras y descripción de procedimientos especiales, entre otros.

VII. ASPECTOS TÉCNICOS DE LA ESTADÍSTICA SOBRE BIOEQUIVALENCIA.

ASPECTOS GENERALES.

1. Se debe indicar en el protocolo, los parámetros farmacocinéticos a evaluar, el procedimiento de prueba y las normas que se aplicarán.
2. Se aceptará un cambio posterior de los métodos de evaluación estadística descritos solo que se haya justificado plenamente.
3. La magnitud de la absorción debe estimarse a partir del ABC_{0-t} .
4. Una vez demostrada bioequivalencia con respecto a la velocidad y cantidad (ABC y C_{max}), en algunos casos se podrán utilizar otras características par determinar la biodisponibilidad, esto debe justificarse.
5. Al probar la bioequivalencia de los principales parámetros (ABC_{0-t} y C_{max}), se debe utilizar el modelo multiplicativo, y con el fin de que los datos cumplan con los supuestos de este modelo, se recomienda realizar ANOVA para probar efecto de secuencia. Los datos deben transformarse logarítmicamente antes de efectuar un análisis estadístico.

INTERVALOS DE ACEPTACIÓN PARA LOS PRINCIPALES PARÁMETROS.

1. Cociente ABC_{0-t} : El intervalo de confianza del 90% para esta medición de biodisponibilidad relativa debe estar dentro de un intervalo de bioequivalencia de 0.80 – 1.25. En caso de intervalo terapéutico reducido, se debe precisar más.
2. Cociente C_{max} : Posee más variabilidad y se puede usar intervalo más amplio, justificado en base a la seguridad y eficacia.
3. T_{max} : Solo se evalúa estadísticamente si puede sostenerse, desde el punto de vista clínico, la existencia de liberación o acción rápida o efectos adversos. El intervalo de confianza estará dentro de un intervalo determinado clínicamente.
4. Otros: Para otros parámetros deben calcularse los intervalos de confianza del 90% para las diferenciales o el cociente de las medianas previstas, según se parta respectivamente de un modelo aditivo o multiplicativo. Todo se debe justificar plenamente.

2.8. Acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles

De conformidad con la Ley General de Salud y el Reglamento de Insumos para la Salud, el 19 de marzo de 1998 se publicó en el Diario Oficial una lista en la que se seleccionaron 90 medicamentos del Cuadro Básico de Insumos para el primer nivel de atención médica y del Catálogo de Insumos para el segundo y tercer nivel, como susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables.

Para acreditar la intercambiabilidad de estos medicamentos en el acuerdo se determinó que las pruebas a que éstos deben sujetarse son las de perfil de disolución o de bioequivalencia, y para determinar el tipo de prueba que corresponde a cada medicamento, como ahí se menciona se tomó en cuenta su naturaleza, forma farmacéutica, uso terapéutico y farmacocinética.

Forman parte del acuerdo seis artículos que se transcriben a la letra, debido a su importancia.

ACUERDO POR EL QUE SE RELACIONAN LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS SUSCEPTIBLES DE INCORPORARSE AL CATÁLOGO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS INTERCAMBIABLES Y SE DETERMINAN LAS PRUEBAS QUE DEBERÁN APLICARSELES

ARTÍCULO PRIMERO. Los criterios que deberán tomarse en cuenta para determinar el tipo de prueba que deberá aplicarse para considerar a un medicamento como genérico intercambiable, son los siguientes:

- I. Los medicamentos que no requieren someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia, son:
 - a. Las soluciones acuosas para uso parenteral, en las que se mantengan las condiciones del medicamento innovador;
 - b. Las soluciones orales exentas de excipientes conocidos que modifiquen los parámetros farmacocinéticos;
 - c. Los gases;
 - d. Los medicamentos tópicos de uso no – sistémico, cuya absorción no implique riesgo;
 - e. Los medicamentos para inhalación en solución acuosa, y
 - f. Los medicamentos para inhalación en suspensión, que demuestren que el tamaño de partícula es equivalente con el innovador.

- II. Todos los medicamentos sólidos orales, con excepción de los que se encuentren en alguno o más de los supuestos señalados en la siguiente fracción, deberán someterse a pruebas de perfil de disolución.
- III. Los medicamentos que deberán someterse a pruebas de bioequivalencia, son:
- a. Los medicamentos sólidos orales, con fármacos que requieran para su efecto terapéutico de una concentración estable y precisa, por tener un margen terapéutico estrecho;
 - b. Los medicamentos empleados para enfermedades graves;
 - c. Los medicamentos de los cuales se tenga conocimiento, por reportes previos, que tienen problemas de biodisponibilidad, como es el caso cuando presentan una pobre absorción; un efecto de primer paso acentuado, metabolismo hepático mayor del 70%; eliminación presistémica; ventana de absorción y cinética no lineal;
 - d. Los medicamentos que presenten propiedades fisicoquímicas adversas, como baja solubilidad, inestabilidad y otras similares;
 - e. Los medicamentos que tengan una forma farmacéutica de liberación modificada;
 - f. Los medicamentos que presenten una proporción elevada de excipientes respecto del principio activo;
 - g. Los medicamentos que sean de administración tópica para efecto sistémico, como supositorios, parches transdérmicos, geles de aplicación en mucosas y otros similares;
 - h. Las combinaciones fijas de principios activos para acción sistémica;
 - i. Los medicamentos que sean de administración tópica de efecto no sistémico, cuya absorción sea riesgosa, los cuales deberán demostrar mediante un estudio de biodisponibilidad su no absorción, y
 - j. Los antibióticos en presentación sólida con vía de administración oral, que previamente a la prueba de bioequivalencia deberá realizar, como parte de las pruebas de control de calidad, un estudio de concentración mínima inhibitoria.

ARTÍCULO SEGUNDO. Los medicamentos que a continuación se relacionan podrán incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, para lo cual deberán acreditarse ante la Secretaría de Salud que reúnen los requisitos establecidos en el artículo 75 del Reglamento de Insumos para la Salud y que cumplen con las pruebas que para cada uno de ellos indican:

GENÉRICO	CLAVE ¹	FORMA FARMACÉUTICA	PRUEBA DE INTERCAMBIABILIDAD
ACICLOVIR	4264	Solución inyectable	A
ACICLOVIR	2830	Ungüento oftálmico	A
ACICLOVIR	2126	Tabletas 400 mg	C
ACICLOVIR	4263	Comprimidos 200 mg	C
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	3401	Gragea o tableta con capa entérica	B
ACIDO ACETILSALICÍLICO	101	Tableta	B
ACIDO ACETILSALICÍLICO	103	Tableta efervescente	A
ACIDO ASCÓRBICO	2707	Tableta	B
ACIDO ASCORBICO	5229	Solución inyectable	A
ACIDO FOLICO	1706	Tabletas	B
ALBENDAZOL	1354	Suspensión oral	A
ALBENDAZOL	1344	Tableta	C
ALBENDAZOL	1347	Tableta	C
ALOPURINOL	3451	Tableta 300 mg	B
ALOPURINOL	2403	Tableta 100 mg	B
AMBROXOL	2463	Solución oral	A
AMBROXOL	2462	Tableta	B
AMOXICLINA	2127	Suspensión oral	C
AMOXICLINA	2128	Cápsula	C
AMOXICLINA-ACIDO CLAVULANICO	2129	Suspensión	C
AMOXICLINA-ACIDO CLAVULANICO	2130	Solución inyectable	A
AMPICILINA	1929	Cápsula o tableta	C
AMPICILINA	1931	Solución inyectable	A
AMPICILINA	1930	Suspensión oral	C
ASTEMIZOL	3141	Tabletas	C
ASTEMIZOL	3142	Suspensión oral	C
BECLOMETAZONA	477	Suspensión en aerosol 0.0587g / 100g	A
BECLOMETAZONA	2508	Suspensión en aerosol 0.294g / 100 g	A
BENCILPENICILINA PROCAINICA	2510	Suspensión inyectable	C
BENCILPENICILINA SODICA CRISTALINA	1921	Solución inyectable 1,000,000 U	A
BENCILPENICILINA SODICA CRISTALINA	1933	Solución inyectable 5,000,000 U	A
BENZATINA BENCILPENICILINA	71	Suspensión inyectable 600,00 U	C
BENZATINA BENCILPENICILINA	1925	Suspensión inyectable 1,200,000 U	C
BENZATINA BENCILPENICILINA	2509	Suspensión inyectable 2,400,000 U	C

BENZONATATO	2433	Perlas	A
BENZONATATO	2435	Supositorios	C
BETAMETASONA	2141	Solución inyectable	A
BETAMETASONA	2119	Ungüento	A
BEZAFIBRATO	655	Tableta	B
BROMHEXINA	2158	Solución oral	A
BROMHEXINA	2159	Tableta	B
BROMOCRIPTINA	1096	Tableta	C
BUTILHIOSCINA	1207	Solución inyectable	B
BUTILHIOSCINA	1206	Gragea	A
CAPTOPRIL	574	Tableta 25 mg	C
CARBAMACEPINA	2608	Tabletas 200 mg	C
CARBAMACEPINA	2164	Tabletas 400 mg	C
CARBAMACEPINA	2609	Suspensión oral	C
CEFACLOR	2131	Cápsula	C
CEFALEXINA	1939	Tableta o cápsula	C
CINARIZINA	5451	Tabletas	C
CIPROFLOXACINA	4255	Tabletas o cápsulas	C
CIPROFLOXACINA	2174	Solución oftálmica	A
CIPROFLOXACINA	4259	Solución inyectable	A
CISAPRIDA	1209	Tableta 5 mg	C
CISAPRIDA	2147	Tableta 10 mg	C
CISAPRIDA	1208	Suspensión	C
CLARITROMICINA	2132	Tabletas	C
CLIOQUINOL	872	Crema	A
CLONAZEPAM	2612	Tabletas	C
CLONAZEPAM	2614	Solución inyectable	A
CLONAZEPAM	2613	Solución oral	A
CLORANFENICOL	2822	Ungüento oftálmico	A
CLORANFENICOL	2821	Solución oftálmica	A
CLORANFENICOL	5260	Suspensión	C
CLORANFENICOL	1991	Cápsula	C
CLORANFENICOL	1992	Solución inyectable	A
CLORTALIDONA	561	Tableta	B

CROMOGLICATO DE SODIO	2806	Solución oftálmica	A
CROMOGLICATO DE SODIO	464	Suspensión en aerosol	A
DEXAMETASONA	2176	Solución oftálmica	A
DEXTROMETORFANO	2161	Jarabe	A
DEXTROMETORFANO	2431	Jarabe	A
DICLOFENACO	3417	Grageas o cápsulas de liberación prol.	C
DICLOFENACO	5501	Solución inyectable	A
DICLOFENACO	3418	Supositorio	C
DICLOXACILINA	1928	Solución inyectable	A
DICLOXACILINA	1926	Tabletas o cápsulas	C
DICLOXACILINA	1927	Suspensión	C
DIFENIDOL	3111	Tabletas	C
DIFENIDOL	3112	Solución inyectable	A
DIMENHIDRINATO	2196	Solución inyectable	A
DIMENHIDRINATO	3113	Tabletas 50 mg	B
DOXICICLINA	1941	Cápsula 50 mg	C
DOXICICLINA	1940	Cápsula 100 mg	C
ELECTROLITOS	3623	Polvo	A
ENALAPRIL	4116	Tableta	C
ERGOTAMINA Y CAFEINA	2673	Grageas	C
ERITROMICINA	1971	Cápsula o tableta	C
ERITROMICINA	1972	Suspensión oral	C
ESTROGENOS CONJUGADOS	1501	Gragea	C
ESTROGENOS CONJUGADOS	1502	Gragea o tabletas	C
ESTROGENOS CONJUGADOS	1506	Crema vaginal	A
FENAZOPIRIDINA	2331	Tabletas	B
FENITOINA	2624	Solución inyectable	A
FENITOINA	525	Cápsula o tableta	C
FENITOINA	2611	Suspensión	C
FLUCONAZOL	2135	Solución inyectable	A
FLUCONAZOL	5267	Cápsula o tableta	C
FLUOCINOLONA	811	Crema	A
FUROSEMIDA	2308	Solución inyectable	A
FUROSEMIDA	2157	Solución oral	A

FUROSEMIDA	2307	Tableta	B
GENTAMICINA	2828	Solución oftálmica	A
GENTAMICINA	1955	Solución inyectable	A
GENTAMICINA	1954	Solución inyectable	A
GLIBENCLAMIDA	1042	Tableta	C
GLICERINA	1282	Supositorio infantil	A
GLICERINA	1278	Supositorio adulto	A
HIERRO DEXTRAN	1705	Solución inyectable	A
INDOMETACINA	1413	Cápsulas	B
INDOMETACINA	3412	Supositorio	C
INDOMETACINA	4202	Solución inyectable	A
ISOSORBIDA	593	Tabletas	C
ISOSORBIDA	592	Tableta sublingual	C
ISOSORBIDA	4118	Solución inyectable	A
KETOCONAZOL	2016	Tableta	C
KETOPROFENO	2504	Cápsulas	B
LEVONORGESTREL	3504	Grageas	C
ETINILESTRADIOL			
LEVONORGESTREL	3507	Grageas	C
ETINILESTRADIOL			
LORATADINA	2144	Tableta o gragea	B
LORATADINA	2145	Jarabe	A
MEBENDAZOL	2136	Tabletas	C
MEDROXIPROGESTERONA Y CIPIONATO DE ESTRADIOL	3509	Suspensión inyectable	A
METAMIZOL (Dipirona)	109	Solución inyectable	A
METAMIZOL (Dipirona)	108	Tableta	B
METOCARBAMOL	3444	Tableta	B
METOPROLOL	572	Tableta	C
METRONIDAZOL	1561	Óvulo o tableta vaginal	B
METRONIDAZOL	1309	Solución inyectable 200 mg / 10 ml	A
METRONIDAZOL	1310	Suspensión oral	C
METRONIDAZOL	1308	Tableta	C
METRONIDAZOL	1311	Solución inyectable 500 mg / 10 ml	A

MICONAZOL	891	Crema	A
NAPROXENO	3419	Suspensión	C
NAPROXENO	3407	Tableta	B
NIFEDIPINO	597	Cápsula	C
OMEPRAZOL	5180	Cápsula	B
OMEPRAZOL	5182	Solución inyectable	A
OXITETRACICLINA	2137	Solución inyectable	A
PARACETAMOL	105	Supositorio	C
PARACETAMOL	104	Tableta	B
PARACETAMOL	106	Solución oral	A
PENICILAMINA	2202	Tabletas	B
PENTOXIFILINA	4117	Tableta o gragea de liberación prolong	C
PIROXICAM	3415	Tableta o cápsula	C
PLANTAGO PSYLLIUM	1271	Polvo	A
PREDNISONA	472	Tableta	C
PREDNISONA	473	Tableta	C
PROPAFENONA	537	Tabletas	C
PROPRANOLOL	530	Tabletas 40 mg	C
PROPRANOLOL	539	Tabletas 10 mg	C
PROPRANOLOL	2117	Solución inyectable	A
RANITIDINA	1233	Gragea o tableta	B
RANITIDINA	1234	Solución inyectable	A
RANITIDINA	2151	Jarabe	A
SALBUTAMOL	429	Aerosol	A
SALBUTAMOL	431	Jarabe	A
SALBUTAMOL	439	Solución para respirador	A
SULFAMETOXAZOL, TRIMETOPRIMA	1904	Suspensión oral	C
SULFAMETOXAZOL, TRIMETOPRIMA	1903	Tableta	C
SULFAMETOXAZOL, TRIMETOPRIMA	5255	Solución inyectable	A
SULINDACO	5503	Tableta o gragea	B
TERBUTALINA	433	Tableta	C

TERBUTALINA	432	Solución inyectable	A
TERBUTALINA	438	Polvo para aerosol	A
TETRACICLINA	1981	Tableta o cápsula	C
TINIDAZOL	2042	Tableta	C
TOLBUTAMIDA	1041	Tableta	C
VERAPAMIL	596	Gragea	C
VERAPAMIL	598	Solución inyectable	A
ZIDOVUDINA	4257	Cápsulas 100 mg	C
ZIDOVUDINA	5273	Solución oral	A
ZIDOVUDINA	5274	Cápsulas 250 mg	C

¹ Clave en el Cuadro Básico de Insumos para el primer nivel y Catálogo de Insumos par el segundo y tercer nivel.

- A. Corresponde cumplir lo indicado en el artículo 75 del Reglamento de Insumos para la Salud, con excepción de lo señalado en la fracción III.
- B. Corresponde cumplir lo indicado en el artículo 75 del Reglamento de Insumos para la Salud, y para efectos de la prueba señalada en la fracción III deberá aplicarse la de perfil de disolución.
- C. Corresponde cumplir lo indicado en el artículo 75 del Reglamento de Insumos para la Salud, y para efectos de la prueba señalada en la fracción III deberá aplicarse la de bioequivalencia.

ARTÍCULO TERCERO. Las pruebas que se determinen en el presente Acuerdo deberán sujetarse a los criterios y requisitos que se establezcan en las normas oficiales mexicanas correspondientes.

ARTÍCULO CUARTO. La relación de medicamentos contenida en este Acuerdo podrá ampliarse o modificarse cuando el Consejo de Salubridad General y la Secretaría de Salud lo consideren conveniente, ya que se derive de la revisión que lleven a cabo o a solicitud de algún interesado.

ARTÍCULO QUINTO. Se delega en el Subsecretario de Regulación y Fomento Sanitario la facultad para que, conjuntamente con el Consejo de Salubridad General y conforme a los criterios señalados en el artículo primero de este Acuerdo, adicione o modifique la relación de medicamentos contenida en el presente instrumento y determine las pruebas correspondientes para cada uno de ellos.

ARTÍCULO SEXTO. La Secretaría de Salud contará con un plazo de diez días hábiles, contados a partir de que se presente la solicitud debidamente requisitada, para notificar al Consejo de Salubridad General y al interesado, su dictamen respecto a la solicitud a que se refiere el artículo 77 del Reglamento de Insumos para la Salud.

Posteriormente se han adicionado especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables con las fechas 14 de agosto, 6 de octubre y 11 de noviembre de 1998 y 16 de febrero de 1999; a continuación se mencionan, siguiendo el mismo formato y claves de la tabla anterior.

Viernes 14 de agosto de 1998

GENÉRICO	CLAVE ¹	FORMA FARMACÉUTICA	PRUEBA DE INTERCAMBIABILIDAD
ACIDO FOLINICO	1707 2152	Solución inyectable	A
ACIDO RETINOICO	904	Crema	A
ALBENDAZOL	1345	Suspensión oral	C
AMIKACINA	1957 1996	Solución inyectable	A
AMOXICILINA	2128	Cápsulas	C
CEFALOTINA	5256	Solución inyectable	A
CEFOTAXIMA	1935	Solución inyectable	A
CEFTAZIDIMA	4254	Solución inyectable	A
CEFTRIAXONA	1937	Solución inyectable	A
CEFUROXIMA	5264	Solución inyectable	A
CLINDAMICINA	1973	Solución inyectable	A
CLORFENAMINA	408	Jarabe	A
DEXAMETASONA	4241	Solución inyectable	A
DIAZOXIDO	568	Solución inyectable	A
DIFENHIDRAMINA	405	Jarabe	A
DOBUTAMINA	615	Solución inyectable	A
DOPAMINA	614	Solución inyectable	A
ETOPOSIDO	4230	Solución inyectable	A
FENILEFRINA	3102	Solución nasal	A
FENTANILO	242	Solución inyectable	A
FUMARATO FERROSO	1702	Suspensión oral	A
FUMARATO FERROSO	1701	Tabletas	B
FUROSEMIDA	2308	Solución inyectable	A
HIDROXOCOBALAMINA	1708	Solución inyectable	A
INSULINA HUMANA	1051	Solución inyectable subcutánea	A
INSULINA ISOFANA	1050	Solución inyectable subcutánea	A
INSULINA ZINC	4157	Solución inyectable subcutánea	A
KETAMICINA	226	Solución inyectable	A
KETOTIFENO	463	Solución oral	A
MESNA	4433	Solución inyectable	A
NIMODIPINO	5354	Solución inyectable	A
ONDANSETRON	5428	Solución inyectable	A
QUINFAMIDA	1313	Solución oral	A
SEROALBUMINA HUMANA	3662	Solución inyectable	A

SULFATO FERROSO	1704	Solución oral	A
SULFATO FERROSO	1703	Tabletas	B
VANCOMICINA	4251	Solución inyectable	A
VITAMINA A, C Y D	1098	Solución oral	A

¹Clave en el Cuadro Básico de Insumos para el primer nivel y Catálogo de Insumos par el segundo y tercer nivel.

Martes 6 de octubre de 1998

GENÉRICO	CLAVE ¹	FORMA FARMACÉUTICA	PRUEBA DE INTERCAMBIABILIDAD
BICARBONATO DE SODIO 7.5%	3618	Solución inyectable IV	A
BICARBONATO DE SODIO 7.5%	3619	Solución inyectable IV	A
BLEOMICINA	1767	Solución inyectable IV o IM	A
CICLOSPORINA	4236	Solución inyectable IV	A
CLORURO DE SODIO	3626	Solución inyectable IV	A
CLORURO DE SODIO	3627	Solución inyectable IV (infusión)	A
CLORURO DE SODIO	3671	Solución inyectable IV (infusión)	A
CLORURO DE SODIO	3608	Solución inyectable IV (infusión)	A
CLORURO DE SODIO	3609	Solución inyectable IV (infusión)	A
CLORURO DE SODIO	3610	Solución inyectable IV (infusión)	A
CLORURO DE SODIO Y GLUCOSA	3611	Solución inyectable IV (infusión)	A
CLORURO DE SODIO Y GLUCOSA	3612	Solución inyectable IV (infusión)	A
CLORURO DE SODIO Y GLUCOSA	3613	Solución inyectable IV (infusión)	A
DAUNORUBICINA	4228	Solución inyectable IV	A
EPIRUBICINA	1773	Solución inyectable IV	A
EPIRUBICINA	1774	Solución inyectable IV	A
METOCLOPRAMIDA	1241	Solución inyectable IV o IM	A
METOTREXATO	1760	Solución inyectable IM	A
METOTREXATO	1776	Solución inyectable IM	A
MITOMICINA	3022	Solución inyectable IV	A
NALBUFINA	132	Solución inyectable IM, IV o SC	A
PANCURONIO	253	Solución inyectable IV	A
SOLUCIÓN HARTMANN	3614	Solución inyectable IV (infusión)	A
SOLUCIÓN HARTMANN	3615	Solución inyectable IV (infusión)	A
SOLUCIÓN HARTMANN	3616	Solución inyectable IV (infusión)	A
VINCRISTINA	1768	Solución inyectable IV	A

¹Clave en el Cuadro Básico de Insumos para el primer nivel y Catálogo de Insumos par el segundo y tercer nivel.

Miércoles 11 de noviembre de 1998

GENÉRICO	CLAVE ¹	FORMA FARMACÉUTICA	PRUEBA DE INTERCAMBIABILIDAD
CALCIO	1006	Comprimido efervescente	B
CARBOPLATINO	4431	Solución inyectable IV	A
CITARABINA	1775	Solución inyectable IV	A
CLONIXINATO DE LISINA	4028	Solución inyectable IV	A
DOXORRUBICINA	1764	Solución inyectable IV	A

DOXORRUBICINA	1765	Solución inyectable IV	A
GLUCOSA	3606	Solución inyectable IV	A
GLUCOSA	3607	Solución inyectable IV	A
GLUCOSA	3604	Solución inyectable IV	A
GLUCOSA	3605	Solución inyectable IV	A
HIDROCORTISONA	474	Solución inyectable IM ó IV	A
IDARUBICINA	4434	Solución inyectable IV	A
MITOXANTRONA	4233	Solución inyectable IV	A
OXIDO DE ZINC	804	Solución inyectable IV	A
TIOPENTAL SÓDICO	221	Solución inyectable IV	A
VINBLASTINA	1770	Solución inyectable IV	A

¹Clave en el Cuadro Básico de Insumos para el primer nivel y Catálogo de Insumos par el segundo y tercer nivel.

Martes 16 de febrero de 1999

GENÉRICO	CLAVE ¹	FORMA FARMACÉUTICA	PRUEBA DE INTERCAMBIABILIDAD
CICLOFOSFAMIDA	1752	Solución inyectable IV	A
CICLOFOSFAMIDA	1753	Solución inyectable IV	A
CICLOSPORINA	4235	Solución oral	A
CLONIDINA	2101	Tabletas	C
5 FLUORURACILO	3012	Solución inyectable IV	A
FLUOXETINA	4483	Cápsulas	C
HIPROMELOSA	2814	Solución oftálmica al 0.5%	A
HIPROMELOSA	2893	Solución oftálmica al 2 %	A
IFOSFAMIDA	4432	Solución inyectable IM ó IV	A
LOPERAMIDA	4184	Tabletas	B
LORAZEPAM	5478	Tabletas	C
MEGESTROL	5430	Tabletas	C
METILPREDNISOLONA	476	Solución inyectable IV	A
METOPROLOL	572	Tabletas	C
NAFAZOLINA	2804	Solución oftálmica	A
NEOMICINA, POLIMIXINA B Y GRAMICIDINA	2823	Solución oftálmica	A
PRAZOCINA	573	Tabletas	C
PREDNISOLONA	2841	Solución oftálmica	A
QUIFAMIDA	1313	Suspensión oral	A
SUCRALFATO	5176	Tabletas	B
TEOFILINA	437	Tabletas	C
TRIAZOLAM	3206	Tabletas	C

¹Clave en el Cuadro Básico de Insumos para el primer nivel y Catálogo

Este Acuerdo es adicionado constantemente, por lo que se recomienda revisar periódicamente el Diario Oficial de la Federación para estar actualizado.

2.9. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables

El lunes 17 de agosto de 1998, la Secretaría de Salud publicó en el Diario Oficial de la Federación el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, que a continuación se transcribe:

GENÉRICO	FORMA FARMACÉUTICA	PRESENTACION	LABORATORIO
ACICLOVIR	Solución inyectable IV	250 mg. Envase con 5 frascos ampula	Cryopharma 378M97 SSA
ACIDO FOLINICO	Solución inyectable IV	3 mg/ml. Envase con 6 ampolletas	Kendrick 128M95 SSA
ACIDO FOLINICO	Solución inyectable IV	15 mg/5ml. Envase con 5 ampolletas	Kendrick 128M95 SSA
ACIDO RETINOICO	Crema	500 mg / 100g. Envase con 20 g	Grupo Carbel 157M89 SSA
ALBENDAZOL	Suspensión oral	20 mg / ml. Envase con 20 ml	Valdecasas 108M92 SSA
ALBENDAZOL	Suspensión oral	20 mg / ml. Envase con 20 ml	Química y Farmacia 155M88 SSA
ALBENDAZOL	Suspensión oral	20 mg / ml. Envase con 20 ml	Protein 207M95SSA
ALBENDAZOL	Suspensión oral	20 mg / ml. Envase con 20 ml	Keyerson 228M98 SSA
ALBENDAZOL	Suspensión oral	20 mg / ml. Envase con 20 ml	Hormona 61199 SSA
ALBENDAZOL	Suspensión oral	20 mg / ml. Envase con 20 ml	Fustery 114M91 SSA
ALBENDAZOL	Suspensión oral	20 mg / ml. Envase con 20 ml	Bruluart 217M89 SSA
ALBENDAZOL	Suspensión oral	200mg /5ml Envases con 10,20,60ml	P. F. Collins 048M97 SSA
AMBROXOL	Solución oral	300 mg/ 100 ml. Envase con 120 ml	Valdecasas 083M97 SSA
AMBROXOL	Solución oral	300 mg/ 100 ml. Envase con 120 ml	Tecnofarma 127M92 SSA
AMBROXOL	Solución oral	300 mg/ 100 ml. Envase con 120 ml	Química y Farmacia 481M95 SSA
AMBROXOL	Solución oral	300 mg/ 100 ml. Envase con 120 ml	Protein 084M91 SSA
AMBROXOL	Solución oral	300 mg/ 100 ml. Envase con 120 ml	P. F. Collins 501M95 SSA
AMBROXOL	Solución oral	300 mg/ 100 ml. Envase con 120 ml	Liomont 206M90 SSA
AMBROXOL	Solución oral	300 mg/ 100 ml. Envase con 120 ml	Kener 351M89 SSA
AMBROXOL	Solución oral	300 mg/ 100 ml. Envase con 120 ml	Bruluart 284M89 SSA
AMBROXOL	Solución oral	300 mg/100ml Gotero de 30ml (7.5mg/ml)	Fustery 210M90 SSA
AMBROXOL	Solución oral	300 mg/100ml Gotero de 30ml (7.5mg/ml)	Protein 569M94 SSA
AMBROXOL	Tabletas	30 mg. Envase con 20 tabletas	Keyerson 191M92 SSA
AMIKACINA	Solución inyectable IM o IV	100 mg / 2ml. Con 1 o 2 ampolletas	Grupo Carbel 209M88 SSA
AMIKACINA	Solución inyectable IM o IV	100 mg / 2ml. Con 1 o 2 ampolletas	Bruluart 056M84 SSA
AMIKACINA	Solución inyectable IM o IV	100 mg / 2ml. Con 1 o 2 ampolletas	Productos Mavi 353M86 SSA
AMIKACINA	Solución inyectable IM o IV	100 mg / 2ml. Con 1 o 2 ampolletas	Galen 150M85 SSA
AMIKACINA	Solución inyectable IM o IV	500 mg / 2ml. Con 1 o 2 ampolletas	Grupo Carbel 209M88 SSA
AMIKACINA	Solución inyectable IM o IV	500 mg / 2ml. Con 1 o 2 ampolletas	Bruluart 056M84 SSA
AMIKACINA	Solución inyectable IM o IV	500 mg / 2ml. Con 1 o 2 ampolletas	Productos Mavi 353M86 SSA
AMIKACINA	Solución inyectable IM o IV	500 mg /2ml. Con 1 o 2 ampolletas	Galen 150M85 SSA
AMOXICILINA	Cápsulas	500 mg. Envase con 12 cápsulas	Keyerson 247M97 SSA
AMOXICILINA Y CLAVULANATO	Solución inyectable IV	500 mg y 100 mg / 10 ml Envase con 1 o 10 frascos ampula	Smithkline Beechman 213M91 SSA
AMOXICILINA Y CLAVULANATO	Solución inyectable IV	1 g y 200 mg / 20 ml Envase con 1 o 5 frascos ampula	Smithkline Beechman 213M91 SSA
AMPICILINA	Cápsulas	250 mg. Envase con 20 cápsulas	Keyerson 80038 SSA
AMPICILINA	Cápsulas	250 mg. Envase con 20 cápsulas	Hormona 57827 SSA
AMPICILINA	Cápsulas	500 mg. Envase con 12 o 20 cápsulas	Keyerson 80038 SSA
AMPICILINA	Cápsulas	500 mg. Envase con 20 cápsulas	Hormona 57827 SSA

AMPICILINA	Solución inyectable IM o IV	500mg/2ml. Envase con polvo y ampollita con 2ml	Química y Farmacia 83179 SSA
AMPICILINA	Solución inyectable IM o IV	500mg/2ml. Envase con polvo y ampollita con 2ml	Hormona 62012 SSA
AMPICILINA	Solución inyectable IM o IV	500mg/2ml. Envase con polvo y ampollita con 2ml	Fustery 67775 SSA
AMPICILINA	Solución inyectable IM o IV	1g / 4 ml. Envase con polvo y ampollita con 4ml	Química y Farmacia 83179 SSA
AMPICILINA	Solución inyectable IM o IV	1g / 4 ml. Envase con polvo y ampollita con 4ml	Fustery 67775 SSA
AMPICILINA	Suspensión oral	250 mg / 5ml. Envase con 60 ml	Hormona 58996 SSA

BENZONATATO *	Perlas	100 mg. Envase con 20 perlas	Tecnofarma 351M90 SSA
BENZONATATO *	Perlas	100 mg. Envase con 20 perlas	Protein 225M91 SSA
BENZONATATO *	Perlas	100 mg. Envase con 20 perlas	Grupo Carbel 138M86 SSA
BENZONATATO *	Perlas	100 mg. Envase con 20 perlas	Fustery 359M90 SSA
BENZONATATO *	Perlas	100 mg. Envase con 20 perlas	P. F. Collins 157M92 SSA

BETAMETASONA	Solución inyectable IM - IV - intraarticular	4 mg / ml. Envase con 1, 2 o 5 ml.	Schering Plough 89908 SSA
BETAMETASONA	Ungüento	0.064g/100g. Envase con tubo de 15 o 30g	Schering Plough 86089 SSA

BUTILHIOSCINA	Grageas	10 mg. Envase con 10 grageas	Keyerson 84858 SSA
BUTILHIOSCINA	Solución inyectable IM o IV	20 mg/ml. Envase con 3 ampollitas	Grupo Carbel 86668 SSA
BUTILHIOSCINA	Solución inyectable IM o IV	20 mg/ml. Envase con 3 ampollitas	Fustery 64829 SSA

CAPTOPRIL	Tabletas	25 mg. Envase con 30 tabletas	Silanes 141M909 SSA
CAPTOPRIL	Tabletas	25 mg. Envase con 30 tabletas	Protein 185M94 SSA

CARBAMAZEPINA	Tabletas	200 mg. Envase con 20 tabletas	Protein 072M96 SSA
CARBAMAZEPINA	Tabletas	200 mg. Envase con 20 tabletas	Silanes 86718 SSA

CEFALEXINA	Tabletas	500 mg. Envase con 20 tabletas	Protein 256M94 SSA
------------	----------	--------------------------------	--------------------

CEFALOTINA	Solución inyectable IM o IV	1 g / 5 ml. Envase con polvo y ampollita con 5 ml	Galen 312M93 SSA
------------	-----------------------------	--	---------------------

CEFOTAXIMA	Solución inyectable IV	500 mg / 2 ml. Envase con polvo y ampollita de 2 ml	Grupo Carbel 074M89 SSA
CEFOTAXIMA	Solución inyectable IV	1 g / 4 ml. Envase con polvo y ampollita de 4 ml	Kendrick 013M89 SSA
CEFOTAXIMA	Solución inyectable IV	1 g / 4 ml. Envase con polvo y ampollita de 4 ml	Galen 346M93 SSA
CEFOTAXIMA	Solución inyectable IV	1 g / 4 ml. Envase con polvo y ampollita de 4 ml	Grupo Carbel 074M89 SSA

CEFTAZIDIMA	Solución inyectable IM o IV	1g/3ml. Envase con polvo y ampollita con 3ml	Galen 046M94 SSA
-------------	-----------------------------	---	---------------------

CEFTRIAXONA	Solución inyectable IV	500mg/5ml. Envase con polvo y ampollita con 5ml	Kendrick 185M92 SSA
CEFTRIAXONA	Solución inyectable IV	500mg/5ml. Envase con polvo y ampollita con 5ml	Grupo Carbel 164M92 SSA
CEFTRIAXONA	Solución inyectable IV	1 g / 10 ml. Envase con polvo y ampollita de 10ml	Kendrick 185M92 SSA

CEFTRIAXONA	Solución inyectable IV	1 g / 10 ml. Envase con polvo y ampolleta de 10ml	Grupo Carbel 164M92 SSA
CEFTRIAXONA	Solución inyectable IV	1 g / 10 ml. Envase con polvo y ampolleta de 10ml	Galen 455M93 SSA
CEFUROXIMA	Solución inyectable IM o IV	750 mg / 5 ml. Envase con polvo y ampolleta con 5ml	Galen 323M93 SSA
CLINDAMICINA	Solución inyectable IM o IV	300mg/2ml. Envase con una ampolleta	Kendrick 014M89 SSA
CLINDAMICINA	Solución inyectable IM o IV	300mg/2ml. Envase con una ampolleta	Grupo Carbel 255M91 SSA
CLINDAMICINA	Solución inyectable IM o IV	300mg/2ml. Envase con una ampolleta	Galen 266M90 SSA
CLIOQUINOL *	Crema	3 g / 100 g. Envase con 20 g	Grupo Carbel 72086 SSA
CLORFENAMINA	Jarabe	0.05 g/100 ml. Envase con 60 o 120ml	Brunuart 89979 SSA
CROMOGLICATO DE SODIO	Solución oftálmica	40 mg/ml. Frasco gotero con 5 ml	Pizzard 023M96 SSA
DEXAMETASONA	Solución inyectable IM o IV	8 mg/2 ml. Envase con una ampolleta	Brunuart 90256 SSA
DEXTROMETORFANO *	Jarabe	15 mg/5 ml. Envase con 60 ml	Protein 65637 SSA
DEXTROMETORFANO *	Jarabe	15 mg/5 ml. Envase con 60 ml	Euromex 89587 SSA
DEXTROMETORFANO *	Jarabe	15 mg/5 ml. Envase con 60 ml	Brunuart 208M79 SSA
DIAZOXIDO	Solución inyectable IV	300mg/20ml. Envase con una ampolleta	Kendrick 130M85 SSA
DICLOFENACO	Solución inyectable IM o IV (infusión)	75 mg / 3 ml. Envase con 2 o 4 ampolletas	Tecnofarma 324M97 SSA
DICLOFENACO	Solución inyectable IM o IV (infusión)	75 mg / 3 ml. Envase con 2 ampolletas	Productos Mavi 281M98 SSA
DICLOFENACO	Solución inyectable IM o IV (infusión)	75 mg / 3 ml. Envase con 2 ampolletas	Kendrick 054M97 SSA
DICLOFENACO	Solución inyectable IM o IV (infusión)	75 mg / 3 ml. Envase con 2 ampolletas	Fustery 124M91 SSA
DICLOFENACO	Solución inyectable IM o IV (infusión)	75 mg / 3 ml. Envase con 2 o 4 ampolletas	Grupo Carbel 418M94 SSA
DICLOXACILINA	Cápsulas	500 mg. Envase con 20 cápsulas	Keyerson 83521 SSA
DICLOXACILINA	Solución inyectable IM o IV (infusión)	250 mg /5ml. Envase con un frasco ampula	Fustery 097M79 SSA
DICLOXACILINA	Solución inyectable IM o IV (infusión)	500 mg /5ml. Envase con un frasco ampula	Fustery 097M79 SSA
DIFENHIDRAMINA	Jarabe	250 mg / 100 ml. Envase con 60 ml	Valdecasas 68355 SSA
DIFENHIDRAMINA	Jarabe	250 mg / 100 ml. Envase con 60 ml	Brunuart 069M85 SSA
DIFENIDOL	Solución inyectable IM IV	40 mg/2 ml. Envase con 2 ampolletas	Precimex 203M91 SSA
DIFENIDOL	Solución inyectable IM IV	40 mg/2 ml. Envase con 2 ampolletas	Cryopharma 190M85 SSA
DOBUTAMINA	Solución inyectable IV (infusión)	250 mg / 5 ml. Envase con 5 ampolletas	Kendrick 285M93 SSA
DOBUTAMINA	Solución inyectable IV (infusión)	250 mg / 20 ml. Envase con un frasco ampula	Kendrick 285M93 SSA

DOPAMINA	Solución inyectable IV (infusión)	200 mg/ 5 ml Envase con 5 ampolletas	Tecnofarma 399M97 SSA
DOPAMINA	Solución inyectable IV (infusión)	200 mg/ 5 ml Envase con 5 ampolletas	Kendrick I33M85 SSA
DOPAMINA	Solución inyectable IV (infusión)	200 mg/ 5 ml Envase con 5 ampolletas	Grupo Carbel I44M96 SSA
DOXICICLINA	Cápsulas	100 mg. Envase con 10 cápsulas	Protein 273M94 SSA
ELECTROLITOS ORALES *	Polvo para solución	Glucosa 20g, KCl 1.5g, NaCl 3.5g, citrato sódico 2.9g. <i>Sobre con 27.9 g</i>	Euromex 166M94 SSA
ELECTROLITOS ORALES *	Polvo para solución	Glucosa 20g, KCl 1.5g, NaCl 3.5g, citrato sódico 2.9g. <i>Sobre con 27.9 g</i>	Protein 038M92 SSA
ETOPOSIDO	Solución inyectable IV (infusión)	100 mg/5 ml. Envase con 10 ampolletas	Kendrick 025M94 SSA
FENILEFRINA	Solución nasal	2.5 mg/ml. Envase con 15 ml	Valdecasas 73180 SSA
FENTANILO	Solución inyectable IV (infusión)	0.05mg/i ml. Envase con 6 ampolletas	Janssen 64034 SSA
FLUCONAZOL	Cápsulas	100 mg. Envase con 10 cápsulas	Silanes 278M95 SSA
FLUCINOLONA	Crema	0.01 g/100 g. Envase con 20 g	Fustery 70662 SSA
FUMARATO FERROSO	Suspensión oral	29 mg/ml. Envase con 120 ml	Valdecasas 62854 SSA
FUMARATO FERROSO	Tabletas	200 mg. Envase con 50 tabletas	Valdecasas 62178 SSA
FUROSEMIDA	Solución inyectable IM o IV	20 mg/2 ml. Envase con 5 ampolletas	Zafiro 038M95 SSA
FUROSEMIDA	Solución inyectable IM o IV	20 mg/2 ml. Envase con 5 ampolletas	Fustery 73917 SSA
FUROSEMIDA	Solución inyectable IM o IV	20 mg/2 ml. Envase con 5 ampolletas	Cryopharma 88175 SSA
GENTAMICINA	Solución inyectable IM o IV	20 mg/2 ml. Envase con 1 o 5 ampolletas	Grupo Carbel 83501 SSA
GENTAMICINA	Solución inyectable IM o IV	20 mg/2 ml. Envase con una ampolletas	Hormona 85260 SSA
GENTAMICINA	Solución inyectable IM o IV	20 mg/2 ml. Envase con una ampolletas	Schering Plough 63671SSA
GENTAMICINA	Solución inyectable IM o IV	20 mg/2 ml. Envase con una ampolletas	Fustery 82075 SSA
GENTAMICINA	Solución inyectable IM o IV	20 mg/2 ml. Envase con una ampolletas	Bruluart 83273 SSA
GENTAMICINA	Solución inyectable IM o IV	80 mg/2 ml. Envase con 1 o 5 ampolletas	Grupo Carbel 83501 SSA
GENTAMICINA	Solución inyectable IM o IV	80 mg/2 ml. Envase con una ampolletas	Schering Plough 63671SSA
GENTAMICINA	Solución inyectable IM o IV	80 mg/2 ml. Envase con una ampolletas	Galen 79929 SSA
GENTAMICINA	Solución inyectable IM o IV	80 mg/2 ml. Envase con una ampolletas	Hormona 85260 SSA
GENTAMICINA	Solución inyectable IM o IV	80 mg/2 ml. Envase con una ampolletas	Fustery 82075 SSA
GENTAMICINA	Solución inyectable IM o IV	80 mg/2 ml. Envase con una ampolletas	Bruluart 83273 SSA
GENTAMICINA	Solución inyectable IM o IV	160 mg/2 ml. Envase con 5 ampolletas	Grupo Carbel 83501 SSA
GENTAMICINA	Solución oftálmica	3 mg/ml. Frasco gotero con 10 ml	Schering Plough 82307SSA
GENTAMICINA	Solución oftálmica	3 mg/ml. Frasco gotero con 5 ml	Fustery 84752 SSA
GLIBENCLAMIDA	Tabletas	5 mg. Envase con 50 tabletas	Silanes 112M80 SSA
HIDROXOCOBALAMINA	Solución inyectable IM	100 mcg/ml. Envase con 3 ampolletas	Grupo Carbel 54969 SSA
HIDROXOCOBALAMINA	Solución inyectable IM	100 mcg/ml. Envase con 3 ampolletas	Bruluart 62654 SSA
HIERRO DEXTRAN	Solución inyectable IM o IV (infusión)	100 mg/2ml. Con 3 o 4 ampolletas	Grupo Carbel 77727 SSA
INSULINA HUMANA	Solución inyectable subcutánea	100 UI/ml. Envase con 10 ml	Pisa 398M94 SSA

INSULINA ISOFANA	Solución inyectable subcutánea	100 UI/ml. Envase con 10 ml	Pisa 420M94 SSA
INSULINA ZINC	Solución inyectable subcutánea	100 UI/ml. Envase con 10 ml	Pisa 266M95 SSA
KENTAMINA	Solución inyectable IM o IV	500 mg/ 10 ml. Envase con un frasco ampula	Productos Mavi 336M86 SSA
KETOTIFENO	Solución oral	20 mg/ 100 ml. Envase con 120 ml	Tecnofarma 113M92 SSA
KETOTIFENO	Solución oral	20 mg/ 100 ml. Envase con 120 ml	Bruuart 417M89 SSA
LORATADINA	Jarabe	100 mg/100 ml. Envase con 30, 60 o 120ml	Schering Plough 001M89 SSA
LORATADINA	Jarabe	100 mg/100 ml. Envase con 60 ml	Fustery 005M93 SSA
LORATADINA	Tabletas	10 mg. Envase con 10 o 20 tabletas	Schering Plough 045M88 SSA
MESNA	Solución inyectable IV (diluida)	400 mg/4 ml. Envase con 5 ampolletas	Kendrick 508M94 SSA
METAMIZOL SODICO (DIPIRONA)	Solución inyectable IM o IV (diluida)	1 g/ 2 ml Envase con 3 ampolletas	Fustery 304M89 SSA
METAMIZOL SODICO (DIPIRONA)	Solución inyectable IM o IV (diluida)	1 g/ 2 ml Envase con 3 ampolletas	Bruuart 62608 SSA
METAMIZOL SODICO (DIPIRONA)	Solución inyectable IM o IV (diluida)	1 g/ 2 ml Envase con 3 o 5 ampolletas	Grupo Carbel 63777 SSA
METAMIZOL SODICO (DIPIRONA)	Solución inyectable IM o IV (diluida)	1 g/ 2 ml. Envase con 3, 5, o 10 ampolletas	Tecnofarma 181M97 SSA
METAMIZOL SODICO (DIPIRONA)	Tabletas	500 mg Envase con 10 tabletas	Keyerson 85629 SSA
METRONIDAZOL	Solución inyectable IV (diluida)	200 mg/ 10 ml. Envase con 2 ampolletas	Silanes 517M94 SSA
METRONIDAZOL	Solución inyectable IV (diluida)	500 mg/ 100 ml. Envase con 100 ml	Química y Farmacia 039M96 SSA
METRONIDAZOL	Solución inyectable IV (diluida)	500 mg/ 100 ml. Envase con 100 ml	Fustery 528M95 SSA
MICONAZOL *	Crema	2 g/100 g. Envase con 20 g	Química y Farmacia 040M85 SSA
MICONAZOL *	Crema	2 g/100 g. Envase con 20 g	Grupo Carbel 139M86 SSA
MICONAZOL *	Crema	2 g/100 g. Envase con 20 g	Fustery 377M90 SSA
MICONAZOL *	Crema	2 g/100 g. Envase con 20 g	Ehlinger Mexicana 383M90 SSA
MICONAZOL *	Crema	2 g/100 g. Envase con 20 g	Euromex 336M97 SSA
MICONAZOL *	Crema	2 g/100 g. Envase con 20 g	Protein 213M89 SSA
NAPROXENO	Tabletas	250 mg. Envase con 30 o 50 tabletas	Keyerson 301M90 SSA
NAPROXENO	Tabletas	250 mg. Envase con 30 tabletas	Protein 298M94 SSA
NAPROXENO	Tabletas	250 mg. Envase con 50 tabletas	Keyerson 301M90 SSA
NIFEDIPINO	Cápsulas	10 mg. Envase con 20 cápsulas	Protein 090M95 SSA
NIMODIPINO	Solución inyectable IV	10 mg/50 ml. Envase con 50 ml y equipo perfusor de polietileno	Kendrick 002M97 SSA
ONDANSETRON	Solución inyectable IM o IV	8 mg/4 ml. Envase con 3 ampolletas	Grupo Carbel 439M94 SSA
PARACETAMOL * (ACETOMINOFEN)	Solución oral	100 mg/ml. Envase con 15 ml y gotero calibrado	Valdecasas 71849 SSA
PARACETAMOL * (ACETOMINOFEN)	Solución oral	100 mg/ml. Envase con 15 ml y gotero calibrado	Química y Farmacia 421M94 SSA
PARACETAMOL * (ACETOMINOFEN)	Solución oral	100 mg/ml. Envase con 15 ml y gotero calibrado	Pizzard 021M79 SSA

PARACETAMOL * (ACETOMINOFEN)	Solución oral	100 mg/ml. Envase con 15 ml y gotero calibrado	Euromex 555M96 SSA
PARACETAMOL * (ACETOMINOFEN)	Solución oral	100 mg/ml. Envase con 15 ml y gotero calibrado	Bruluart 84722 SSA
PARACETAMOL * (ACETOMINOFEN)	Solución oral	100 mg/ml. Envase con 20 ml y gotero calibrado	Merck México 204M95 SSA
PARACETAMOL * (ACETOMINOFEN)	Tabletas	500 mg Envase con 10 tabletas	Keyerson 259M84 SSA
PARACETAMOL * (ACETOMINOFEN)	Tabletas	500 mg Envase con 10 tabletas	Hormona 418M95 SSA
PETOXIFILINA	Grageas de liberación prolongada	400 mg. Envase con 30 grageas	Silanes 272M96 SSA
PIROXICAM	Cápsulas	20 mg. Envase con 20 cápsulas	Protein 254M94 SSA
PLANGO PSYLLIUM *	Polvos	31.49 g/100 g Envase con 250 o 500 g	P. F. Collins 249M93 SSA
PLANGO PSYLLIUM *	Polvos	49.70 g/100 g Envase con 250 g	Química y Farmacia 358M80 SSA
PLANGO PSYLLIUM *	Polvos	49.70 g/100 g Envase con 250 o 400 g	Grupo Carbel 169M84 SSA
PLANGO PSYLLIUM *	Polvos	49.70 g/100 g Envase con 250 o 500 g	P. F. Collins 249M93 SSA
PLANGO PSYLLIUM *	Polvos	49.70 g/100 g Envase con 400 g	Protein 342M80 SSA
PREDNISONA	Tabletas	5 mg. Envase con 20 tabletas	Schering Plough 44942 SSA
PREDNISONA	Tabletas	50 mg. Envase con 12 tabletas	Schering Plough 44942 SSA
QUINFAMIDA	Suspensión oral	1 g/ 100 ml. Envase con 30 ml	Bruluart 174M94 SSA
RANITIDINA	Grageas	150 mg. Envase con 20 grageas	Silanes 031M83 SSA
RANITIDINA	Solución inyectable IM o IV	50 mg/2 ml. Envase con 5 ampollas	Silanes 140M84 SSA
RANITIDINA	Solución inyectable IM o IV	50 mg/2 ml. Envase con 5 ampollas	Grupo Carbel 294M95 SSA
RANITIDINA	Solución inyectable IM o IV	50 mg/2 ml. Envase con 5 ampollas	Galen 257M90 SSA
RANITIDINA	Solución inyectable IM o IV	50 mg/2 ml. Envase con 5 ampollas	Fustery 369M93 SSA
RANITIDINA	Solución inyectable IM o IV	50 mg/2 ml. Envase con 5 ampollas	Lemery 054M91 SSA
SALBUTAMOL	Jarabe	40 mg/ 100 ml. Envase con 60 ml	Protein 059M91 SSA
SALBUTAMOL	Jarabe	40 mg/ 100 ml. Envase con 60 ml	Bruluart 366M89 SSA
SALBUTAMOL	Jarabe	40 mg/ 100 ml. Envase con 120 ml	Química y Farmacia 180M81 SSA
SALBUTAMOL	Suspensión aerosol	20 mg. Envase con 16 g y dispositivo inhalador (200 dosis)	Salus 237M86 SSA
SALBUTAMOL	Suspensión aerosol	20 mg. Envase con 16 g y dispositivo inhalador (200 dosis)	Grupo Carbel 207M87 SSA
SALBUTAMOL	Suspensión aerosol	0.11475 g/ 100 g. Envase presurizado con 20 g (200 dosis)	Protein 537M96 SSA
SEROALBUMINA HUMANA	Solución inyectable IV	12.5 g/50 ml. Envase con frasco ámpula con 50 o 100 ml al 25%	Centeon 234M92 SSA
SULFATO FERROSO	Solución oral	125 mg/ml. Con 15 ml y gotero calibrador	Valdecasas 62058 SSA
SULFATO FERROSO	Tabletas	200 mg. Envase con 30 tabletas	Valdecasas 53184 SSA
TRIMETOPRIM con SULFAMETOXAZOL	Suspensión oral	40 mg y 200 mg/5 ml Envase con 120 ml	Química y Farmacia 170M81 SSA
VANCOMICINA	Solución inyectable IV (infusión)	500 mg Envase con un frasco ámpula	Grupo Carbel 186M96 SSA
VANCOMICINA	Solución inyectable IV (infusión)	1 g Envase con un frasco ámpula	Grupo Carbel 186M96 SSA

VITAMINA A, C Y D	Solución oral	Vitamina A 8000 UI / ml Vitamina C 103 mg / ml y Vitamina D, 1600 UI / ml Envase con 15 ml y gotero calibrado	Bruluart 63341 SSA
ZIDOVUDINA	Cápsulas	100 mg. Envase con 100 cápsulas	Protein 280M92 SSA

Los medicamentos señalados con asterisco (*) se pueden adquirir sin receta médica.

Todos los medicamentos genéricos intercambiables indicados arriba se encuentran en el "Catálogo de medicamentos genéricos intercambiables. Guía para el Médico." Divididos en grupos terapéuticos; y se publicó en la Revista Educativa para la Salud. Año 3, No. 22. Septiembre de 1998.

El Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, se ha actualizado el 12 de octubre y 26 de noviembre de 1998, así como el 10 de marzo de 1999.

Lunes 12 de octubre de 1998

PRIMERA ACTUALIZACIÓN DEL CATÁLOGO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS INTERCAMBIABLES

GENÉRICO	FORMA FARMACÉUTICA	PRESENTACIÓN	LABORATORIO
ACICLOVIR	Solución inyectable IV	250 mg. Envase con 5 frascos ampula	Lemery 518M94 SSA
ACICLOVIR	Solución inyectable IV	250 mg. Envase con 5 frascos ampula	Pisa 171M95 SSA
ACIDO FOLINICO	Solución inyectable IV	3 mg/ml. Envase con 6 ampolletas	Lemery 110M95 SSA
ACIDO FOLINICO	Solución inyectable IV	15mg / 5ml. Envase con 5 ampolletas	Lemery 110M95 SSA
AMBROXOL	Solución oral	300mg/100ml. Envase con 120 ml	Keyerson 287M98 SSA
AMIKACINA	Solución inyectable IM ó IV	100mg/2ml. Envase con una ampolleta	Lemery 126M98 SSA
AMIKACINA	Solución inyectable IM ó IV	100mg/2ml. Envase con 2 ampolletas	Lemery 126M98 SSA
AMIKACINA	Solución inyectable IM ó IV	500mg/2ml. Envase con una ampolleta	Lemery 126M98 SSA
AMIKACINA	Solución inyectable IM ó IV	500mg/2ml. Envase con 2 ampolletas	Lemery 126M98 SSA
AMOXICILINA	Suspensión oral	250mg/5ml. Envase con 60 ml	Keyerson 422M96 SSA
AMOXICILINA	Suspensión oral	500mg/5ml. Envase con 60 ml	Keyerson 422M96 SSA
AMPICILINA	Solución inyectable IM ó IV	250mg/2ml. Envase con polvo y ampolleta con 2ml	Antibióticos de México 78553 SSA
AMPICILINA	Solución inyectable IM ó IV	500mg/2ml. Envase con polvo y ampolleta con 2ml	Antibióticos de México 78553 SSA
AMPICILINA	Solución inyectable IM ó IV	500mg/2ml. Envase con polvo y ampolleta con 2ml	Pisa 76853 SSA
AMPICILINA	Solución inyectable IM ó IV	1g/5ml. Envase con polvo y ampolleta con 5ml	Antibióticos de México 78553 SSA
BENZONATATO *	Perlas	100 mg. Envase con 20 perlas	Pisa 270M95 SSA
BENZONATATO *	Perlas	100 mg. Envase con 20 perlas	Lemery 412M89 SSA
BLEOMICINA	Solución inyectable IM ó IV	15 U. Envase con polvo y ampolleta con 5ml	Lemery 156M92 SSA
BUTILHIOSCINA	Solución inyectable IM, IV	20 mg/ml. Envase con 3 ampolletas	Pisa 018M96 SSA
CEFALOTINA	Solución inyectable IV	1g / 5ml. Envase con polvo y ampolleta con 5ml	Pisa 117M97 SSA
CEFOTAXIMA	Solución inyectable IV	1g / 4ml. Envase con polvo y ampolleta con 4ml	Lemery 123M90 SSA
CEFOTAXIMA	Solución inyectable IM ó IV	1g / 4ml. Envase con polvo y ampolleta con 4ml	Pisa 373M90 SSA

CEFTAZIDIMA	Solución inyectable IM ó IV	500mg/2ml. Envase con polvo y ampollita con 2ml	Lemery	328M94 SSA
CEFTAZIDIMA	Solución inyectable IM ó IV	1g / 3ml. Envase con polvo y ampollita con 3ml	Lemery	328M94 SSA
CEFTAZIDIMA	Solución inyectable IM ó IV	1g / 3ml. Envase con polvo y ampollita con 3ml	Pisa	296M94 SSA
CEFTRIAJONA	Solución inyectable IV	500mg / 5ml. Envase con polvo y ampollita con 5ml	Lemery	401M94 SSA
CEFTRIAJONA	Solución inyectable IV	1g / 10 ml. Envase con polvo y ampollita con 10ml	Lemery	401M94 SSA
CEFTRIAJONA	Solución inyectable IV	1g / 10 ml. Envase con polvo y ampollita con 10ml	Pisa	156M93 SSA
CEFUROXIMA	Suspensión inyectable IM ó IV	1g / 10 ml. Envase con polvo y ampollita con 3ml	Lemery	490M94 SSA
CEFUROXIMA	Suspensión inyectable IM ó IV	1g / 10 ml. Envase con polvo y ampollita con 5ml	Pisa	482M97 SSA
CLINDAMICINA	Solución inyectable IM ó IV	300mg/2ml. Envase con una ampollita	Lemery	128M89 SSA
CLINDAMICINA	Solución inyectable IM ó IV	600mg/4ml. Envase con una ampollita	Lemery	128M89 SSA
CLORAMFENICOL	Solución inyectable IM ó IV	1g/5ml. Envase con polvo y ampollita con 5ml	Pisa	62781 SSA
CLORURO DE SODIO	Solución inyectable IV	0.9g / 100ml. Envase con 100 ampollitas de 10 ml	Pisa	84287 SSA
CLORURO DE SODIO	Solución inyectable IV (infusión)	0.9g / 100ml. Envase con 50 ml	Pisa	82175 SSA
CLORURO DE SODIO	Solución inyectable IV (infusión)	0.9g / 100ml. Envase con 100 ml	Pisa	82175 SSA
CLORURO DE SODIO	Solución inyectable IV (infusión)	0.9g / 100ml. Envase con 250 ml	Pisa	82175 SSA
CLORURO DE SODIO	Solución inyectable IV (infusión)	0.9g / 100ml. Envase con 500 ml	Pisa	82175 SSA
CLORURO DE SODIO	Solución inyectable IV (infusión)	0.9g / 100ml. Envase con 1000 ml	Pisa	82175 SSA
CLORURO DE SODIO Y GLUCOSA	Solución inyectable IV (infusión)	0.9g / 100ml y 5g / 100 ml Envase con 250 ml	Pisa	82178 SSA
CLORURO DE SODIO Y GLUCOSA	Solución inyectable IV (infusión)	0.9g / 100ml y 5g / 100 ml Envase con 500 ml	Pisa	82178 SSA
CLORURO DE SODIO Y GLUCOSA	Solución inyectable IV (infusión)	0.9g / 100ml y 5g / 100 ml Envase con 1000 ml	Pisa	82178 SSA
DICLOXACILINA	Solución inyectable IM ó IV (infusión)	250 mg / 5ml. Envase con polvo y ampollita con 5ml	Pisa	373M90 SSA
EPIRUBICINA	Solución inyectable IV	10mg / 2ml. Envase con 1 ampollita	Lemery	539M94 SSA
EPIRUBICINA	Solución inyectable IV	50mg / 10ml. Envase con 1 ampollita	Lemery	539M94 SSA
FUROSEMIDA	Solución inyectable IM ó IV	20mg / 2ml. Envase con 5 ampollitas	Pisa	87661 SSA
GENTAMICINA	Solución inyectable IM, IV	20mg / 2ml. Envase con 1 ampollita	Pisa	85429 SSA
GENTAMICINA	Solución inyectable IM, IV	80mg / 2ml. Envase con 1 ampollita	Pisa	85429 SSA
METAMIZOL SODICO (DIPIRONA)	Solución inyectable IM ó IV (diluida)	1g / 2ml. Envase con 3 ampollitas	Pisa	52005 SSA
METAMIZOL SODICO (DIPIRONA)	Solución inyectable IM ó IV (diluida)	1g / 2ml. Envase con 3 ampollitas	Merk México	224M98 SSA
METOTREXATO	Solución inyectable IM	50mg. Envase con un frasco ampula	Lemery	160M91 SSA
METOTREXATO	Solución inyectable IM	500 mg. Envase con un frasco ampula	Lemery	160M91 SSA
METRONIDAZOL	Solución inyectable IV (Diluida)	200mg / 10ml. Envase con 2 ampollitas	Lemery	194M92 SSA
METRONIDAZOL	Solución inyectable IV (Diluida)	200mg / 10ml. Envase con 2 ampollitas	Pisa	256M92 SSA
METRONIDAZOL	Solución inyectable IV	500mg / 100ml.	Lemery	194M92 SSA

	(Infusión)	Envase con 100 ml	
METRONIDAZOL	Solución inyectable IV (Infusión)	500mg / 100ml. Envase con 100 ml	Rhone Poulenc Rorer 437M98 SSA
MITOMICINA	Solución inyectable IV	5mg. Envase con un frasco ampula	Lemery 136M92 SSA
NALBUFINA	Solución inyectable IM, IV o SC	10mg / ml. Envase con 5 ampolletas	Lemery 182M93 SSA
PANCURONIO	Solución inyectable IV	4mg / 2ml. Envase con 50 ampolletas	Lemery 426M90 SSA
PARACETAMOL* (ACETAMINOFEN)	Solución oral	100mg / ml Envase con 15 ml y gotero calibrador	Precimex 053M86 SSA
PLANTAGO PSYLLUM*	Polvo	49.70g / 100g. Envase con 400 g	Liferpal MD 415M98 SSA
RANITIDINA	Solución inyectable IM ó IV	50mg/2ml. Envase con 5 ampolletas	Pisa 434M96 SSA
RANITIDINA	Solución inyectable IM ó IV	50mg/5ml. Envase con 5 ampolletas	Pisa 434M96 SSA
SOLUCIÓN HARTMANN	Solución inyectable IV (Infusión)	Envase con 250 ml	Pisa 82172 SSA
SOLUCIÓN HARTMANN	Solución inyectable IV (Infusión)	Envase con 500 ml	Pisa 82172 SSA
SOLUCIÓN HARTMANN	Solución inyectable IV (Infusión)	Envase con 1000 ml	Pisa 82172 SSA
VANCOMICINA	Solución inyectable IV (Infusión)	500 mg. Envase con un frasco ampula	Lemery 255M93 SSA
VANCOMICINA	Solución inyectable IV (Infusión)	1 g. Envase con un frasco ampula	Lemery 255M93 SSA

Se ha adicionado este Catálogo, como ya se mencionó antes, el Jueves 26 de noviembre de 1998 y el Miércoles 10 de marzo de 1999. Si se requiere de esta información es conveniente consultar el Diario Oficial de la Federación en las fechas indicadas. ^(a)

a) El Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables es actualizado continuamente por lo que se recomienda revisar el Diario Oficial de la Federación con frecuencia para así estar al día.

ANEXO 2 : MODELOS DE LAS ENTREVISTAS

1. EMPRESARIOS

1.- Nombre: _____

2.- Puesto y empresa: _____

3.- Antigüedad en el puesto: _____

4.- Antigüedad en la empresa: _____

5.- Medicamentos que comercializa la empresa. _____

6.- ¿Su empresa comercializa productos para el Sector Salud o para la iniciativa privada?

Sector Salud

Iniciativa privada

Ambos

6.1.- ¿En qué porcentaje?

Sector Salud (%)

Iniciativa privada (%)

7.- ¿Conoce a qué se le denomina medicamento genérico intercambiable?

() Sí

() No

7.1.- Si su respuesta es afirmativa ¿Cómo observa la perspectiva tanto económica como social para el mercado de los medicamentos genéricos intercambiables? _____

8.- ¿Comercializa medicamentos genéricos intercambiables?

() Sí

() No

8.1.- Si su respuesta es negativa ¿Le interesaría entrar al mercado de medicamentos genéricos intercambiables?

() Sí

() No

8.1.1.- Si la respuesta a la pregunta "8.1" es afirmativa, ¿Qué estrategias de mercado aplicaría para comercializar a los medicamentos genéricos intercambiables? _____

8.2.- Si la respuesta a la pregunta "8" es afirmativa ¿ Por qué se decidió entrar al mercado de medicamentos genéricos intercambiables? _____

8.3.- Si la respuesta a la pregunta "8" es afirmativa ¿Qué estrategias de mercado aplica para la comercialización de medicamentos genéricos intercambiables? _____

8.4.- ¿Qué tipo de pruebas realizan para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos? _____

9.-¿Considera que en México se puede lograr una comercialización racional y adecuada de los medicamentos genéricos intercambiables?

() Sí

() No

9.1.- ¿Por qué? _____

10.- ¿Qué sabe acerca del mercado de medicamentos genéricos intercambiables a nivel mundial? _____

11.- ¿Cuál es su punto de vista personal de los medicamentos genéricos intercambiables?

2. FARMACIAS

Tipo de farmacia¹: _____

1.- ¿Cuál es el número de empleados en la farmacia?

Total	Mujeres	Hombres
-------	---------	---------

2.- ¿Cuántos empleados tiene la farmacia por nivel de estudios?

Primaria	Secundaria	Preparatoria	Técnicos	Químicos	Otros*
----------	------------	--------------	----------	----------	--------

* Mencione que tipo de estudios tiene: _____

3.- ¿Cuál es el nivel de estudios del responsable de la farmacia? _____

4.- ¿Qué criterios sigue para recomendar un medicamento? _____

5.- ¿Considera importante el precio del medicamento al venderlo?

() Sí () No () A veces () Depende del producto

6.- ¿Ha oído hablar de medicamentos genéricos? () Sí () No () Algunas veces

7.- ¿Qué es un medicamento genérico? _____

8.- ¿Vende medicamentos genéricos? () Sí () No

8.1.- Si la respuesta es "sí" ¿Cuáles? _____

8.2.- Si la respuesta es "no" ¿Aceptaría venderlos? () Sí () No

8.2.1.- ¿Por qué? _____

9.- ¿Si fueran más baratos los medicamentos genéricos que los de marca los vendería?²
 () Sí () No () A veces () Depende del producto

¹ El tipo de farmacia se clasificará según su tamaño: Pequeña (Ubicada dentro de colonia proletaria, su volumen de ventas es bajo), Mediana (Tamaño y volumen de ventas regular) y Grande (Cadenas de farmacias, cadenas de farmacias de autoservicios, etc.)

² A partir de esta pregunta se explica que son los medicamentos genéricos

3. MÉDICOS

Último grado académico: _____

Especialidad: _____

Sexo: F M

1.- ¿Está enterado de las nuevas disposiciones de la Secretaría de Salud, para prescribir una receta? () Sí () No

2.- ¿Si es así, qué comentarios tiene al respecto? _____

3.- ¿Qué datos coloca en una receta y en qué orden? _____

4.- ¿En sus prescripciones tiene preferencia por alguna marca comercial?
() Sí () No () Depende del producto

4.1.- Si tiene generalmente preferencia por alguna marca comercial ¿Qué criterios sigue para prescribirla? _____

5.- ¿Recomienda al paciente que compre un medicamento equivalente en la farmacia, si no hay el que usted prescribió? () Sí () No () Depende del producto

6.- ¿Ha oído hablar de medicamentos genéricos? () Sí () No () Algunas veces

7.- ¿Qué es para usted un medicamento genérico? _____

8.- ¿Qué es para usted un medicamento genérico intercambiable? _____

9.- ¿En sus recetas incluye el nombre genérico del medicamento y el nombre comercial?*

Sí No Algunas veces

9.1.- Si es así, ¿Hace usted alguna diferencia en su redacción, si se trata de un medicamento genérico o no? Sí No

9.1.1.- Si realiza alguna diferencia, mencione cual. _____

10.- ¿Está de acuerdo con las iniciativas para lanzar al mercado los medicamentos genéricos? Sí No

10.1.- ¿Por qué? _____

11.- ¿Ha detectado problemas en pacientes que consuman algún medicamento "equivalente" al que prescribió usted? Sí No

11.1. ¿Cuáles? _____

* A partir de esta pregunta se explica que son los medicamentos genéricos

4. CONSUMIDORES Ó PACIENTES

Ocupación: _____

Edad _____

Sexo: F M

¿Cuál es su ingreso mensual aproximado? _____

Marque con una X:

1.- Si usted se enferma:

- Compra los medicamentos aunque sean caros
 Compra los medicamentos solo cuando es una enfermedad grave
 No los compra

2.- ¿Cómo elige un medicamento al comprarlo?

- En base a su precio
 Basándose en publicidad o marca comercial
 Con base a la recomendación de alguna persona
 No se automedica

3.- ¿Si acude al médico y no hay en la farmacia el medicamento que se recetó pero hay algún equivalente, lo compraría?

- Sí No Depende de la enfermedad

4.- ¿Ha oído hablar de medicamentos genéricos?

- Sí No Algunas veces

5.- ¿Qué es un medicamento genérico? _____

6.- ¿Compraría un medicamento genérico en lugar de un medicamento con marca comercial?*

- Sí No Depende de la enfermedad Si el médico lo recomienda

7.- Si fuera más barato el medicamento genérico que el de marca comercial, lo compraría?

- Sí No Depende de la enfermedad Si el médico lo recomienda

* A partir de esta pregunta se explica que son los medicamentos genéricos

5. PROFESORES DE QFB EN FESC

Último grado académico: _____

Materias que imparte: _____

Sexo: F M

1.- ¿Cuándo en la farmacia no hay el medicamento que se le prescribió, compra algún equivalente? () Sí () No

1.1.- ¿Y si es más económico el medicamento equivalente que el que prescribió el médico, lo compraría? () Sí () No

2.- ¿Ha oído hablar de medicamentos genéricos? () Sí () No () Algunas veces

3.- ¿Qué es para usted un medicamento genérico? _____

4.- ¿Ha oído hablar de la legislación que apoya la apertura del mercado de los medicamentos genéricos? () Sí () No

4.1.- ¿Si la respuesta es sí, en donde?

() Ley General de Salud (Art. 225)

() Reglamento de Insumos para la Salud (Artículos 31, 32 y 75)

() Norma de bioequivalencia

() Acuerdo y Catálogo de medicamentos genéricos

() Otros, indique donde: _____

5.- ¿Considera importante que dos medicamentos comprueben experimentalmente que son intercambiables? () Sí () No () Depende del medicamento

6.- Si la respuesta es sí, ¿Con qué pruebas?

() Biodisponibilidad y bioequivalencia

() Pruebas de disolución

() Otro, indique cual: _____

7.- ¿Esta usted de acuerdo con la implementación del mercado de medicamentos genéricos? () Sí () No

8.- ¿Por qué? _____

9.- ¿Consumiría algún medicamento genérico?*

() Sí

() No

() Si el médico lo recomienda

* A partir de esta pregunta se explica que son los medicamentos genéricos

6. ESTUDIANTES DE QFB DE FESC

Grado académico: _____

Semestre que cursas: _____

¿Has cursado la materia de Legislación y administración farmacéutica? () Sí () No

Si la respuesta fue "sí", ¿En qué período? _____

Sexo: F M

1.- ¿Cuándo en la farmacia no hay el medicamento que se te prescribió, compras algún equivalente? () Sí () No

1.1.- ¿Y si es más económico el medicamento equivalente que el que te prescribió el médico, lo comprarías? () Sí () No

2.- ¿Has oído hablar de medicamentos genéricos? () Sí () No () Algunas veces

3.- ¿Qué es un medicamento genérico? _____

4.- ¿Has oído hablar de las normas para implementar la apertura del mercado de los medicamentos genéricos? () Sí () No

4.1.- ¿Si la respuesta es sí, en donde?

() Ley General de Salud (Art. 225)

() Reglamento de Insumos para la Salud (Artículos 31, 32 y 75)

() Norma de bioequivalencia

() Acuerdo y Catálogo de medicamentos genéricos

() Otros, indica donde: _____

5.- ¿Consumirías algún medicamento genérico?*

() Sí () No () Si el médico lo recomienda

* A partir de esta pregunta se explica que son los medicamentos genéricos

ANEXO 3 : ABREVIATURAS UTILIZADAS

- ABC_0^{∞} = Área bajo la curva, de la concentración sérica, sanguínea o plasmática a tiempo infinito
- A. de C = Antes de Cristo
- AFM = Asociación Farmacéutica Mexicana
- AMIIF = Asociación Mexicana de las Industrias de Investigación Farmacéutica
- ANDA = Aplicación Abreviada de Medicamentos Nuevos (siglas en inglés)
- ANDEVA = Análisis de varianza
- BANCOMEXT = Banco de Comercio Exterior
- BPF = Buenas Prácticas de Fabricación
- CANIFARMA = Cámara Nacional Industria Farmacéutica
- C_{max} = Concentración plasmática máxima
- CME = Concentración mínima efectiva
- C_{min} = Concentración plasmática mínima
- C_{cc}^{max} = Concentración plasmática máxima en el Estado estacionario
- C_{cc}^{min} = Concentración plasmática mínima en el Estado estacionario
- CMT = Concentración mínima tóxica
- DESI = Implementación del Estudio de la Eficacia de los Medicamentos (siglas en inglés)
- D.F. = Distrito Federal
- D.O.F. = Diario Oficial de la Federación
- EE.UU. = Estados Unidos de Norteamérica
- Ej. = Ejemplo
- E.N.E.P. = Escuela Nacional de Estudios Profesionales
- *Et al* = Y otros
- FDA = Administración de Alimentos y Medicamentos (siglas en inglés)
- FEPAFAR = Federación Panamericana de Farmacia
- FESC = Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán
- FEUM = Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
- FFDCA = Acta Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (siglas en inglés)
- FIC = Formas de informe de caso
- FIP = Federación Farmacéutica Internacional
- FJ = Farmacopea Japonesa
- GATT = Convenio General en Tarifas y Comercios (siglas en inglés)
- GMP'S = Buenas Prácticas de manufactura (siglas en inglés)
- *Ídem* = Lo mismo que se mencionó anteriormente
- IGPP = Índice General de Precios al Productor
- IMS = Servicio Internacional de Marketing (siglas en inglés)
- IMSS = Instituto Mexicano del Seguro Social
- IP = Iniciativa Privada

- **IPN** = Instituto Politécnico Nacional
- **ISSSTE** = Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
- **I.V.** = Vía de administración Intravenosa
- **K_{el}** = Constante de eliminación
- **MF** = Mercado Farmacéutico
- **MFE** = Mercado Farmacéutico Ético
- **MFP** = Mercado Farmacéutico Popular
- **MFT** = Mercado Farmacéutico Total
- **MGI** = Medicamento(s) Genérico(s) Intercambiable(s)
- **MRT** = Tiempo Medio de Residencia
- **NDA** = Aplicación de un Medicamento Nuevo (siglas en inglés)
- **OMS** = Organización Mundial de la Salud
- **OPS** = Organización Panamericana de la Salud
- **OTC** = Medicamentos de venta libre (siglas en inglés)
- **P.A.** = Principio Activo
- **PAPS** = Productos auxiliares para la Salud
- **PEO"S** = Procedimientos Operativos Estándar
- **PIB** = Producto Interno Bruto
- **PNOs** = Procedimientos Normalizados de Operación
- **PROFECO** = Procuraduría Federal del Consumidor
- **Q.F.B.** = Químico Farmacéutico Biólogo
- **RIA = MIR**: Método de análisis de infrarrojo
- **SECOFI** = Secretaría de Comercio y Fomento Industrial
- **SEDESOL** = Secretaría de Desarrollo Social
- **SEP** = Secretaría de Educación Pública
- **SS** = Secretaría de Salud
- **SSA** = Secretaría de Salubridad y Asistencia
- **STD** = Estándar
- **TLC** = Tratado de libre comercio
- **T_{max}** = Tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima
- **TMR** = Tiempo Medio de Residencia
- **UFC** = Unidades Formadoras de Colonias
- **UMA** = Unidad Manejadora de Aire
- **UNAM** = Universidad Nacional Autónoma de México
- **USA** = Estados Unidos de Norteamérica (siglas en inglés)
- **X_u** = Cantidad acumulada de fármaco en la orina
- **$X_{u\infty}$** = Cantidad total acumulada de fármaco en la orina en un tiempo infinito
- **X_u/dt** = Velocidad de excreción de fármaco en la orina

ANEXO 4: ÍNDICE DE TABLAS, GRÁFICAS Y FIGURAS

CAPÍTULO 2. IMPACTO DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS INTERCAMBIABLES EN MÉXICO

2.1. En el ámbito legislativo	
Tabla 1. Establecimientos que se dedican al proceso o fabricación y/o comercialización de los medicamentos	56
2.2. En el ámbito tecnológico	
Tabla 1. Relación de Tercero Autorizados ante la Secretaría de Salud	70
Tabla 2. Centros de Farmacovigilancia en México actualmente	72
2.3. En el ámbito mercadotécnico	
Tabla 1. Período de desgravación en medicamentos	76
Tabla 2. Distribución de los Salarios	81
Tabla 3. Mercado Farmacéutico Total (MFT) del Sector Privado en México, expresado en millones	82
Tabla 4. Variaciones Anuales Acumuladas	83
Tabla 5. Panorama del Mercado Farmacéutico en México	84
Tabla 6. Principales proveedores de medicamentos para 1996	86
Tabla 7. Principales proveedores de medicamentos en 1997 y 1998	86
Tabla 8. Industrias Farmacéuticas que más crecieron en 1996	86
Tabla 9. Clases terapéuticas con más ventas en México en 1996	87
Tabla 10. Productos líderes éticos en 1996	87
Tabla 11. Fusiones reciente	88
Tabla 12. Origen de los laboratorios extranjeros	88
Tabla 13. Principales proveedores de medicamentos. Sector Público en México para 1996	89
Tabla 14. Medicamentos más importantes en las compras del Sector Público	89
Tabla 15. Comparación entre las compañías que producen medicamentos genéricos con las que producen medicamentos de marca	91
Tabla 16. Medicamentos Genéricos Intercambiables	92
Tabla 17. Situación del mercado farmacéutico de genéricos mundial en 1996	93
Tabla 18. Comparación de variaciones en por ciento de los precios al consumidor de los productos farmacéuticos con los sectores de producción en general. Base 1994 = 100	97
Tabla 19. Comparación de variaciones en por ciento de los precios al consumidor según el objeto del gasto. Base 1994 = 100	98
Tabla 20. Comparación de variaciones en por ciento de los precios al productor con servicios. Base 1994 = 100	98
Tabla 21. Clases terapéuticas con más ventas en México en 1996	103
Tabla 22. Puntos de vista y elementos de calidad del producto	106
Gráfica 1. Composición de la Industria Farmacéutica por tamaño de empresa	80
Gráfica 2. Millones de unidades vendidas en México entre 1992 y octubre de 1997 en	

la Industria Farmacéutica	82
Gráfica 3. Millones de dólares vendidos en México entre 1992 y octubre de 1997 en la Industria Farmacéutica	82
Gráfica 4. Variaciones Anuales Acumuladas	83
Gráfica 5. Millones de unidades vendidas en la Industria Farmacéutica en México ...	84
Gráfica 6. Millones de dólares vendidos en México en la Industria Farmacéutica	84
Gráfica 7. Industrias Farmacéuticas que más crecieron en 1996	86
Figura 1. Mercado de la Industria Farmacéutica	79
Figura 2. Origen del capital de la Industria Farmacéutica establecida en México	80
Figura 3. Situación económica del país para 1996	101
Figura 4. Demanda	102

CAPÍTULO 3. NIVEL DE CONOCIMIENTO Y ACEPTACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS INTERCAMBIABLES EN DIFERENTES SECTORES DE LA POBLACIÓN

3.1. Empresarios	
Tabla 1.	114
Tabla 2.	114
Tabla 3.	114
Tabla 4.	114
Tabla 5.	114
Tabla 6.	114
Tabla 7.	115
Tabla 8.	115
Tabla 9.	115
Tabla 10.	116
Tabla 11.	116
Tabla 12.	116
3.2. Farmacias	
Tabla 1.	117
Tabla 2.	117
Tabla 3.	117
Tabla 4.	117
Tabla 5.	118
Tabla 6.	118
Tabla 7.	118
Tabla 8.	118
Tabla 9.	119
Tabla 10.	119
3.3. Médicos	
Tabla 1.	119
Tabla 2.	120
Tabla 3.	120

Tabla 4.	120
Tabla 5.	121
Tabla 6.	121
Tabla 7.	122
Tabla 8.	122
Tabla 9.	122
Tabla 10.	122
Tabla 11.	123
Tabla 12.	123
Tabla 13.	123
Tabla 14.	124
Tabla 15.	124
Tabla 16.	124

3.4. Consumidores

Tabla 1.	125
Tabla 2.	125
Tabla 3.	126
Tabla 4.	126
Tabla 5.	127
Tabla 6.	127
Tabla 7.	128

3.5. Profesores de la Carrera de Q.F.B. en la FES Cuautitlán

Tabla 1.	128
Tabla 2.	129
Tabla 3.	129
Tabla 4.	129
Tabla 5.	129
Tabla 6.	130
Tabla 7.	130
Tabla 8.	130
Tabla 9.	131
Tabla 10.	131
Tabla 11.	132

3.6. Estudiantes de la Carrera de Q.F.B. en la FES Cuautitlán

Tabla 1.	133
Tabla 2.	133
Tabla 3.	133
Tabla 4.	134
Tabla 5.	134
Tabla 6.	135
Tabla 7.	135

3.7. Resumen y análisis estadístico	
Cuadro de Resumen 1. Criterios para elegir un medicamento	136
Cuadro de Resumen 2. Aceptación de medicamentos equivalentes	137
Cuadro de Resumen 3. Población que ha escuchado información acerca de los medicamentos genéricos	138
Cuadro de Resumen 4. Conocimiento del tema	139
Cuadro de Resumen 5. Perspectivas de mercado	140
Cuadro de Resumen 6. Conocimiento de la legislación referente a las políticas para implementar un mercado de medicamentos genéricos	141
Cuadro de Resumen 7. Intercambiabilidad en los medicamentos genéricos	142
Cuadro de Resumen 8. Aceptación del mercado de medicamentos genéricos	143
Gráfica 1. Criterios para elegir un medicamento	136
Gráfica 2. Aceptación de medicamentos equivalentes	137
Gráfica 3. Población que ha escuchado información acerca de los medicamentos genéricos	138
Gráfica 4. Conocimiento del tema	139
Gráfica 5. Perspectivas de mercado	140
Gráfica 6. Conocimiento de la legislación referente a las políticas para implementar un mercado de medicamentos genéricos	141
Gráfica 7. Intercambiabilidad en los medicamentos genéricos	142
Gráfica 8. Aceptación del mercado de medicamentos genéricos	143

A N E X O S

Anexo I. Conceptos y normas relacionadas con la intercambiabilidad de los medicamentos en el ámbito mercadotécnico

Tabla 1. Criterios para establecer la correlación <i>in vitro</i> - <i>in vivo</i>	216
Tabla I. Criterios que debe cumplir el equipo para realizar perfiles de disolución	245
Figura 1. Curva de concentración sanguínea	168
Figura 2. Liberación en el organismo de los P.A. a partir de las formas orales líquidas: Soluciones	183
Figura 3. Liberación en el organismo de los P.A. a partir de las formas orales líquidas: Dispersiones	184
Figura 4. Esquema de liberación en el organismo de los principios activos a partir de formas orales sólidas	185
Figura 5. Liberación en el organismo de los principios activos a partir de los comprimidos	186
Figura 6. Liberación de los principios activos para cápsulas duras	187
Figura 7. Liberación de los principios activos a partir de cápsulas blandas	188
Figura 8. Liberación de principios activos por vía rectal	189
Figura 9. Canasta del aparato 1	193
Figura 10. Paleta del aparato 2	194
Figura 11. Aparato para prueba de disolución 3	195
Figura 12. Cronología de un estudio de bioequivalencia	199

ANEXO 5

Es indispensable aclarar que posterior a la impresión de la tesis aquí expuesta, la *"Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-003-SSA1-1998, Medicamentos Genéricos Intercambiables. Criterio y requisitos de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad y requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados,"* paso a ser norma oficial con leves modificaciones el viernes 7 de mayo de 1999, publicada en el Diario Oficial de la Federación con el nombre *"NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, 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."*

Esta tesis se imprimió el mes de abril debido a que en dicho mes se realizaría el examen profesional correspondiente; sin embargo debido a problemas universitarios el examen se postergo hasta el mes de septiembre, motivo por el cual se ha añadido este último anexo.