

10574  
40

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN

“MEDICAMENTOS GENÉRICOS PANORAMA  
NACIONAL E INTERNACIONAL”

EJEMPLAR UNICO

T E S I S  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA  
P R E S E N T A :  
ITIEL / MEJÍA ARIAS

ASESORA: M. en F. C. BEATRIZ DE JESÚS MAYA MONROY  
COASESORA: M. en F. MARIA TERESA FRANCISCO DOCE

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2003



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 CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
P R E S E N T E

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:

"Medicamentos genéricos panorama nacional e internacional"

que presenta la pasante: Itiel Meifa Arias  
con número de cuenta: 9130595-4 para obtener el título de :  
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 06 de noviembre de 2001

PRESIDENTE

M. en F. C. Cecilia Hernández Barba

VOCAL

Q.F.I. Guadalupe Koizumi Castro

SECRETARIO

M. en F. C. Beatriz de Jesús Maya Monroy

PRIMER SUPLENTE

Q.F.B. Enrique Amador González

SEGUNDO SUPLENTE

Q.B.P. Martha E. García Corrales

## **DEDICATORIA**

**Este trabajo se lo dedico a mis Padres: Rosy y Fausto,**

Sabiendo que jamás existirá una forma de agradecer toda una vida de lucha, sacrificio y esfuerzo constantes, sólo quiero que sientan que el objetivo logrado también es suyo, y que la fuerza que me ayudo a conseguirlo fue su incondicional apoyo y confianza.

Su forma de lucha fue mi ideal, su sacrificio mi aliento y su esfuerzo constante, la fuerza de mi voluntad.

Con respeto y admiración.

Con amor para: Eunice, Fanny Ailin y Alfredo.

## **AGRADECIMIENTOS**

### **DIOS**

Por todo lo que me has dado, tú que eres mi guía, y tú que me mueves, por toda la belleza y la alegría; por el amor, por toda la esperanza y la poesía, ¡muchas gracias, Señor!

Para todo se halla prueba y razón en que fundarlo; y no hay razón para nada, de haber razón para tanto...  
Quita la sustancia del fruto la locura de los ramos...  
El saber consiste sólo en elegir lo más sano...  
¿Qué loca ambición nos lleva de nosotros olvidados?  
Si es para vivir tan poco, ¿de qué sirve saber tanto?...

Dos dudas en que escoger tengo; y no sé a cuál prefiera: pues vos sentís que no quiera y yo sintiera querer.  
Con que, si a cualquier lado quiero inclinarme, es forzoso quedando el uno gustoso que otro quede disgustado...

.....  
Y así quedo, en mi entender esta vez bien con los dos: con agradecer con vos; conmigo, con no querer.  
Que aunque a nadie llega a darse en esto justo cumplido, ver que es igual el partido servirá de resignarse.

*MATER IOANNA AGNES A CRUCE*  
(Madre Juana Inés de la Cruz)

### **A MIS TIOS Y PRIMOS**

Por su ayuda, apoyo y buenos consejos para la realización de este trabajo.

### **A TODAS MIS AMIGAS Y AMIGOS**

Por su amistad y aprecio, muchas gracias.

## **AGRADECIMIENTOS**

### **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

Con cariño, para todos mis profesores.

Para mi Asesora: M. En F. C. Beatriz Maya Monroy, por su amistad, comprensión y ayuda en la terminación de este trabajo, muchas gracias.

Para la Profesora: Ma. Eugenia Posada Galarza, por su atención y ayuda, muchas gracias.

A mis sinodales, por sus comentarios y apoyo, muchas gracias.

### **CENTRO A. F. DE ESTUDIOS TECNOLÓGICOS**

En especial a:

M. En F. Ma. Teresa Francisco Doce, por su incondicional apoyo, atención y comentarios, muchas gracias.

Q.F.B. Araceli García Pérez, por su confianza y apoyo prestados para la realización de este trabajo.

Q.F.I. José Luis Herrera Torres, por su amistad, complicidad y apoyo.

**“La mente es como un paracaídas,  
sino esta abierto no funciona”**

# Contenido

	<b>No. de página</b>
Índice de figuras	<b>1</b>
Índice de tablas	<b>3</b>
Índice de cuadros	<b>4</b>
Lista de abreviaturas	<b>5</b>
Antecedentes	<b>9</b>
Introducción	<b>10</b>
Objetivo General	<b>12</b>
Objetivos Particulares	<b>12</b>
Justificación	<b>13</b>
1. Generalidades	<b>14</b>
1.1. Definiciones	<b>14</b>
2. Denominación y clases de Medicamentos	<b>17</b>
2.1. Denominación Común Internacional	<b>17</b>
2.2. Medicamento Innovador	<b>26</b>
2.3. Medicamento Genérico	<b>30</b>
2.4. Medicamento Genérico Intercambiable	<b>31</b>
3. Aseguramiento de Calidad	<b>34</b>
3.1. Armonización	<b>34</b>
3.2. Calidad	<b>41</b>
3.3. Bioequivalencia.	<b>46</b>
4. Marco Regulatorio. Un panorama a nivel nacional	<b>61</b>

(Continuación)

<b>Contenido</b>	<b>No. de página</b>
4.1. Ley General de Salud	<b>61</b>
5. Marco Regulatorio. Un panorama a nivel Internacional	<b>74</b>
5.1. Estados Unidos	<b>75</b>
5.2. Japón	<b>81</b>
5.3. Unión Europea	<b>87</b>
6. Patentes y Protección a la Propiedad Industrial	<b>93</b>
7. Mercado actual de los medicamentos	<b>106</b>
7.1 Estructura del Mercado Farmacéutico.	<b>106</b>
7.2 Nacional.	<b>109</b>
7.3 Internacional	<b>117</b>
8. Presencia de los Medicamentos Genéricos en el mercado internacional.	<b>129</b>
9. Ventajas y desventajas de los Medicamentos Genéricos.	<b>137</b>
10. Discusión	<b>144</b>
11. Conclusiones	<b>151</b>
12. Anexos.	<b>153</b>
13. Bibliografía.	<b>160</b>

## Índice de Figuras

<b>No. de Figura</b>	<b>Nombre de la Figura</b>	<b>No. de página</b>
<b>1</b>	<b>Proceso de Selección</b>	<b>18</b>
<b>2</b>	<b>Organismos de diferentes países para la selección de la DCI</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>Denominación genérica</b>	<b>25</b>
<b>4</b>	<b>Diferentes clases de medicamentos en el mercado</b>	<b>28</b>
<b>5</b>	<b>Desarrollo de un Nuevo Medicamento</b>	<b>29</b>
<b>6</b>	<b>Curva concentración plasmática-tiempo</b>	<b>47</b>
<b>7</b>	<b>Perfil de disolución</b>	<b>56</b>
<b>8</b>	<b>Indicadores Farmacocinéticos para la evaluación de la Biodisponibilidad.</b>	<b>57</b>
<b>9</b>	<b>Comparación de perfiles de disolución</b>	<b>59</b>
<b>10</b>	<b>Proceso de Revisión de un medicamento genérico (ANDA)</b>	<b>80</b>
<b>11</b>	<b>Clasificación de las inspecciones para la aprobación de los medicamentos y cosméticos</b>	<b>83</b>
<b>12</b>	<b>Vida de patente de un medicamento en asociación con el modelo de curva "S"</b>	<b>100</b>
<b>13</b>	<b>Estructura de la Industria Farmacéutica</b>	<b>107</b>
<b>14</b>	<b>Agrupamiento de la Industria Farmacéutica por estrato, 1999</b>	<b>109</b>
<b>15</b>	<b>Evolución de las Ventas</b>	<b>113</b>
<b>16</b>	<b>Demanda de Medicamentos, 1993-1998</b>	<b>114</b>
<b>17</b>	<b>Evolución del empleo en el sector farmacéutico</b>	<b>119</b>
<b>18</b>	<b>Evolución de la producción en la industria farmacéutica (1986 – 1996)</b>	<b>123</b>

**(Continuación)**

## **Índice de Figuras**

<b>No. de Figura</b>	<b>Nombre de la Figura</b>	<b>No. de página</b>
<b>19</b>	<b>Porcentaje del GDP en el cuidado de la salud en las principales ciudades industrializadas, 1996</b>	<b>124</b>
<b>20</b>	<b>Proporción de los productos farmacéuticos en relación al GDP en las principales ciudades industrializadas, 1997</b>	<b>125</b>
<b>21</b>	<b>Mercado Farmacéutico Mundial, 1999</b>	<b>127</b>
<b>22</b>	<b>Producción de productos farmacéuticos</b>	<b>128</b>
<b>23</b>	<b>Retraso estimado de ventas en ciudades europeas, 1997</b>	<b>130</b>
<b>24</b>	<b>Proporción de medicamentos genéricos de la prescripción en el mercado en Estados Unidos, 1984-1998</b>	<b>134</b>
<b>25</b>	<b>Porcentaje de medicamentos adquiridos con y sin receta</b>	<b>138</b>

## Índice de Tablas

<b>No. de Tabla</b>	<b>Nombre de la Tabla</b>	<b>No. de página</b>
<b>1</b>	<b>Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas</b>	<b>20</b>
<b>2</b>	<b>Índice general del Prontuario</b>	<b>32</b>
<b>3</b>	<b>Fármacos que requieren un estudio de bioequivalencia exhaustivo</b>	<b>50</b>
<b>4</b>	<b>Primeras Legislaciones en la Industria Farmacéutica</b>	<b>75</b>
<b>5</b>	<b>Licencias aprobadas en Japón</b>	<b>85</b>

## Índice de Cuadros

<b>No. de Cuadro</b>	<b>Nombre de Cuadro</b>	<b>No. de página</b>
<b>1</b>	Ley actual para patentes aplicable a la invención de medicamentos en México	<b>95</b>
<b>2</b>	Gastos en Salud por país	<b>108</b>
<b>3</b>	Estructura de la Industria farmacéutica en México	<b>110</b>
<b>4</b>	Estructura del mercado farmacéutico mexicano	<b>112</b>
<b>5</b>	Ventas del mercado farmacéutico	<b>113</b>
<b>6</b>	Ventas de la industria farmacéutica por sector en 1999	<b>115</b>
<b>7</b>	Precios promedio de medicamentos	<b>116</b>
<b>8</b>	Unión Europea, ciudades solicitante, OECD	<b>117</b>
<b>9</b>	Empleo farmacéutico e inversión, investigación y desarrollo	<b>118</b>
<b>10</b>	Gastos en Salud y gasto farmacéutico (como % de PIB)	<b>120</b>
<b>11</b>	Gasto público y total en salud y en productos farmacéuticos	<b>121</b>
<b>12</b>	Producción farmacéutica, importaciones, exportaciones y balance comercial.	<b>122</b>
<b>13</b>	Productos con patentes y sin patentes (% de paquete reembolsable)	<b>122</b>
<b>14</b>	Ventas a nivel mundial por compañía	<b>126</b>
<b>15</b>	Medicamentos de prescripción (1993 - 1998)	<b>131</b>
<b>16</b>	Proporción de medicamentos genéricos en la UE	<b>132</b>
<b>17</b>	Número de medicamentos genéricos de varios tipos en el mercado Sueco de 1980 - 1997	<b>135</b>
<b>18</b>	Proporción del mercado para medicamentos genéricos en Suecia en 1996	<b>135</b>

## **Lista de abreviaturas**

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
ADPIC	Acuerdo sobre los derechos de propiedad intelectual relacionadas con el comercio
AMA	Asociación Médica Americana
AMIIF	Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica
ANDA	Proceso de revisión de un medicamento genérico
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
AphA	Asociación Farmacéutica Americana
BPC o GCP's	Buenas Prácticas Clínicas
BPL o GLP's	Buenas Prácticas de Laboratorio
BPM o GMP's	Buenas Prácticas de Fabricación
CA	Chemical Abstracts
CAS	Chemical Abstracts Service
CDER	Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos
CE	Comunidad europea
CEE	Comunidad económica europea
CFR	Código de Registro Federal
CP	Procedimiento Centralizado
CPMP	Comité de propietarios de productos medicinales
DCI	Denominación Común Internacional
ECU	Unidad monetaria europea
EFTA	Asociación Europea de Libre Comercio
EGA	Asociación Europea de Medicamentos Genéricos

Continuación

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
EMEA	Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos
EWG	Grupo de trabajo de expertos
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
FPA	Solicitud de patentes formales
GATT	Acuerdo General sobre Tarifas y Comercio
GDP	Producto interno bruto
GI	Medicamentos Genéricos Intercambiables
I y D	Investigación y desarrollo
IBE	Bioequivalencia individual
ICH	Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de medicamentos para uso humano
IFPMA	Federación Internacional de Asociaciones de Fabricantes Farmacéuticos
IMPI	Instituto Mexicano de Propiedad Industrial
IND	Investigación de un nuevo medicamento
INN	Nombres no comerciales internacionales
ISO	Organización Internacional para la Estandarización
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
IVIVC	Correlación In vivo - In vitro
JOB	Libro naranja japonés
LFPPI	Ley Federal de Fomento y Protección de la Propiedad Industrial
LPI	Ley de la Propiedad Industrial

## Continuación

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
MHW	Ministerio de Salud y Bienestar de Japón
MLA	Medicamentos de libre acceso
MRA	Acuerdo de reconocimiento mutuo
MRP	Procedimiento de reconocimiento mutuo
NAFTA	Acuerdo Norteamericano de Libre Comercio
NDA	Solicitud para nuevos medicamentos
NOM	Norma Oficial Mexicana
NTI	Índice terapéutico estrecho
OECD	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico
OGD	Oficina de Medicamentos Genéricos
OMC	Organización Mundial de Comercio
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana para la Salud
OTC	Medicamentos de libre acceso
PCT	Tratado de Cooperación en Materia de Patentes
PIB	Producto interno bruto
PIC	Convención de Inspección Farmacéutica
PPA	Solicitud de patentes provisionales
RMS	Estado miembro de referencia
SECOFI	Secretaría de Comercio y Fomento Industrial
SEMARNAP	Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales y Pesca
SSA	Secretaría de Salud

Continuación

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
TLC	Tratado de Libre Comercio
TRIPs	Acuerdo sobre los derechos de propiedad intelectual
UE	Unión Europea
USAN	Consejo de nombres adoptados de Estados Unidos
USP	Farmacopea de Estados Unidos

## ANTECEDENTES

En 1998 el Gobierno mexicano lanzó un programa de Medicamentos Genéricos Intercambiables cuyo fin era fabricar medicamentos iguales a los originales cuya patente ya había vencido, y con un costo más bajo para el consumidor.

Aunque la introducción de medicamentos genéricos ha suscitado una gran polémica respecto a las diferencias en el precio de venta de los medicamentos patentados con marca y los mismos medicamentos vendidos bajo su nombre genérico. El indiscutible apoyo del Gobierno al uso de Medicamentos Genéricos para disminuir los costos de salud en nuestro país es encomiable; y el hecho de que ya se realicen pruebas de bioequivalencia a un grupo de genéricos es también un gran paso (1).

No puede dejarse de considerar, en un estudio de ésta naturaleza los problemas que plantean la calidad de los productos genéricos y su comportamiento terapéutico, dada la proliferación de una gran gama de productos similares. Que de acuerdo con la Dirección de Medicamentos y Tecnología para la Salud, no se puede señalar como "similar o equivalente" a un producto farmacéutico por contener la misma sustancia activa, ya que esto no quiere decir que posea la misma acción curativa que los medicamentos innovadores (2).

Debido a lo anterior, ya se han realizado estudios sobre este tema (3,4,5) para proporcionar una información más completa y adecuada; como el medicamento está directamente relacionado con la calidad de la atención a la salud, y se encuentran estrechamente vinculados a los adelantos producidos por las investigaciones y a las políticas nacionales sobre investigación y reglamentación (6). La armonización de los requisitos para el registro de productos farmacéuticos en los países presenta múltiples ventajas: al reducir los requisitos para el registro de medicamentos y permitir el desarrollo de los productos farmacéuticos a menor costo y que su comercialización se realice más rápidamente. Esto influye directamente en la calidad del producto, optimiza la calidad del mercado nacional, y del mercado internacional; y agiliza la ampliación de los mercados internacionales.

---

1 *Una perspectiva biofarmacéutica*. Informacéutico Vol. 7 No. 8 Julio 2000.

2 *Industria Farmacéutica. Se vitaminan con inversión...* El Asesor de México. Junio 26 - Julio 2 del 2000.

3 López M. *Impacto de los medicamentos genéricos intercambiables en México*. Tesis. Q.F.B. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Cuautitlán Izcalli, Estado de México.

4 Dr. Verengo M. *Elementos Técnicos de una política de medicamentos genéricos*". Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología para la Atención de la Salud. División de sistemas y servicios de salud. OPS/OMS

5 Moreno G. *Principales obstáculos de la entrada a un Mercado de Genéricos en la Industria Farmacéutica Nacional*. Tesis de Economía. UNAM. 1996.

6 *Armonización de la Reglamentación Farmacéutica en las Américas* 52ª Sesión del Comité Regional. OPS/OMS. CD42/13, Rev.1

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCIÓN

Los medicamentos ocupan hoy, más que nunca, un lugar importante en las políticas sanitarias y económicas. Tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la Organización Panamericana de la Salud (OPS) han reconocido que la política de medicamentos esenciales es básica y cuyo objetivo es asegurar a todos los sectores de la población, la accesibilidad y el uso racional de productos farmacéuticos que correspondan a sus principales necesidades de salud (4)

La primera vez que se planteó de manera oficial y formal la posibilidad de que surgiera un mercado de Medicamentos Genéricos en México fue hace más de 20 años, por parte de la Secretaría de Salud; la cual afirma que uno de los objetivos de las modificaciones a la Ley General de Salud es el establecimiento gradual y ordenado de un mercado de Medicamentos Genéricos que, cumpliendo con los requisitos de calidad, seguridad y eficacia, beneficien la salud y la economía de los sectores sociales de menores recursos.

La característica de los medicamentos genéricos consiste en que son compuestos químicos de probada eficacia terapéutica, cuya producción resulta más económica al no estar protegidos por una patente; es decir, son los mismos que se encuentran actualmente en las farmacias, pero que ahora se comercializan con su nombre genérico. En definitiva, un medicamento genérico es más barato que el medicamento original correspondiente, pero este diferencial de precio se produce como consecuencia de los menores costos de investigación y de promoción en que se incurren: en ningún caso como consecuencia de unas garantías de calidad, seguridad y eficacia menores

Los Medicamentos Genéricos deben tener los ingredientes activos, potencia y dosis idénticos a los productos originales, debiendo cumplir con los más estrictos controles de calidad; y con el objetivo de demostrar eficacia comparable a un producto de referencia, sin necesidad de realizar estudios clínicos adicionales, la Secretaría de Salud inició en 1998 la armonización del concepto de Medicamentos Genéricos con el resto del mundo a la vez de introducir la idea de intercambiabilidad. Para lograr esto se publicó el Reglamento General de Insumos para la Salud y el Consejo de Salubridad General una Norma de Emergencia que se convirtió en Norma Oficial Mexicana en 1999 y en cuyos documentos se describen los procedimientos que se deben seguir para demostrar la intercambiabilidad de los Medicamentos Genéricos. A partir de entonces se han publicado por parte del Consejo de Salubridad General las listas de medicamentos susceptibles de ser Medicamentos Genéricos Intercambiables. A este respecto, se puede afirmar que antes de que un medicamento pase a integrar las Listas o Catálogos de Medicamentos Genéricos Intercambiables, se tiene que demostrar que es seguro e igual al medicamento innovador, a través de pruebas de disolución y bioequivalencia (1).

En la transición de medicamentos de marca a medicamentos genéricos la calidad del producto es una necesidad competitiva. Las agencias reguladoras en el ámbito internacional requieren que los productos farmacéuticos reúnan los criterios de seguridad y eficacia para el consumidor final.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Es posible que el mercado de Medicamentos Genéricos se consolide en México de la misma manera que se ha consolidado en otros países. En mercados como el de Estados Unidos, la Comunidad Europea o Japón se venden alrededor de 20 000 medicamentos, en México alrededor de 10 000. Por consiguiente, una de las principales características del sector farmacéutico es el alto grado de diferenciación de productos, en función de estándares de calidad, legislaciones, formas de comercialización y flujos comerciales (7).

Por otra parte es importante mencionar que los cambios significativos tanto en los sistemas mundiales como nacionales (para el mercado de medicamentos en México al introducir en la legislación la obligatoriedad de la denominación genérica en la prescripción de los mismos) en la atención de la salud y el aumento de productos en el mercado hacen que el farmacéutico juegue un papel importante al compartir la responsabilidad con el personal médico. Debido a que el uso de medicamentos requiere gran responsabilidad, por lo que así como se obtienen beneficios, el uso inadecuado y carente del consejo profesional puede dar como resultado la posibilidad de aparición de efectos adversos que pueden agravar un padecimiento y complicar enormemente el manejo terapéutico (1).

El presente trabajo tiene la finalidad de dar a conocer los pros y contras que ofrecen los Medicamentos Genéricos, su marco regulatorio y presencia en el mercado actual dentro del ámbito nacional e internacional. Destacando la importancia al mencionar el papel del farmacéutico, que ofrece información sobre el uso de medicamentos y al constituir un componente de calidad; los servicios de atención farmacoterapéutica eficaz, oportuna y eficiente que es una función básica del ejercicio del farmacéutico.

# **MEDICAMENTOS GENERICOS**

## **“ Medicamentos Genéricos panorama nacional e internacional”**

### **□ OBJETIVO GENERAL**

Presentar un panorama general a nivel nacional e internacional del marco legal y del mercado de los medicamentos genéricos mediante una investigación bibliográfica y hemerográfica.

### **□ OBJETIVOS PARTICULARES**

Revisar la denominación para las diferentes clases de medicamentos.

Revisar el marco regulatorio nacional e internacional.

Identificar los aspectos que involucra el proceso de patente y Propiedad Industrial de los medicamentos.

Identificar el mercado de los medicamentos en México y a nivel Internacional.

Señalar las principales ventajas y desventajas de los medicamentos genéricos.

## JUSTIFICACION

En la actualidad, un sector numeroso de la población presenta dificultades para obtener los medicamentos esenciales, limitado por factores económicos, este sector no dispone de recursos indispensables para la prevención y tratamiento de las enfermedades. En México para reducir el costo de los medicamentos lo que se hizo fue promover a los *medicamentos genéricos*, sin embargo, existe todavía cierta confusión sobre este tema, tanto a nivel de los profesionales de la salud, como del paciente o consumidor. Si añadimos la escasa y, en ocasiones, contradictoria información que sobre este tipo de medicamentos, se ha aportado, debemos considerar lógica la situación de confusión.

Por consiguiente este trabajo trata de hacer un estudio de algunos aspectos que involucran a los medicamentos genéricos, como la revisión del marco legal, los diferentes requisitos para la aceptación y participación en el mercado internacional, con el objetivo de observar su desarrollo y su comercialización en otros países. De esta forma con la existencia de los medicamentos genéricos, se pueden obtener tratamientos de idéntica calidad, con precios significativamente menores, que los convierten en poderosas herramientas para lograr los propósitos de racionalización y control. Por consiguiente, del mismo modo el presente trabajo pretende presentar las características en el comportamiento comercial directamente relacionado con el consumo, con la finalidad de que los profesionales de la salud, los dispensadores, pacientes y consumidores cuenten con mayor información, para una mejor toma de decisión.

Por otro lado, existen experiencias que demuestran que este tipo de medicamentos se han comercializado a nivel mundial, especialmente en los países anglosajones así como en Europa y desde entonces no han dejado de desarrollarse, hasta alcanzar importantes participaciones en el mercado de los países más desarrollados del mundo. Lo cual ayuda a fortalecer la confianza en los medicamentos genéricos y de igual forma que pueda consolidarse el mercado de genéricos en México como se ha consolidado en otros países.

## 1. GENERALIDADES

### 1.1 DEFINICIONES

Las definiciones que se describen en esta sección, aplican a los términos usados en guías, normas y documentos consultados para la realización de este trabajo. Las definiciones se describirán en orden alfabético y se consideran las más importantes.

**Alternativas Farmacéuticas.** Medicamentos que contienen la misma parte terapéutica, con diferentes sales o ésteres de esa parte o en la forma farmacéutica o potencia. También en productos de liberación controlada son alternativas farmacéuticas cuando se compara con formulaciones convencionales del mismo ingrediente activo. (A)

**Aseguramiento de Calidad.** Conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados. (B)

**Biodisponibilidad.** La proporción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo (c). Velocidad y cantidad de absorción del fármaco inalterado o ingrediente activo de una forma farmacéutica, en la circulación sistémica (D).

**Biodisponibilidad relativa.** Razón de biodisponibilidad de dos productos farmacéuticos. (D)

**Buenas Prácticas de Fabricación.** 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. (B)

**Code Federal Regulations (CFR)** El "Code Federal Regulations" (CFR) es una codificación de reglas generales publicadas por los departamentos ejecutivos y agencias de gobierno federal. Este se encuentra dividido en 50 títulos que representan áreas sujetas a regulación federal. Cada título esta dividido en capítulos por ejemplo: Título 21, Capítulo I "Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services". A continuación se da un ejemplo de algunas partes del CFR (F):

El Título 21 FOOD AND DRUG, esta compuesto de nueve volúmenes, las partes de éstos se dividieron en: Partes 1-99, 100-169, 170-199, 200-299, 300-499, 500-599, 600-799, 800-1299, y 1300-fin.

Partes 1-99

58. Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies

Partes 200-299

201. Labeling

210. Current Good Manufacturing Practice, Processing, Packing or Holding of Drugs General

211. Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals

Partes 300

310. New Drugs

312. Investigational New Drug Application

320. Bioavailability and Bioequivalence Requirements

**Concentración.** Cantidad del fármaco presente en el medicamento expresada como peso/ peso, peso/ volumen o unidad dosis/ volumen. (B)

**Equivalentes Farmacéutico.** Los medicamentos que contienen la misma cantidad de la misma sustancia o sustancias activas, en la misma forma farmacéutica, que cumplen con las especificaciones de la FEUM. Cuando en está no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente (c). Medicamentos que contienen el mismo ingrediente activo e idéntica potencia o concentración, forma farmacéutica y vía de administración. Sin embargo, éstos medicamentos pueden diferir en algunas propiedades organolépticas tal como el color, sabor y forma, así como en los excipientes, empaque, conservadores, vida de anaquel, dentro de ciertos límites, etiquetado (A).

**Equivalente Terapéutico.** Estos son los equivalentes farmacéuticos que se espera que tengan la misma eficacia terapéutica cuando son usados de acuerdo con lo especificado en la etiqueta. (A)

**Especificación.** Descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación. (B)

**Fabricación.** Operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de materiales hasta su liberación como producto terminado. (B)

**Fármaco.** Sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúnan condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento (B).

**Forma Farmacéutica.** Formulación que ha sido procesada al punto en el cual esta en una forma en la que ser administrada en dosis individuales. (E)

**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. (B)

**Medicamento de Referencia.** Medicamento indicado por la Secretaría de Salud como tal, que cuenta con el registro de dicha dependencia, se encuentra disponible comercialmente y es seleccionado conforme a los siguientes criterios (c):

**Medicamento Innovador.** En caso de no existir, cualquiera de los siguientes en el orden en que aparecen:

*Producto cuya bioequivalencia esté determinada.*

*Producto que cuente con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria y que haya demostrado su eficacia y seguridad.*

*Producto con una correlación in vitro – in vivo establecida.*

**Perfil de disolución.** Es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica. (c)

**Productos bioequivalentes.** Son los equivalentes farmacéuticos en los cuales no se observa diferencia significativa en la velocidad y cantidad absorbida del fármaco, cuando son administrados ya sea en dosis única o dosis múltiple bajo condiciones experimentales similares. (c)

**Productos genéricos.** Productos cuyos ingredientes activos, contenidos, formas farmacéuticas y régimen son iguales que aquellos de los productos innovadores. (b)

**Productos innovadores.** Productos que han sido aprobados 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 Farmacopea Japonesa (JP), pueden emplearse productos líderes en el mercado. (b)

**Productos terapéuticamente equivalentes.** Productos farmacéuticos que tienen la misma eficacia terapéutica. (b)

**Pureza.** Grado en el cual las materias primas, los productos intermedios y a granel, están exentos de materiales extraños. (b)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- A) Hamed M. Abdou. Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence. The Official Bioequivalence Protocols and Therapeutic Equivalence. Therapeutic Equivalence Evaluations – "The Orange Book". Mack Publishing company, Easton, Pennsylvania. 1989.
- B) Norma Oficial Mexicana NOM – 059 –SSA1 – 1993, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
- C) Norma Oficial Mexicana NOM – 177 – SSA1 – 1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable.
- D) Guía para estudios de Bioequivalencia de productos Genéricos. Informacéutico agosto – septiembre 1997. Guía de Bioequivalencia publicada por el Ministerio de Salud y Bienestar de Japón.
- E) Buenas Prácticas de Fabricación Canadiense. En Farma Vol.1 No.1 julio – agosto 2000
- F) CODE OF FEDERAL REGULATIONS Titulo 21, capítulo 1 "Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services"

## **2. DENOMINACION Y CLASES DE MEDICAMENTOS**

### **2.1 DENOMINACION COMUN INTERNACIONAL**

Los investigadores emplean siempre nombres comunes para identificar a las sustancias químicas de origen natural que descubren o las sintéticas que producen en sus laboratorios, mediante el empleo de reglas de nomenclatura, establecidas desde 1892 por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC). El sistema IUPAC pretende establecer una relación unívoca entre nombre, estructura y configuración química, pero dada su complejidad, se utilizan normalmente en paralelo con los nombres comunes.

La identificación de un medicamento, en términos científicos, se realiza indicando los componentes de su formulación, tanto de principios activos como de los inertes o excipientes, su concentración o dosis y su forma farmacéutica.

Hace décadas con el propósito de evitar confusiones y aclarar las diferencias existentes en varios países, se presentó la necesidad de llegar a un sistema que fuese oficialmente reconocido en materia de utilización e imposición de nombres comunes en el área farmacéutica.

En 1954, la OMS inició su programa de establecimiento de Denominaciones Comunes Internacionales (DCI) o conocido también como Nombres no Comerciales Internacionales (INN) para las sustancias químicas empleadas en medicina. Las denominaciones comunes internacionales recomendadas por la OMS han adquirido el status de nombres genéricos universalmente aceptados aunque subsisten algunas diferencias entre algunos países por razones legales o de costumbre (4).

La OMS colabora con el Comité Nacional de Nomenclatura para seleccionar un nombre en particular de aceptabilidad mundial para cada sustancia activa que es vendido como un producto farmacéutico.

La selección y publicación de la DCI para sustancias farmacéuticas cae bajo la responsabilidad del EDM (por sus siglas en inglés Essential Drugs and Medicines Policy) equipo de calidad, seguridad y política de medicinas.

En las comisiones nacionales de nomenclatura se realiza la selección del nombre a través de la autoridad correspondiente, por ejemplo en los Estados Unidos está la USAN (por sus siglas en inglés United States Adopted Names) Consejo de Nombres Adoptados de Estados Unidos (8).

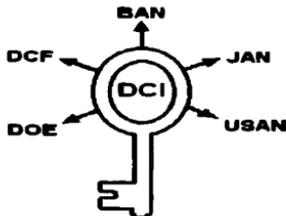
Figura 1. Proceso de selección



Además del Consejo USAN, existen organismos de nomenclatura en Gran Bretaña, Francia, España, Japón, Italia y los países nórdicos, Suiza y URSS. Estos organismos operan a diferentes niveles de autoridad y cooperan con los fabricantes farmacéuticos dentro de su jurisdicción en la selección de nombres no comerciales apropiados.

Figura 2. Organismos de diferentes países para la selección de la DCI

DCI, la llave para un nombre mundial!



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

BAN: British Approved Name  
 DCF: Denomination Commune Française  
 DOE: Denominación Oficial Española  
 JAN: Japanese Accepted Name  
 USAN: United States Approved Name

En el momento en que un nuevo medicamento llega a estar al alcance del médico, ya tiene varios nombres.

*Primero*, al fármaco se le da un nombre químico que describe su estructura de acuerdo con la nomenclatura química convencional.

*Segundo*, a la sustancia se le asigna un *número codificado* para usar durante los estudios químicos, biológicos y clínicos iniciales.

*Tercero*, recibe un *nombre no comercial*, que a menudo es una contracción del nombre químico pero que también puede indicar la clase química a la cual pertenece.

*Cuarto*, al medicamento se le asigna un *nombre registrado* (nombre de la marca) designado con el símbolo ® al final del nombre; lo que significa que este nombre ha sido registrado y cuenta con una patente.

El Consejo estadounidense de Nombres Adoptados (United States Adopted Names: [USAN] Council), constituido por representantes de la Asociación Médica Americana (American Medical Association AMA), la Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos (United States Pharmacopeial Convention USPC), la Asociación Farmacéutica Americana (American Pharmaceutical Association APhA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food, Drugs Administration FDA), recomienda los nombres no comerciales para todos los medicamentos nuevos. El nombre USAN se desarrolla de acuerdo con una cantidad de principios y reglas generales y específicas.

En general, la adopción formal de un USAN es seguida por la publicación del nombre no comercial en la columna "Nombres nuevos" y se identifican por dos nombres químicos: el primer nombre es el nombre índice del Chemical Abstracts (CA) asignado por Chemical Abstracts Service (CAS); el segundo nombre es de un tipo sistemático antes usado en CA y se desarrolla de acuerdo con las reglas de la IUPAC y la OMS. En conjunto con el uso de la nomenclatura CA, se obtienen los números de registro CAS para cada USAN. (9)

Para evitar la confusión que se produce cuando varios nombres no comerciales o denominaciones comunes internacionales se usan para el mismo medicamento, en el mismo país o en varios, la OMS ha asumido la responsabilidad de coordinar la nomenclatura existente a nivel internacional (9) mediante el procedimiento y principios para la selección de las denominaciones comunes internacionales (DCI) o Nombres no comerciales Internacionales (INN) :

El nombre no comercial se denomina a menudo nombre genérico, pero este término es poco exacto ya que cada nombre no comercial es específico de un compuesto dado, aunque puede poseer una unidad estructural o raíz común a un grupo relacionado de fármacos.

**Tabla 1. PRINCIPIOS GENERALES DE ORIENTACION PARA FORMAR DENOMINACIONES COMUNES INTERNACIONALES PARA SUSTANCIAS FARMACEUTICAS\***

1. Las Denominaciones Comunes Internacionales (DCI) deberán diferenciarse tanto fonética como ortográficamente. No deberán ser incómodamente largas, ni dar lugar a confusión con denominaciones de uso común.
2. La DCI de una sustancia que pertenezca a un grupo de sustancias farmacológicamente emparentadas deberá mostrar apropiadamente este parentesco. Deberán evitarse los nombres que puedan inducir fácilmente en el paciente sugerencias anatómicas, fisiológicas, patológicas o terapéuticas.

Estos principios primarios deberán tomarse en cuenta al aplicar los siguientes principios secundarios:

3. Al idear la DCI de la primera sustancia de un nuevo grupo farmacológico, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de formar DCI convenientes para las sustancias emparentadas que vengan a incrementar el nuevo grupo.
4. Al idear DCI para ácidos, se preferirán las de una sola palabra; sus sales deberán denominarse sin modificar el nombre de ácido; por ejemplo, "oxacilina" y "oxacilina sódica", "diclofenaco" y "diclofenaco sódico".
5. Las DCI para las sustancias que se usan en forma de sal, deberán en general aplicarse a la base activa o, respectivamente, al ácido activo. Las denominaciones para diferentes sales o ésteres de la misma sustancia activa solamente deberán diferir en el nombre de ácido o de la base inactivos.

En los compuestos de amonio cuaternario, el catión y el anión deberán denominarse adecuadamente por separado, como componentes independientes de una sustancia cuaternaria y no como sales de una amina.

6. Deberá evitarse el empleo de una letra o un número aislados; también es indeseable el empleo de guiones.
7. Para facilitar la traducción y la pronunciación se emplearán de preferencia las letras "f" en lugar de "ph", "t" en lugar de "th", "e" en lugar de "ae" u "oe" e "i" en lugar de "y"; se deberá evitar el empleo de las letras "h" y "k".
8. Siempre que las denominaciones que se sugieran estén de acuerdo con estos principios, recibirán una consideración preferente las denominaciones propuestas por la persona que haya descubierto la sustancia, o la que primeramente fabrique o ponga a la venta la sustancia farmacéutica, así como las denominaciones oficialmente adoptadas en cualquier país.
9. En las DCI, la relación de grupo o parentesco se indicará en lo posible utilizando una partícula común. En la lista siguiente se dan algunos ejemplos de estas partículas en relación con diversos grupos de sustancias, en particular los de nuevo cuño. Hay otras muchas partículas comunes en uso \*\*. Cuando la partícula no lleva ningún guión, cabe utilizarla en cualquier parte de la denominación.

## Continuación (Tabla 1)

Latin	Español	Grupos de sustancias
-acum.	-aco	antiinflamatorios del grupo del diclofenaco
-actidum	-actida	polipéptidos sintéticos de acción semejante a la corticotropina
-adolum -adol-	-adol } -adol- }	analgésicos
-astum	-ast	antiasmáticos y antialérgicos que no actúan principalmente como antihistamínicos
-astinum	-astina	antihistamínicos
-azepamum	-azepam	sustancias del grupo del diazepam
-bactamum	-bactam	inhibidores de b-lactamasas
bol	bol	esteroides anabólicos
-buzonum	-buzona	analgésicos antiinflamatorios del grupo de la fenilbutazona
-cain-	-cain-	antifibrilantes con actividad anestésica local
-cainum	-caina	anestésicos locales
cef-	cef-	antibióticos derivados del ácido cefalosporánico
-cillinum	-cilina	antibióticos derivados del ácido 6-aminopenicilánico
-conazolum	-conazol	antifúngicos sistémicos del grupo del miconazol
cort	cort	corticosteroides, excepto los del grupo de la prednisolona
-dipinum	-dipino	antagonistas del calcio del grupo del nifedipino
-fibratum	-fibrato	sustancias del grupo del clofibrato
gest	gest	esteroides progestágenos
gli-	gli-	sulfonamidas hipoglucemiantes
io-	io-	medios de contraste que contienen yodo
-ium	-io	compuestos de amonio cuaternario
-metacinum	-metacina	antiinflamatorios del grupo de la indometacina

## Continuación (Tabla 1)

Latín	Español	Grupos de sustancias
-mycinum	-micina	antibióticos, producidos por cepas de <i>Streptomyces</i>
-nidazolom	-nidazol	antiprotozoarios del grupo del metronidazol
-ololum	-olol	bloqueadores beta-adrenérgicos
-oxacinum	-oxacino	antibacterianos del grupo del ácido nalidixico
-pridum	-prida	sustancias del grupo de la sulpirda
-pril(at)um	-pril(at)	inhibidores de la enzima transformadora de la angiotensina
-profenum	-profeno	antiinflamatorios del grupo del ibuprofeno
prost	prost	prostaglandinas
-relinum	-relina	péptidos estimulantes de la liberación de hormonas de la hipófisis
-terolum	-terol	broncodilatadores derivados de la fenetilamina
-tidinum	-tidina	antagonistas del receptor H <sub>2</sub> de la histamina
-trexatum	-trexato	antagonistas del ácido fólico
-verinum	-verina	esasmolíticos de acción semejante a la de la papaverina
-vin-	-vin-	alcaloides de la vinca

\* En su 20º informe (OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 581, 1975) el Comité de Expertos de la OMS en Denominaciones Comunes para Sustancias Farmacéuticas examina los principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales (DCI) y el procedimiento de selección de las mismas, teniendo en cuenta las novedades registradas en los últimos años en materia de preparaciones farmacéuticas. Entre las modificaciones, la más importante ha sido la extensión a las sustancias químicas sintéticas de la práctica reservada anteriormente para designar sustancias originarias o derivadas de productos naturales. Esta práctica consiste en emplear una partícula característica que indique una propiedad común a los miembros de un determinado grupo de sustancias. En el informe se examinan a fondo las razones de esta modificación y sus consecuencias.

\*\* El documento de trabajo Pham S/ Norm 15, que se pone al día regularmente, contiene una lista más extensa de partículas comunes. Las personas que deseen recibirlo deberán solicitar su envío al Servicio de Preparaciones Farmacéuticas, OMS, Ginebra (Suiza).

## **PROCEDIMIENTO DE SELECCION DE DENOMINACIONES COMUNES INTERNACIONALES RECOMENDADAS PARA LAS SUSTANCIAS FARMACEUTICAS\***

La Organización Mundial de la Salud seguirá el procedimiento que se expone a continuación para la selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas, de conformidad con lo dispuesto en la resolución WHA3.11 de la Asamblea Mundial de la Salud:

1. Las propuestas de denominaciones comunes internacionales recomendadas se presentarán a la Organización Mundial de la Salud en los formularios que se proporcionen a estos efectos.

2. Estas propuestas serán sometidas por el Director General de la Organización Mundial de la Salud a los Miembros del Cuadro de Expertos de la Farmacopea Internacional y las Preparaciones Farmacéuticas encargados de su estudio, para que las examinen de conformidad con los Principios Generales de Orientación para formar Denominaciones Comunes Internacionales para Sustancias Farmacéuticas, anexos a este Procedimiento. A menos que haya poderosas razones en contra, la denominación aceptada será la empleada por la persona que haya descubierto, fabricado o puesto a la venta por primera vez una sustancia farmacéutica.

3. Una vez terminado el estudio a que se refiere el artículo 2, el Director General de la Organización Mundial de la Salud notificará que está en estudio un proyecto de denominación internacional.

A. Esta notificación se hará mediante una publicación en la Crónica de la Organización Mundial de la Salud (Denominada Crónica de la OMS desde enero de 1959. A partir de 1987, las listas de DCI se publican en Información Farmacéutica OMS) y el envío de una carta a los Estados Miembros y a las comisiones nacionales de las farmacopeas u otros organismos designados por los Estados Miembros.

(i) La notificación puede enviarse también a las personas que tengan un interés especial en una denominación objeto de estudio.

B. En estas notificaciones se incluyen los siguientes datos:

(i) denominación sometida a estudio;

(ii) nombre de la persona que ha presentado la propuesta de denominación de la sustancia si lo pide esta persona;

(iii) definición de la sustancia cuya denominación está en estudio;

(iv) plazo fijado para recibir observaciones y objeciones, así como nombre y dirección de la persona a quien deban dirigirse, y

(v) mención de los poderes conferidos para el caso a la Organización Mundial de la Salud y referencia al presente procedimiento.

C. Al enviar esta notificación, el Director General de la Organización Mundial de la Salud solicitará de los Estados Miembros, la adopción de todas las medidas necesarias para impedir la adquisición de derechos de propiedad sobre la denominación propuesta, durante el periodo en que la Organización Mundial de la Salud tenga en estudio esta denominación.

4. Toda persona puede formular a la Organización Mundial de la Salud observaciones sobre la denominación propuesta, dentro de los cuatro meses siguientes a su publicación en la *Crónica de la Organización Mundial de la Salud*, conforme a lo dispuesto en el artículo 3.

5. Toda persona interesada puede presentar una objeción formal contra la denominación propuesta, dentro de los cuatro meses siguientes a su publicación en la *Crónica de la Organización Mundial de la Salud*, conforme a lo dispuesto en el artículo 3.

A. Esta objeción deberá acompañarse de los siguientes datos:

- i) nombre de la persona que formula la objeción;
- ii) causas que motivan su interés por la denominación, y
- iii) causas que motivan su objeción a la denominación propuesta.

6. Cuando se haya presentado una objeción formal en la forma prevista en el artículo 5, la Organización Mundial de la Salud puede someter a nuevo estudio la denominación propuesta, o bien utilizar sus buenos oficios para lograr que se retire la objeción. Sin perjuicio de que la Organización Mundial de la Salud estudie una o varias denominaciones en sustitución de la primitiva, ninguna denominación podrá ser seleccionada por la Organización Mundial de la Salud como denominación común internacional recomendada en tanto que exista una objeción formal, presentada como previene el artículo 5, que no haya sido retirada.

7. Cuando no se haya formulado ninguna objeción en la forma prevista en el artículo 5, o cuando todas las objeciones presentadas hayan sido retiradas, el Director de la Organización Mundial de la Salud notificará, conforme a lo dispuesto en el párrafo A del artículo 3, que la denominación ha sido seleccionada por la Organización Mundial de la Salud como denominación común internacional recomendada.

8. Al comunicar a los Estados Miembros una denominación común internacional conforme a lo previsto en el artículo 7, el Director General de la Organización Mundial de la Salud:

A. solicitará que esta denominación sea reconocida como denominación común para la sustancia de que se trate, y

B. solicitará de los Estados Miembros la adopción de todas las medidas necesarias para impedir la adquisición de derechos de propiedad sobre la denominación, incluso la prohibición de registrarla como marca de fábrica o como nombre comercial.

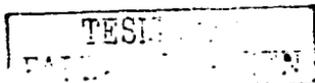
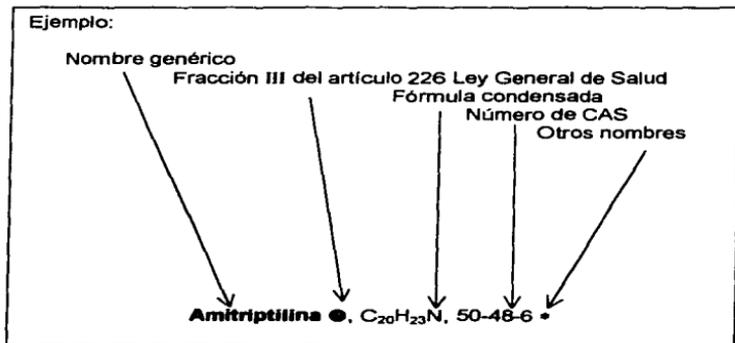
\* El texto corregido que aquí se reproduce fue adoptado por el Consejo Ejecutivo en la resolución EB15.R7 (Act. Of. Org. mund. Salud, 1955, 60, 3) y enmendado por el Consejo en la resolución EB43.R9 (Act. Of. Org. mund. Salud, 1969, 173, 10).

Ver en el anexo 1 el formato del formulario para solicitar la propuesta de denominaciones comunes internacionales (DCI o INN, por sus siglas en inglés).

Un factor de homogenización de los nombres comunes o genéricos se dio a través de las farmacopeas que en sus monografías establecieron denominaciones específicas para las sustancias químicas empleadas en las formulaciones.

En la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) la denominación genérica corresponde con la Denominación Común Internacional recomendada por la OMS. La lista incluye el nombre genérico y otros nombres con los que también es conocido; además incluye, fórmula condensada, número de CAS (Chemical Abstracts Service) y, en el caso de los medicamentos controlados, la fracción que lo contempla en el artículo 226 de la Ley General de Salud. En este caso para los medicamentos en la *fracción I* se marcan con "●", los de la *fracción II* con "●" para los de la *fracción III* "●". En el caso de Nombres Genéricos que pueden ser conocidos con otros nombres, se indican con un asterisco (\*). (10)

**Figura 3. Denominación genérica.**



## 2.2 MEDICAMENTO INNOVADOR

La definición de lo que son las diferentes clases de medicamentos y su propia existencia puede entenderse mejor observando la evolución que un medicamento tiene a lo largo del ciclo de vida del mismo.

La complejidad del descubrimiento de nuevos productos está aumentando, particularmente en los nuevos campos de los genomas y la biotecnología. El tiempo y costo de la investigación y el desarrollo farmacéutico son significativos y afectan el tamaño y la dinámica de la industria.

Las investigaciones han demostrado que actualmente se necesita un promedio de 12 años para llevar un medicamento desde el punto en que se solicita su patente hasta que es aprobado para su venta. La mayor parte de este tiempo se necesita para la evaluación clínica y de la inocuidad del producto, conjuntamente con su desarrollo técnico.

Está es una actividad costosa. En 1995, los gastos de Investigación y Desarrollo (IyD) de la industria mundial alcanzaron los 25, 000 millones de dólares y los estudios recientes demuestran que un medicamento nuevo cuesta entre \$360 y \$500 millones para su desarrollo y aprobación (11).

Incluso por cada 10 compuestos evaluados en etapas preclínicas, solamente uno sobrevive el proceso riguroso del desarrollo para surgir como satisfactorio para la comercialización subsiguiente, por parte de una compañía, y para la aprobación de las varias autoridades reglamentarias.

La investigación y el desarrollo farmacéuticos están sujetos a normas internacionales de Buenas Prácticas de Laboratorio y Buenas Prácticas Clínicas (BPL y BPC, respectivamente) y a reglamentaciones nacionales, así como a protocolos empresariales, normas científicas y éticas.

Pero antes de que se pueda comercializar un nuevo medicamento, deben realizarse extensas pruebas y se debe aprobar el producto como "inocuo y efectivo" para el uso propuesto. Las primeras pruebas se realizan en animales, si se determina que es seguro para realizar ensayos en humanos, se envía una solicitud de Investigación de Nuevos Medicamentos (Investigacional New Drug: IND) a la FDA para informar que se iniciarán estudios de eficacia e inocuidad en el hombre. La IND es, un documento que ofrece una descripción completa del nuevo medicamento, dónde y cómo se fabrica, información acerca de los controles y estándares de calidad, estabilidad, métodos analíticos, farmacología, toxicidad, documentación de su eficacia en animales y de los médicos que realizarán los estudios clínicos y protocolos completos de los estudios clínicos propuestos.

Los estudios clínicos de Fase I se llevan a cabo en voluntarios sanos, para establecer la inocuidad y farmacocinética del nuevo medicamento. La Fase II se relaciona primordialmente con la determinación de la seguridad y eficacia en pacientes que sufren la enfermedad para la cual se supone el medicamento es efectivo. También debe determinarse la dosis efectiva, la dosis máxima tolerada y la dosis respuesta (dosis

intermedias). Y la Fase III consiste en pruebas más extensas, para reforzar los datos de eficacia e incidencia de efectos colaterales a partir de un gran número de pacientes.

Después se envía una Solicitud de Nuevo Medicamento (New Drug Application: NDA) a la FDA, para obtener la aprobación. La NDA contiene la mayor parte de la información incluida en la IND, que ha sido revisada y actualizada, así como todos los resultados de los estudios clínicos que demuestran su eficacia e inocuidad. En la figura 2 se muestra los pasos más importantes que se necesitan para el desarrollo de un nuevo medicamento. (9)

Es importante mencionar que cuando una nueva entidad es descubierta, la primera medida que se toma es la obtención de su patente. Una vez desarrollado el medicamento correspondiente y obtenida la autorización de comercialización se obtiene el **Medicamento Innovador** o también llamado *Medicamento Pionero*, de esta forma un solo laboratorio puede producir y comercializar en exclusiva el producto (12), asignándole una marca registrada.

Por lo tanto, se puede definir a un **Medicamento innovador** como aquel que cuenta con la patente a nivel mundial, es decir, que ha sido aprobado como "nuevo medicamento" y ha cumplido con las pruebas de seguridad y eficacia bajo las condiciones prescritas, recomendadas o sugeridas para cierta indicación.

El medicamento innovador debe enfrentar una competencia de precios legítima de otros medicamentos y fabricantes de productos genéricos dentro de un ambiente de competencia impulsada por el mercado.

Los términos bajo los cuales se debe permitir o alentar esta competencia son debatidos, ya que es importante que exista una protección adecuada de la patente para el producto original, con inclusión de garantías que impidan que un imitador potencial obtenga la capacidad de violar el derecho de patente para desarrollar e introducir un producto competitivo inmediatamente después del vencimiento de la patente.

El desarrollo del *medicamento innovador* a un periodo apropiado de protección de la patente debe salvaguardarse para asegurar que se continúe disponiendo de fondos para invertir en las investigaciones y el desarrollo de nuevos medicamentos (13).

Las secciones comúnmente referidas a las provisiones de "exclusividad" no proporcionan un derecho exclusivo de venta de los medicamentos al que aplican. Antes limitaban solo la capacidad de un fabricante de un genérico al obtener la aprobación de un medicamento basado en la aceptación de un medicamento pionero. Para los medicamentos de uso en humanos, el estatuto incluye seis apartados de "exclusividad" autorizando:

- 1) 10 años de protección en el mercado para una nueva entidad química aprobada durante el periodo llamado de "ventana" (es un periodo de tiempo establecido),
- 2) 2 años de protección para la aprobación previamente de las entidades en el periodo de "ventana",
- 3) 5 años para una nueva entidad química aprobada después de el periodo de "ventana",

- 4) 3 años para las nuevas NDA's para aceptar previamente medicamentos cuando la NDA está soportado por nuevas investigaciones clínicas, patrocinados por el solicitante, es esencial para la aprobación,
- 5) 3 años para las NDA's cuando el suplemento es mantenido por nuevas investigaciones clínicas, llevado o patrocinado por el solicitante, es esencial para la aprobación,
- 6) 180 días de plazo cuando una solicitud previa de ANDA le han puesto una demanda u objeción a la patente del producto pionero (14)

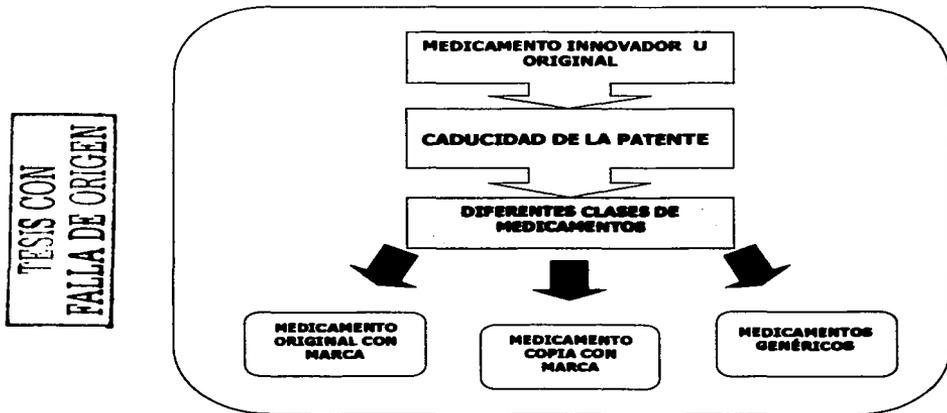
Actualmente, los nuevos productos farmacéuticos reducen la necesidad de cirugías y hospitalizaciones costosas al ayudar a la gente a vivir vidas más productivas, y contribuyen a los esfuerzos para controlar los costos de cuidado de la salud.

De esta manera es como podemos observar simultáneamente en el mercado tres tipos de productos diferentes conteniendo el mismo principio activo:

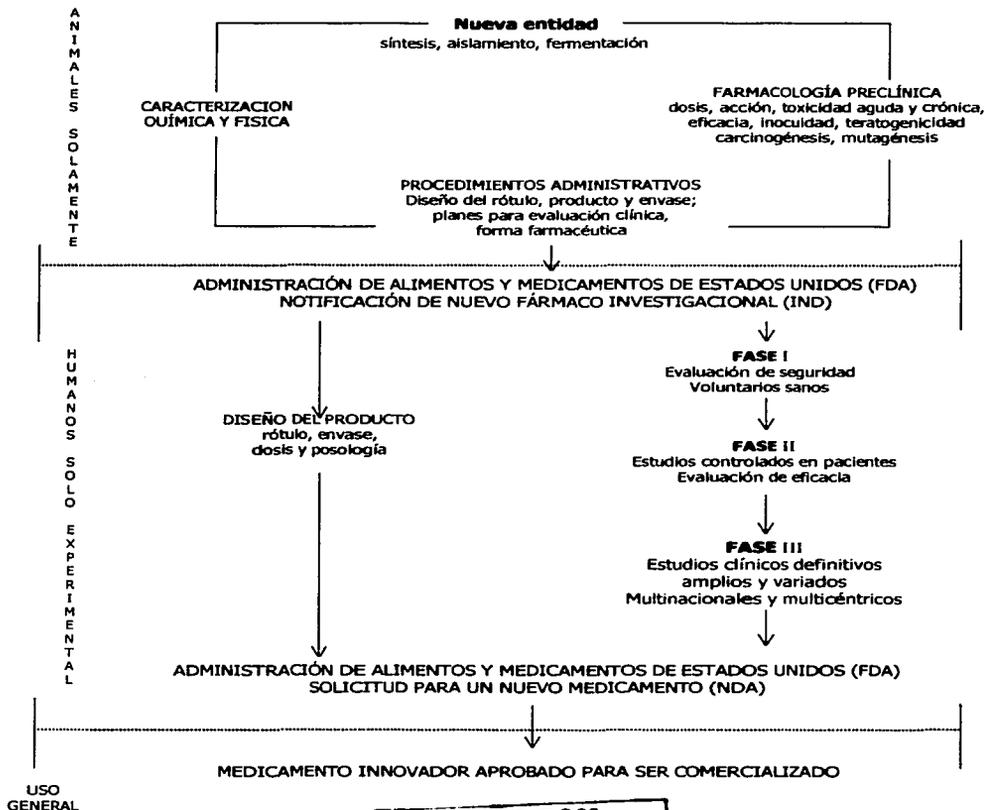
- El medicamento innovador u original
- Las copias con Marca Comercial
- Los medicamentos genéricos

Los cuales en estricto sentido deben comercializarse bajo la DCI del principio activo. (ver figura 4)

**Figura 4 Diferentes clases de medicamentos en el mercado**



**Figura 5. Desarrollo de un Nuevo Medicamento**



**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

### 2.3 MEDICAMENTO GENÉRICO

En consecuencia de los importantes avances científicos que supusieron el desarrollo de nuevas entidades químicas, la producción industrial de los nuevos medicamentos a los que dieron lugar y la posterior pérdida de los derechos de patente de aquellas, originó la aparición de los "Medicamentos Genéricos", como alternativa a los "Medicamentos con Marca" (12)

En los ochenta, este tipo de medicamentos comienzan a extenderse en Europa, especialmente en los países anglosajones y desde entonces no han dejado de desarrollarse, hasta alcanzar importantes participaciones de mercado en los países más desarrollados del mundo.

Una vez que la patente de un medicamento ha caducado, la industria acepta la competencia de fabricantes de productos genéricos de buena calidad, siempre que las autoridades no hayan introducido distorsiones en el proceso que ofrezca, a los imitadores una ventaja indebida e injusta sobre los medicamentos innovadores.

Transcurrido el periodo, legalmente establecido, de vigencia de los derechos de la patente, se puede producir el **Medicamento genérico**, es decir, cualquier laboratorio puede producir y comercializar un producto bioequivalente al original.

Los *Medicamentos Genéricos* son copias de productos existentes, que pueden venderse bajo un nombre privilegiado, es decir, con una marca que designa cada laboratorio que lo fabrica (con frecuencia llamados "**genéricos de marca**") o que pueden venderse usando la DCI (13).

En general los Medicamentos Genéricos presentan cuatro características importantes:

1. Tiene el mismo principio activo, la misma dosis, la misma forma farmacéutica y presenta las mismas garantías de calidad, seguridad y eficacia.
2. Su nombre es igual al del principio activo que contiene
3. Se comercializan al término de la patente del principio activo incluido en su composición
4. Su precio de mercado es notablemente inferior al de los medicamentos de *marca* que contienen el mismo principio activo, por que del precio se excluyen los gastos de información, distribución y promoción.

Los productos genéricos deben satisfacer las mismas normas de calidad que el producto original, pero el proceso de aprobación para un producto genérico mayormente tiende a demostrar que es terapéuticamente equivalente al producto innovador (pruebas de bioequivalencia).

## 2.4 MEDICAMENTO GENERICO INTERCAMBIABLE

El uso de medicamentos requiere gran responsabilidad debido a que si bien obtenemos grandes beneficios de éstos, el uso inadecuado y carente puede dar como resultado la aparición de efectos adversos que pueden agravar un padecimiento.

En México la regulación vigente, la Secretaría de Salud inició en 1998 un esfuerzo para armonizar el concepto de medicamentos genéricos con el resto del mundo a la vez de introducir la idea de intercambiabilidad.

Existen varias definiciones para los medicamentos genéricos intercambiables:

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 farmacopéicas o compendiales, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a los del producto innovador o producto de referencia, y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, y se identifica por las siglas GI.

Es el medicamento que por haber vencido la patente que le daba exclusividad para fabricarlo a un laboratorio, puede ser elaborado por diferentes compañías farmacéuticas, **y se le llama intercambiable, porque la sustancia activa que contiene es exactamente igual a la del medicamento original** en cuanto a potencia terapéutica y es idéntica en perfiles de disolución o biodisponibilidad.

Un Medicamento Genérico aprobado por la FDA, puede ser utilizado en sustitución con el de marca, pero la regulación no indica que todas las copias genéricas puedan ser intercambiables entre si.

Las ventajas que tienen los medicamentos genéricos intercambiables es obtener medicamentos con la misma calidad y efectos terapéuticos que los de marca comercial y con el beneficio de poder obtenerlos a un precio más económico.

La Secretaría de Salud afirma que "uno de los objetivos de las modificaciones a la Ley General de Salud es el establecimiento gradual y ordenado de un mercado de medicamentos genéricos que, cumpliendo con los requisitos de calidad, seguridad y eficacia, beneficien la salud y la economía de los sectores sociales de menores recursos".

No sobra recordar que los Medicamentos Genéricos Intercambiables (GI) son medicamentos que han demostrado con pruebas de intercambiabilidad (equivalencia química, pruebas de disolución, bioequivalencia y biodisponibilidad) ser idénticos al medicamento original y por tanto de absoluta seguridad para el médico que los prescribe y el paciente que los recibe.

Para prescribir un Medicamento Genérico Intercambiable (GI), el médico deberá anotar en la receta sólo el nombre genérico del medicamento, así como el resto de instrucciones al paciente. En la farmacia el paciente escogerá una de las opciones de compra de GI que se encuentren disponibles. Estos medicamentos están registrados ante la Secretaría de Salud y se encuentran enlistados en el Catálogo de Medicamentos

Genéricos Intercambiables. El Catálogo con el que inicia esta nueva opción de prescripción contiene 149 genéricos, es decir 149 sustancias activas, que vienen en 332 presentaciones y al ser presentados por 63 firmas farmacéuticas representan 701 opciones de compra.

Con el objetivo de facilitar la prescripción, el Consejo de Salubridad General ha considerado conveniente editar un Prontuario donde aparecen los medicamentos que actualmente se encuentran a la venta en la mayoría de las farmacias de la República Mexicana (15).

En el Prontuario se presentan un resumen de cada uno de los medicamentos genéricos con la descripción de sus principales propiedades farmacológicas: forma farmacéutica, indicaciones, vía de administración, dosis, generalidades de su acción farmacológica, efectos adversos, contraindicaciones y precauciones e interacciones con otros medicamentos, a continuación se presenta la siguiente tabla con el índice general:

**Tabla 2. INDICE GENERAL PRONTUARIO**

GRUPO	NOMBRE
1	Analgésia
2	Anestesia
3	Cardiología
4	Dermatología
5	Endocrinología
6	Enfermedades Infecciosas y parasitarias
7	Enfermedades Inmunoalérgicas
8	Gastroenterología
9	Gineco-obstetricia
10	Hematología
11	Intoxicaciones
12	Nefrología y urología
13	Neumología
14	Neurología
15	Nutriología
16	Oftalmología

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Continuación

Tabla 2. INDICE GENERAL PRONTUARIO

GRUPO	NOMBRE
17	Oncología
18	Otorrinolaringología
19	Planificación familiar
20	Psiquiatría
21	Reumatología
22	Soluciones electrolíticas y substitutos del plasma
23	Vacunas, toxoides, inmunoglobulinas, antitoxinas

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **3. ASEGURAMIENTO DE CALIDAD**

#### **3.1 ARMONIZACIÓN**

La posibilidad de tener acceso a los productos farmacéuticos (medicamentos y productos biológicos) se fundamenta en la necesidad de contar con políticas nacionales de medicamentos como parte de las políticas de salud. La reglamentación de los productos farmacéuticos y la armonización de las normas técnicas han surgido como un componente importante del debate en torno a la integración económica. Y el grado de adelanto en el área de la armonización de las normas técnicas varía de un país a otro.

Es importante mencionar que la armonización de la reglamentación farmacéutica es una manera de asegurar la calidad de los medicamentos en un mercado farmacéutico globalizado. De ahí que la armonización de los requisitos técnicos para el desarrollo y registro de productos farmacéuticos en los países presenta múltiples ventajas: al reducir los requisitos para el registro de medicamentos que se identifiquen como innecesarios y repetidos, sin perjuicio de aquellos que garantizan su inocuidad y eficacia; y permite el desarrollo de los productos a menor costo y que su comercialización se realice más rápidamente. Esto influye directamente en la calidad del producto, optimiza la calidad del mercado nacional y del mercado internacional; y agiliza la ampliación de los mercados internacionales.

En base a las necesidades de calidad en el área de la salud un grupo de países de distintas regiones están trabajando para armonizar la reglamentación farmacéutica. La Unión Europea (en ese entonces la CEE) fue una de las primeras regiones en tomar medidas positivas hacia la armonización a principios de la década de 1980, como parte del desarrollo de un solo mercado (19), estableciendo una estructura y un sistema para armonizar las leyes y los reglamentos de sus países miembros, a fin de proteger la salud pública y promover la libre circulación de los productos farmacéuticos dentro de las áreas europeas de comercio. Por su parte Estados Unidos y Japón formaron la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH).

En América Latina, existe la necesidad de promover la armonización con objeto de facilitar la disponibilidad de productos farmacéuticos inocuos, eficaces y de buena calidad y por ende el de proteger la salud pública. La OPS con la colaboración de la industria farmacéutica, ha celebrado conferencias relacionadas con la armonización de la reglamentación farmacéutica.

La actual situación de la armonización internacional de gran influencia para América Latina se observa con los tres movimientos más importantes:

□ **Armonización mundial: la Organización Mundial de la Salud y la Conferencia Internacional de Autoridades de Reglamentación Farmacéutica**

La OMS describe que una de las funciones de esta será "desarrollar, establecer y promover normas internacionales con respecto a productos alimenticios, biológicos, farmacéuticos y similares". En la formulación de dichas normas y estándares participan expertos tanto de países desarrollados como de países en vías de desarrollo.

La OMS convoca a la Conferencia Internacional de Autoridades de Reglamentación Farmacéutica (CIARF) cada dos años desde 1980 con objeto de promover la armonización, el intercambio de información y criterios para la búsqueda de solución de problemas comunes a todos los organismos que reglamentan los medicamentos y productos biológicos en el mundo.

□ **Armonización Europea**

La Unión Europea, que a la fecha cuenta con la participación de 15 países europeos y la de otros más como calidad de observadores, creó una estructura y un sistema para armonizar las leyes y los reglamentos de sus países miembros destinadas a promover la salud pública y la libre circulación de las preparaciones farmacéuticas dentro de las zonas europeas de comercio. El Reglamento del Consejo Europeo (CEE No. 2309/93, del 22 de julio de 1993) estableció la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) para que supervisara, coordinara y facilitara la armonización Europea de los requisitos farmacéuticos. La creación de la EMA fue el resultado del interés multinacional de la industria farmacéutica y del aumento en costos y tiempo dedicados a desarrollar nuevos fármacos. Esta agencia ofrece una alternativa centralizada para el registro de productos que las empresas farmacéuticas quieran comercializar en los países miembros de la Unión, mientras que, en aquellos casos en que se desea solo comercializar el producto en un país determinado, la empresa puede seleccionar la modalidad de registro sanitario en el país de particular interés.

□ **Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano.**

En 1990 se inició un proyecto singular con la cooperación de los organismos de reglamentación farmacéutica y la industria de investigación y desarrollo de tres regiones: Estados Unidos, Japón y la Unión Europea. Se estableció la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH). Su finalidad es velar por el desarrollo y registro más eficientes y económicos de productos farmacéuticos de buena calidad, inocuos y eficaces.

Estas actividades, según las atribuciones de 1990 de la ICH, " ... se persiguen en pro del consumidor y la salud pública para prevenir la repetición innecesaria de ensayos clínicos en seres humanos y reducir al mínimo el uso de pruebas en animales, sin detrimento de las obligaciones reglamentarias de inocuidad y eficacia".

Los representantes de la OMS, Canadá y la Asociación Europea de Libre Comercio (AELC) se convirtieron en "observadores" permanentes del Comité Directivo. También la OMS es observador de la ICH.

Reconociendo el uso y la adopción cada vez mayores de las más de 40 normas elaboradas en el primer decenio de actividades de armonización de la ICH, en marzo de 1999 el Comité Directivo de la Conferencia creó un subcomité encargado exclusivamente de la cooperación mundial.

□ **Actividades de Armonización en la Región de las Américas**

El desarrollo político y económico de América Latina ha dado lugar a un interés renovado en la integración económica regional. La reglamentación de los productos farmacéuticos y la armonización de las normas técnicas han surgido como un componente importante del debate sobre la integración económica.

El progreso en materia de armonización de las normas técnicas varía de una subregión a otra. De ahí la necesidad de fomentar la armonización de las Américas y, por ende, contribuir a mejorar la situación sanitaria de la Región facilitando el acceso a productos farmacéuticos inocuos, eficaces y de buena calidad. Además, tanto los organismos nacionales como la industria farmacéutica reconocen que la condición previa para que la Región participe en el mercado mundial consiste en cumplir con las normas internacionales de calidad de los productos farmacéuticos y contar con procesos de registro eficaces (concesión de licencias).

□ **Actividades de la OPS relacionadas con la armonización de la reglamentación farmacéutica en las Américas.**

La OPS ha convocado a dos conferencias relacionadas con la armonización de la reglamentación farmacéutica en el continente americano. Estas conferencias constituyeron un foro abierto, a las que asistieron representantes de organismos de reglamentación de medicamentos, de la industria farmacéutica, de grupos consumidores, académicos, representantes de asociaciones profesionales que facilitaron la comunicación y el intercambio de información sobre este tema de interés común.

A continuación figura un resumen de las conferencias y reuniones más importantes y sus resultados:

□ **Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos (FDA): Reunión de los Organismos de Reglamentación de las Américas** (Washington, D. C., 21 de noviembre de 1997)

La finalidad de la reunión era tratar otras estrategias de armonización con respecto a determinados temas científicos y técnicos en el continente americano (continuación de los debates de la reunión de la OPS) y considerar actividades viables a corto plazo en determinados temas científicos y técnicos que pudieran respaldar los esfuerzos encaminados a armonizar a largo plazo la reglamentación regional.

- **Grupo Regional de Trabajo sobre Bioequivalencia (BE)** (Caracas, Venezuela del 13 al 15 de enero de 1999)

En esta reunión participaron destacados expertos de diferentes países de la Región en el tema de bioequivalencia quienes analizaron la situación de este tema en las Américas frente a la necesidad de *incluir estudios de bioequivalencia como requisito para asegurar la intercambiabilidad de productos farmacéuticos* o su implementación por tipo de productos según la propuesta de la OMS en este sentido.

- **Grupo Regional de Trabajo sobre Buenas Prácticas Clínicas** (Buenos Aires, Argentina, mayo 1999)

El grupo de trabajo fue organizado conjuntamente con la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Representantes técnicos de varios países que analizaron las legislaciones vigentes para el desarrollo de las investigaciones clínicas en las Américas así como los temas de necesaria reglamentación. El grupo tomó como referencia la Guía producida en este tema por la ICH y, haciendo modificaciones de adaptación, realizaron sus recomendaciones a las que se les está dando amplia difusión.

- **Segunda Conferencia Panamericana sobre Armonización de la Reglamentación Farmacéutica** (Washington, D. C., del 2 al 5 de noviembre de 1999)

La Segunda Conferencia Panamericana sobre Armonización de la Reglamentación Farmacéutica se trataron temas como: la bioequivalencia, las prácticas clínicas adecuadas, las prácticas adecuadas de fabricación, los productos falsificados y la clasificación de tipos de sustancias farmacéuticas. Así, se recomendó trabajar más en estos temas y que se consideraran actividades de armonización, cuando fuese factible.

Entre las conclusiones de esta Conferencia se mencionan:

- La armonización se debe entender como la búsqueda del punto de confluencia en el marco de las normas reconocidas, teniendo en cuenta la existencia de diferentes realidades políticas, sanitarias y legislativas en los países de la Región.
- La misión de las conferencias es promover la armonización de la reglamentación (en todos los sentidos) de la *calidad*, la inocuidad y la eficacia de los productos farmacéuticos como aporte a la calidad de vida y la asistencia sanitaria de los ciudadanos de los países de las Américas.
- Se debe establecer la Red Panamericana para la Armonización de la reglamentación Farmacéutica y celebrar conferencias panamericanas bienales que proporcionen un foro abierto al que acudan las partes interesadas.
- Es preciso formar un comité directivo que fomente el progreso entre conferencias mediante la coordinación, promoción, facilitación y vigilancia de los procesos de armonización en las Américas.

- Los procesos de armonización deben abarcar no solo los aspectos de regulación en el registro de medicamentos sino también su comercialización y/o deben ser analizados desde el punto de vista de su impacto en mejorar el acceso a los medicamentos.
- **Primera Reunión del Comité Directivo de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica** (Puerto Rico, 2 y 3 de abril del 2000)

El objetivo principal de esta reunión fue elaborar un plan de trabajo de dos años según las recomendaciones de la Segunda Conferencia Panamericana sobre Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, que se presenta en el orden de prioridades identificadas por el Comité.

- **Medidas propuestas para mejorar los procesos de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica.**
  - La OPS, las subregiones y cada Estado Miembro harán todo lo posible por apoyar y garantizar el éxito de las actividades en materia de armonización farmacéutica de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica y las conferencias panamericanas bienales. Facilitar un foro abierto a las partes interesadas, como son los organismos de reglamentación, la industria y los representantes de los consumidores, para que debatan los adelantos logrados en materia de armonización, de esta manera se garantizará la adopción y la aplicación satisfactoria de los resultados armonizados.
  - Es indispensable que las autoridades correspondientes al nivel más alto en los países apoyen oficialmente la constitución de la Red Panamericana y su Comité Directivo para que la labor de éste último y de los grupos de trabajo esté avalada.
  - La OPS debe intensificar su apoyo a los países de la Región para el fortalecimiento de la capacidad de los organismos de reglamentación involucrados en el proceso de armonización, a fin de que participen, adopten y pongan en práctica las recomendaciones. En el caso de los países con infraestructuras reglamentarias menos desarrolladas, la OPS deberá promover la adopción de procedimientos que faciliten la reglamentación, la estructuración o reestructuración de las agencias o unidades responsables de la reglamentación, y las oportunidades de actualización de los recursos humanos involucrados. Todo ello debe llevarse a cabo a través del fortalecimiento de las capacidades nacionales y del intercambio y apoyo entre los mismos países.
  - Las autoridades sanitarias de las Américas deben contraer el compromiso de llevar adelante la aplicación de las normas científicas, desde el punto de vista reglamentario, para que estas se acerquen a las recomendaciones internacionales. Se deben establecer calendarios de trabajo que aceleren las metas regionales de armonización mediante iniciativas de cooperación en esta materia en los bloques subregionales, dentro del marco de los procesos de integración económica. Se promoverá la participación de la comunidad académica

y del sector privado con objeto de proporcionar infraestructura con los recursos humanos necesarios.

#### □ Presupuesto

Los procesos de armonización de la reglamentación farmacéutica presuponen la participación de los sectores público y privado. Del primero se destacan estructuras administrativas de los ministerios de salud, de comercio, de finanzas y, por el sector privado, la industria farmacéutica. Se destaca también la necesaria participación del sector educativo, organismos de protección al consumidor y, en general, representaciones de grupos de interés en el campo del medicamento. Esta participación de sectores de interés es liderada por el ministerio de salud, a través de la autoridad reguladora de medicamentos.

La renovación y adaptación de las legislaciones y reglamentos, el fortalecimiento de estructuras existentes en términos organizativos, administrativos y de financiamiento y la renovación y actualización de sus instalaciones como de su personal, forman parte de los compromisos de los gobiernos y el sector privado asumen en el avance de los procesos de armonización.

Las actividades en ese contexto han formado parte de los planes de trabajo del Programa Regional de Medicamentos para actividades de carácter regional. Para actividades nacionales el apoyo se presenta a través de proyectos de medicamentos que cuentan con recursos extrapresupuestarios y de programas nacionales de cooperación técnica. La proporción de los recursos varía según la magnitud de los proyectos pero se estiman de 25 a 30% del presupuesto en cada caso. Históricamente se destinan aproximadamente US \$ 50. 000 anuales de fondos regulares y extrapresupuestarios de la OPS a actividades de regulación de medicamentos.

Es preciso apoyar el financiamiento para la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, su Comité Directivo y sus grupos de trabajo técnico para que las actividades de armonización puedan progresar. El financiamiento podría provenir de los gobiernos, la industria farmacéutica. El presupuesto necesario para implementar el plan de trabajo propuesto por el Comité Directivo para el bienio 2000 – 2001 se presenta en el cuadro 2. Para cumplir con este plan de trabajo se requiere un estimado de \$ 430. 000 de fondos extrapresupuestarios (6).

La OMS ha participado desde su establecimiento en desarrollar normas internacionales, así como la armonización y otros temas reglamentarios, especialmente los que afectan a los países en desarrollo, se examinan durante las Conferencias Internacionales de las Autoridades Reglamentarias de Fármacos (ICDRA) de la OMS, que se celebran bianualmente.

Hay muchos otros ejemplos de la tendencia hacia una cooperación más estrecha entre las agencias reglamentarias. La Asociación Europea de Libre Comercio (EFTA) estableció la *Convención para el Reconocimiento Mutuo de Inspecciones* y posteriormente desarrolló un código de Buenas Prácticas de Fabricación. La Convención actualmente tiene un alcance más amplio y se conoce como la *Convención de Inspección Farmacéutica* (PIC). También la EFTA administra el *Informe de Evaluación Farmacéutica*

(PER) bajo el cual numerosos países han acordado intercambiar informes de evaluación después de que el producto haya sido aprobado para la venta.

La Industria Farmacéutica reconoce la necesidad de una evaluación competente e independiente para asegurar que todos los productos sean inocuos y eficaces para el propósito intentado y que se sometan a seguridad cualitativa adecuada antes de que reciban autorización mercadotécnica.

Por lo tanto, cuando una patente caduca y las versiones genéricas de productos innovadores entran al mercado, se aplican consideraciones reglamentarias similares para asegurar la calidad e inocuidad, así como la eficacia, a través de estudios apropiados de bioequivalencia o equivalencia terapéutica.

Por consiguiente la necesidad de controlar reglamentariamente a los medicamentos se extiende a través del espectro completo de los medicamentos, desde los productos nuevos e innovadores a las versiones genéricas de productos establecidos. Tal reglamentación debe ser equitativa y aplicarse a medicamentos de todos los orígenes, ya sea que se fabriquen nacionalmente o se importen y sea que se obtengan para el sector privado o el público.

### 3.2 CALIDAD

El aseguramiento de la calidad dentro de la Industria Farmacéutica es un concepto amplio que comprende desde la investigación y el desarrollo hasta la fabricación, control de calidad, almacenamiento y distribución e incluso la información ofrecida a los profesionales que recetan el producto y a los pacientes.

Todos los elementos del aseguramiento de la calidad son igualmente imprescindibles: una debilidad o error en cualquier parte del sistema o de los procedimientos puede causar que se introduzca al mercado un producto defectuoso con consecuencias potencialmente graves o hasta fatales.

El elemento tal vez más conocido del aseguramiento de calidad está representado por las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM o GMP's por sus siglas en inglés), pero hay muchos otros códigos en práctica, impuestos a través de controles reglamentarios y/o normas propias de la industria. Estos incluyen códigos de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL o GLP's, por sus siglas en inglés) para las pruebas no clínicas de los fármacos, Buenas Prácticas Clínicas (BPC o GPC's, por sus siglas en inglés) para la conducción de estudios clínicos y el código de Prácticas de Mercadotecnia Farmacéutica de la IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations).

El aseguramiento de calidad por tanto incorpora las BPM's e incluso se ve involucrado en el diseño del producto y desarrollo. Un sistema de aseguramiento apropiado debe asegurar:

- a) Productos farmacéuticos sean designados y desarrollados tomando en cuenta las BPM's y otros códigos asociados tal como de las BPL's y las BPC's;
- b) Las operaciones de producción y control sean claramente especificadas en una forma escrita;
- c) Existen los convenios realizados para la fabricación, provisión y uso correcto de las materias primas, así como de empaque;
- d) Todos los controles necesarios en las materias primas, productos intermediarios y productos a granel y otros controles en proceso, calibraciones y validaciones se cumplan;
- e) El producto terminado sea correctamente procesado y verificado, de acuerdo a lo establecido en los procedimientos;
- f) Los productos farmacéuticos no sean vendidos o suministrados antes de ser autorizados y que cuenten con el certificado de cada lote de producción, que ha sido fabricado y controlado de acuerdo con los requisitos de venta, autorización y cualquier otras regulaciones relevantes para la producción, control y liberación de los productos farmacéuticos;
- g) Exista un convenio para asegurar, que los productos farmacéuticos sean almacenados por el fabricante, distribuidor, y manipulados, subsiguientemente así su calidad es mantenida durante su tiempo de vida media;
- h) Exista procedimiento de auto-inspección y la examinación de la calidad que regularmente evalúa la efectividad y aplicabilidad del sistema de aseguramiento de calidad.

El fabricante debe asumir la responsabilidad de la calidad de los productos farmacéuticos al asegurar que son idóneos para su uso, y que cumplen completamente con los requisitos de autorización de venta, así como no poner en riesgo al paciente. El logro de la calidad es el objetivo primordial, incorporando las BPM's y un control de calidad.

Las reglas de las BPM's son principalmente dirigidas a disminuir el riesgo inherente que pueda producir el medicamento, aunque éstas no se puedan prevenir completamente a través de las pruebas del producto final. Bajo las BPM's:

- i. Todos los procesos de manufactura son claramente definidos, sistemáticamente revisados y mostrados para ser capaces de una fabricación consistente de productos farmacéuticos de calidad que cumplan con sus especificaciones;
- ii. Los pasos críticos del proceso de fabricación y cualquier cambio significativo al proceso son validados;
- iii. Todo lo necesario es provisto, incluyendo:
  - Personal apropiadamente calificado y adiestrado
  - Premisas y espacio adecuado
  - Equipo y servicios apropiados
  - Materiales correctos, contenedores y etiquetas
  - Procedimientos e instrucciones aprobados
  - Almacenamiento y transporte adecuados y,
  - Personal, laboratorios y equipo adecuados, para los controles en proceso.

La calidad de un producto es incorporada en el mismo por la aplicación estricta de los principios de seguridad cualitativa durante todo su desarrollo y producción. No puede hacerse una evaluación de calidad simplemente sometiendo al producto terminado a pruebas de laboratorio de control de simple.

Desarrollos importantes se han realizado con respecto a las BPM's y documentos importantes nacional e internacionalmente incluyendo nuevas revisiones que han aparecido, de:

- Guía para las Buenas Prácticas de Manufactura 1983. Londres, ("Guía Naranja" - "Orange Guide"). [Reemplazada por la guía EEC en 1992]
- ASEAN. Guías de Buenas Prácticas de Manufactura, 2ª Edición. Asociación de las Naciones Asiáticas del Sureste, 1998.
- Guía para las Buenas Prácticas de Manufactura para productos farmacéuticos. Convención para el Reconocimiento Mutuo de Inspección con respecto de la Manufactura de Productos Farmacéuticos (PIC) 1992.
- Buenas Prácticas de Manufactura para productos medicinales en la Comunidad Europea. Comisión de las Comunidades Europeas, 1992.

Otro importante desarrollo en la industria son las guías de la Organización Internacional para la Estandarización (ISO), específicamente las ISO 9000 a la ISO9004, estándares para los sistemas de calidad. Es importante reconocer que estos principios de calidad pueden aplicarse a cualquier sistema. Hasta hace poco era común creer que los estándares de calidad existentes como el ISO 9000 (International Organization for Standards, equivalente al BS5750 en Reino Unido) eran inapropiados.

La definición de la OMS para las BPM destaca que la calidad debe formar parte del proceso de producción:

Las Buenas Prácticas de Manufactura son la parte de la seguridad cualitativa, que asegura que los productos se fabriquen uniformemente y se controlen de acuerdo con normas apropiadas de calidad para su uso intentado y como lo exige la autorización mercadotécnica.

Las normas de BPM revisadas por la OMS, ofrecen normas mínimas a las cuales deben adherirse todos los fabricantes de productos farmacéuticos. Los laboratorios transnacionales normalmente funcionan bajo normas más exigentes de BPM impuestas por las agencias reglamentarias en la Unión Europea y la FDA, así como sus propias normas internas.

El Control de Calidad es la parte de las BPM que se ocupa de tomar muestras, desarrollar especificaciones, procedimientos de aprobación, efectuar pruebas y verificar que los materiales y productos no se aprueben para el uso o venta hasta que su calidad sea satisfactoria.

La razón de insistir en normas uniformemente altas de seguridad cualitativa en la producción y distribución de medicamentos es que la calidad se encuentra relacionada con la inocuidad y la eficacia del producto, así como, con la salud y seguridad de los pacientes individuales y del público en general.

Cuando los controles de producción inadecuados dan como resultado productos de baja potencia o la formulación errónea causa una biodisponibilidad insuficiente, la recuperación del paciente individual obviamente será afectada.

Los controles deficientes en la fabricación también pueden dar lugar a productos con demasiado principio activo, con el principio activo equivocado o compuestos que carecen de uniformidad en la posología dentro del lote o de un lote a otro. Todos estos factores pueden afectar adversamente la manera en que el paciente reaccione al producto.

Otro peligro importante es la contaminación cruzada entre productos fabricados en plantas donde no se tiene en cuenta los principios básicos de las BPM. La contaminación con otros fármacos puede causar alergias graves.

La calidad cuesta dinero y el esfuerzo por hallar fuentes más baratas de productos farmacéuticos puede conducir a bajar los estándares de calidad. Pero el "costo" de no aplicar el aseguramiento de la calidad durante todo el proceso de desarrollo y manufactura de un producto farmacéutico puede, sin embargo, ser mucho más alto en cuanto a inocuidad para el paciente, tiempos prolongados de recuperación, consecuencias para la salud pública, desperdicio de lotes arruinados, etc. (20)

La OMS ha propuesto una base reglamentaria para establecer el intercambio clínico de productos de múltiples orígenes. El objetivo de esta norma no sólo consiste en ofrecer una guía técnica a las autoridades nacionales reglamentarias de fármacos y a los fabricantes sobre cómo puede ofrecerse tal seguridad, sino también crear una conciencia de que, en algunos casos, el fallo en asegurar un intercambio puede perjudicar la salud y la seguridad de los pacientes.

El documento propuesto por parte de la OMS es, esencialmente técnico pero también tiene implicaciones políticas. Contiene el mensaje de que la formulación y manufactura de productos farmacéuticos y la seguridad de su calidad y rendimiento, son operaciones que invocan la necesidad de disciplina, integridad y competencia técnica. También demandan una inversión financiera sustancial poniendo, por ende, en duda el concepto de que la obtención de genéricos y su prescripción ofrecen, de hecho, un enfoque seguro para contener los costos.

Los productos innovadores originales tienen que satisfacer una serie de requisitos exigentes de inocuidad y eficacia, que normalmente no se imponen en las copias genéricas. Los productos genéricos deberían satisfacer las mismas normas de calidad que el producto original, pero el proceso de aprobación para un producto genérico mayormente comprende demostrar que es terapéuticamente equivalente al producto original (13).

Los productos genéricos que no se fabriquen de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura, especialmente los de las compañías pequeñas en países en desarrollo y de industrialización reciente, que escapan al control reglamentario adecuado, pueden representar riesgos para la salud pública.

### El concepto básico de calidad

Es universalmente admitido que el concepto de calidad de un medicamento incluye dos características básicas: eficacia y seguridad. Mientras que la eficacia se define como la capacidad de un medicamento para obtener la acción terapéutica buscada en tiempo y forma, se entiende que un medicamento es seguro en tanto los riesgos que tiene para el paciente resultan aceptables en términos de un análisis de riesgo-beneficio. En general puede entenderse que un medicamento es de buena calidad cuando satisface una cierta necesidad médica, no en forma ideal o excelsa sino en forma adecuada.

Aunque la eficacia siempre fue un objetivo perseguido por la investigación farmacéutica, la seguridad aparece con inusitada fuerza en el escenario farmacéutico en tiempos relativamente recientes.

La calidad también se puede definir como:

1. Un estándar de excelencia
2. Tener o mostrar excelencia
3. Superioridad en la realización
4. Adaptabilidad para la obtención de resultados
5. Apego a los estándares

Los estándares son los procedimientos predeterminados que indican como se debe conducir un ensayo, una actividad, etc., de principio a fin; esto incluye los procedimientos estándares de operación y requerimientos de las BPM, BPL, BPC, que han sido desarrollados por diversas autoridades regulatorias y organismos a nivel mundial (21).

El manejo de la calidad requiere el uso de sistemas que permitan la generación de productos de calidad. Al establecer un sistema de manejo de calidad para su utilización, existen diversos elementos básicos que son esenciales:

1. La importancia y necesidad de calidad debe establecerse claramente y el rumbo para alcanzar la calidad debe ser dirigido.
2. Los estándares requeridos, deben ser entendidos claramente y seguidos.
3. El sistema debe ser capaz de prevenir errores, al igual que detectarlos y corregirlos, siempre haciendo énfasis en la prevención.
4. Debe existir valuación independiente de cumplimiento para que la calidad sea asegurada, comparada y las tendencias identificadas.
5. El sistema debe ser flexible y capaz de cambiarse para que los diversos requerimientos regulatorios y mejoras se puedan incorporar dentro del sistema.
6. Las responsabilidades individuales de calidad deben ser claras para todos.

La calidad del producto se define actualmente por las especificaciones técnicas que se basan esencialmente en los requerimientos de agencias regulatorias y de los compendios. Habrá una tendencia al estrechar estas especificaciones conforme se introduzcan mejoras en la tecnología analítica y de proceso, para adaptar la armonización internacional. La industria debe dirigir sus esfuerzos y proporcionar recursos para jugar un papel dinámico y proactivo en la definición de estándares futuros de calidad: esto incluirá la propuesta e implementación de cambios que pueden agregar valor en términos de seguridad o eficacia (22).

Los beneficios económicos de asegurar la calidad desde el comienzo de la producción se han aprendido en base a la experiencia. El conocimiento práctico adquirido por las organizaciones internacionales en el aseguramiento de la calidad de medicamentos genéricos debe ser compartido con las autoridades sanitarias de los países en vías de desarrollo. En las invitaciones a las licitaciones requeridas por los grandes *sponsors* tales como el Banco Mundial, la Unión Europea, y la Agencia Internacional de E. U. A para el desarrollo, se deben combinar criterios de calidad con bajos precios. Además la adquisición de medicamentos debería estar centralizada a nivel nacional para reforzar así la responsabilidad de los gobiernos en dar prioridad a la compra, control de calidad, gestión de existencias y distribución de medicamentos.

### 3.3 BIOEQUIVALENCIA

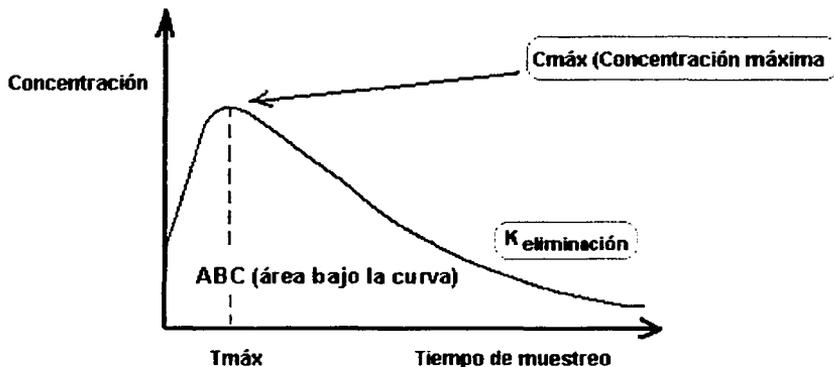
La administración de un fármaco a un organismo vivo, conlleva una serie de procesos que son responsables de la aparición del efecto farmacológico. Estos procesos son la absorción, la distribución y la eliminación de los fármacos. En la época actual en la que es frecuente encontrar que existen varias compañías farmacéuticas que fabrican medicamentos que contienen el mismo principio activo, a la misma dosis, es indispensable evaluar si esas formulaciones son bioequivalentes (que tienen una biodisponibilidad igual), es decir, si se absorben a la misma velocidad y cantidad, de tal modo que produzcan efectos farmacológicos iguales. Así también, el aumento de la cantidad de productos similares de fuentes múltiples ha hecho que la gente que interviene en la prestación de servicios asistenciales deba elegir un producto entre varios que al parecer son equivalentes.

La definición de bioequivalencia de la OMS establece la diferencia entre un producto de marca y un posible sustituto. Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes cuando sus biodisponibilidades, después de la administración en la misma dosis, son semejantes en tal grado que puede esperarse que sus efectos sean esencialmente los mismos. (OMS 1996) -Este concepto es vital al momento de considerar la calidad/ efectividad de las copias y de los productos genéricos.

El objetivo de los estudios de bioequivalencia es asegurar la equivalencia terapéutica de los productos genéricos a las autoridades correspondientes. En los estudios de bioequivalencia, la biodisponibilidad debe compararse entre el producto innovador y el genérico. Además las pruebas de bioequivalencia representan una solución alternativa para las pruebas clínicas de eficacia (9).

Para determinar si dos productos son bioequivalentes, es decir, que tengan la misma biodisponibilidad, es fundamental evaluar tanto la velocidad como la cantidad de fármaco absorbido. Existen algunos parámetros farmacocinéticos que permiten estimarlos; para el caso en que se compara la biodisponibilidad de dos marcas comerciales que contienen un mismo producto, es indispensable que la comparación se realice en base a parámetros obtenidos directamente de las curvas de concentración contra tiempo. Los parámetros importantes de biodisponibilidad que se pueden calcular son la *Concentración Máxima* ( $C_{m\acute{a}x}$ ), el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima ( $t_{m\acute{a}x}$ ) y el área bajo la curva de las concentraciones del fármaco en función del tiempo (ABC) del compuesto en el fluido biológico (plasma, suero, sangre) que se utilice. En la figura 6 se muestra un curso temporal de las concentraciones sanguíneas de un fármaco después de su administración oral y la representación gráfica de los parámetros farmacocinéticos antes mencionados.

**Figura 6: Curva concentración plasmática-tiempo, utilizada para medir la biodisponibilidad de un fármaco. En la ordenada se representan los niveles plasmáticos del fármaco, a los distintos tiempos que, tras su administración oral en una sola dosis, se indican en la abscisa.**



✓ Razones para la conducción de estudios de bioequivalencia

1. La nueva formulación de un medicamento que se ha escogido para reemplazar una vieja formulación.
2. Una nueva dosificación que reemplaza a la anterior o se expande la línea de productos.
3. Existen nuevas características físicas del medicamento.
4. Una provisión anterior del medicamento se comparará con una más reciente para determinar los efectos del tiempo y de los cambios naturales en la composición íntegra.
5. Dos lotes de un ingrediente activo se comparan cuando se muestra que existen diferencias entre ellos.
6. Un nuevo método de fabricación se utiliza para preparar el medicamento, o un nuevo fabricante está preparando el medicamento y surge un argumento de biodisponibilidad.
7. Un nuevo fabricante que desea comparar el nuevo medicamento con un estándar.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGINALIDAD**

Ante todo, hay que tener en cuenta que existen varios factores que pueden afectar la bioequivalencia de los medicamentos. En efecto, la investigación farmacológica establece que dos medicamentos pueden tener la misma sustancia activa, con la misma valoración y pureza, y sin embargo no ser igualmente efectivos o seguros, es decir, no ser de la misma calidad (21).

Como se mencionó antes la *Biodisponibilidad* es un término absoluto que implica la medición de la velocidad verdadera y de la cantidad total (extensión) del fármaco que llega a la circulación general a partir de una forma farmacéutica administrada (9).

Hay dos tipos de biodisponibilidad, la *absoluta*, si comparamos la forma farmacéutica dada versus una administración intravenosa y la *relativa* si la comparamos versus otra administración (por ejemplo, una solución oral del principio activo).

Un ensayo clínico cuyo objetivo sea la comparación de la biodisponibilidad de dos formulaciones farmacéuticas de un mismo principio activo, se denomina estudio de bioequivalencia. Si se concluye que las dos formulaciones son bioequivalentes, asumimos que producirán el mismo efecto terapéutico, aunque, si no se han comparado farmacodinámicamente, no podemos decir con propiedad que sean terapéuticamente equivalentes. Por otra parte, dos medicamentos se consideran «equivalentes farmacéuticos» si contienen cantidades idénticas del mismo principio activo, y «alternativas farmacéuticas» si cada uno de los medicamentos posee en su composición un principio activo idéntico al del otro, aunque no contenga la misma cantidad y formulación (por ejemplo, una sal o un éster). La equivalencia farmacéutica no implica necesariamente bioequivalencia, ya que las diferencias en excipientes o en el proceso de fabricación pueden dar lugar a diferencias en la disolución o en la biodisponibilidad de dos formulaciones orales. Se considera que dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son equivalentes o alternativas farmacéuticas y si, después de administrar las mismas dosis (molares), sus biodisponibilidades (en velocidad y extensión) son similares de forma que sus efectos en cuanto a eficacia y seguridad sean esencialmente los mismos.

Las pruebas de biodisponibilidad de los medicamentos en humanos proporciona el más confiable método disponible para determinar la bioequivalencia. Al evaluar la biodisponibilidad de una forma farmacéutica, esto es obligatorio al comparar los niveles de fármaco en la sangre y/o la excreción urinaria siguiendo la administración del medicamento bajo prueba con el seguimiento del medicamento estándar o de referencia.

Los niveles de fármaco en sangre y/o la excreción urinaria pueden medirse siguiendo:

- a) la administración de una sola dosis del medicamento
- b) durante un intervalo de dosis múltiples del medicamento, o
- c) después de la primera dosis y durante un intervalo de dosis en el estado estacionario después de una dosis múltiple

## Estudios de bioequivalencia de dos medicamentos

Otro término de bioequivalencia se refiere a la velocidad y proporción en que el mismo principio activo de dos medicamentos «iguales» alcanza la circulación sistémica. Por ello, la bioequivalencia se cuantifica mediante la determinación de los niveles plasmáticos del fármaco contenido en los dos medicamentos (biodisponibilidad). El estudio suele ser un diseño bastante definido (cruzado, aleatorizado) y que se realizan en individuos sanos, tratando de esta forma de minimizar o controlar factores de influencia sobre la biodisponibilidad distintos a los derivados de las formulaciones, para así poder compararlas y consiste en la administración de una sola dosis de cada formulación a un grupo de voluntarios sanos; el número de sujetos incluidos en un estudio depende de algunas características propias de cada fármaco, y a su vez se intenta mantener un equilibrio entre un número suficientemente elevado para permitir la comparación y un número suficientemente reducido que evite la inclusión de más sujetos de los necesarios en un estudio sin finalidad terapéutica, a veces, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas del principio activo, se requieren múltiples dosis o estudios en el estado estacionario.

En la actualidad se acepta que un correcto estudio de bioequivalencia debe incluir entre 12 y 30 voluntarios sanos. Sin embargo, el número preciso de voluntarios necesarios en cada estudio dependerá de la variabilidad intra e interindividual que cabe esperar de cada fármaco, y de la precisión estadística exigida por las indicaciones clínicas del fármaco. Si existiera un riesgo inaceptable para los voluntarios sanos, como ocurre con los fármacos antineoplásicos, el estudio de bioequivalencia debe hacerse en pacientes que lleven una terapia con éstos medicamentos.

Generalmente se seleccionan hasta 30 individuos entre 18 y 55 años de edad, de peso normal, a los que se administra el medicamento genérico o la marca de referencia, en ayunas, separados por un periodo de lavado de más de 3 vidas medias. En las recomendaciones actuales de la Unión Europea se establece un mínimo de 12 individuos, aunque generalmente suele ser un número muy superior. A continuación se toman muestras seriadas de sangre para construir una curva tiempo-concentración plasmática del principio activo. El objetivo es conocer hasta qué punto se solapan las curvas del genérico y del medicamento de referencia con el que se compara. Los parámetros más importantes a considerar, como se mencionó antes, son el área bajo la curva (ABC), que indica el grado de absorción, la concentración máxima (Cmax), que depende de la velocidad y del grado de absorción, y el tiempo requerido para alcanzar Cmax (Tmax) que depende de la rapidez de la absorción (figuras 6 y 7). Se acepta en general que los parámetros de biodisponibilidad del genérico no deben diferir del producto de marca en más de un 20%.

Tratándose de un genérico, el principio activo administrado a los voluntarios es bien conocido y ha sido ampliamente utilizado. A pesar de ello, los estudios de bioequivalencia requieren para su comienzo la autorización del Comité Ético del Centro donde se va a realizar el estudio y la aprobación del Ministerio de Sanidad de cada país. Además los voluntarios deben dar su consentimiento por escrito, después de haber sido informados de las características del estudio.

### ¿Qué fármacos requieren estudios de bioequivalencia?

La variabilidad de hasta un 20% entre medicamentos genéricos y los de marca de referencia carece de relevancia clínico-terapéutica para medicamentos cuyos principios activos poseen una amplia ventana terapéutica, por ejemplo, muchos antibióticos, antiácidos, algunos antihistamínicos H<sub>1</sub>, vitaminas y algunos analgésicos. Las dosis de estos fármacos suelen ser elevadas, por lo que las posibles diferencias de absorción enteral no es esperable que ocasionen cambios relevantes en su eficacia terapéutica o tóxica. Sin embargo, en el caso de otros fármacos que poseen un margen terapéutico reducido, o que sufren un metabolismo presistémico importante, o que necesitan un ajuste de dosis frecuente, la demostración rigurosa de que existe bioequivalencia entre el preparado de referencia y el genérico reviste la máxima importancia clínica. Tal ocurre con algunos fármacos de las áreas cardiovascular, de los sistemas nervioso y endocrino, y también con algunos bronco-dilatadores, diuréticos y anticoagulantes orales (Ver Tabla 3).

Cuando existen dificultades para medir las concentraciones en sangre u orina de un fármaco, o cuando la concentración sérica no es un buen indicador de eficacia, como ocurre con las formulaciones tópicas, se requieren estudios farmacodinámicos en voluntarios sanos o en pacientes, a fin de establecer la bioequivalencia de dos formulaciones farmacéuticas. Los fármacos que se administran ya disueltos, o los que se administran por vía parenteral (excepto las formas intramusculares «depot») no requieren, en general, estudios de bioequivalencia.

**Tabla 3. Fármacos que requieren un estudio de bioequivalencia exhaustivo:**

<b>Fármacos cardiovasculares</b>	<b>Psicofármacos</b>
<i>Dinitrato de isosorbide</i>	<i>Amitriptilina</i>
<i>Digoxina</i>	<i>Clomipramina</i>
<i>Diltiazem</i>	<i>Clorpromazina</i>
<i>Nifedipino</i>	<i>Litio</i>
<i>Propranolol</i>	<i>Nortriptilina</i>
<i>Verapamilo</i>	<i>Tioridazina</i>
<b>Anticonvulsivantes</b>	<b>Minidosis de contraceptivos</b>
<i>Carbamacepina</i>	<i>Etinilestradiol (35 µg)/etinodiol (1 mg)</i>
<i>Fenitoina</i>	<i>Etinilestradiol (35 µg)/noretisterona (1 mg)</i>
<i>Primidona</i>	<i>Etinilestradiol (30 µg)/noretisterona (1,5 mg)</i>
<b>Broncodilatadores</b>	<b>Diuréticos</b>
<i>Aminofilina</i>	<i>Clortalidona</i>
<i>Teofilina</i>	<i>Furosemida</i>
<b>Anticoagulantes orales</b>	<b>Inmunosupresores</b>
<i>Warfarina</i>	<i>Ciclosporina</i>

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

La demostración de los requisitos de biodisponibilidad *in vivo* fueron excluidos para los siguientes productos:

- a) Preparaciones para uso intravenoso.
- b) Preparaciones tópicas usadas para efectos terapéuticos.
- c) Formas de dosificación orales no usadas para la absorción sistémica, ejemplo: antiácidos.
- d) Productos administrados por inhalación como un gas o vapor.

Cuando las modificaciones farmacéuticas realizadas se refieren sólo a la cantidad de fármaco en el producto y (37):

- a) La farmacocinética es lineal.
- b) La composición cualitativa es idéntica.
- c) Existen estudios de biodisponibilidad con el producto original.
- d) Los resultados de las pruebas de disolución *in vitro* son idénticos a los del producto original, bajo condiciones de prueba adecuadas.
- e) Los cambios en excipientes o en el proceso de manufactura del producto son irrelevantes para la biodisponibilidad del fármaco; no varía la proporción de la sustancia activa en la fórmula y su disolución es comparable.

Soluciones orales, elixires, jarabes, tinturas u otras formas solubles similares que contienen un ingrediente activo aprobado previamente y no tenga ingredientes inactivos adicionales que afecten significativamente las absorción del fármaco.

### **Formulaciones de liberación controlada**

Todos los fármacos de liberación controlada requieren estudios de bioequivalencia mucho más completos y complejos. Considerando que el uso de estas formulaciones es cada vez más frecuente, dada su cómoda administración en una sola dosis/ día, estos fármacos requieren, en general, estudios de múltiples dosis al fin de alcanzar el estado de equilibrio.

A la vista de estas consideraciones cabe preguntarse si existe campo para los genéricos. La respuesta es afirmativa cuando los genéricos están respaldados por estudios de bioequivalencia irreprochables, que aseguren su calidad, realizados por expertos con probada experiencia y rigor científico, y siempre que el 20% de la variabilidad permitida entre dos productos, no afecte negativamente el control de la enfermedad (ver referencia 1, en anexo 4).

Por esta razón, resulta fácil comprender que si tras la administración de dos formulaciones con un mismo principio activo y dosis se obtienen concentraciones iguales en sangre, los efectos terapéuticos serán también los mismos. Por lo tanto, la bioequivalencia terapéutica se evalúa a través del estudio comparativo de las concentraciones alcanzadas tras la administración tanto del genérico como del producto de marca de referencia o innovador, o lo que es lo mismo, a través del estudio de la biodisponibilidad de ambos productos.

Dicha absorción depende de varios factores (el propio principio activo, los excipientes, el proceso de fabricación) y por ello, en el desarrollo de una especialidad farmacéutica genérica, a pesar de que se trata del mismo principio activo, la misma dosis y la misma forma farmacéutica, dichos factores pueden determinar una biodisponibilidad distinta a la del producto de referencia. La consecuencia inmediata sería que la sustitución del producto de referencia (de marca) por el genérico podría alterar la eficacia y/o seguridad del fármaco. El primer supuesto es especialmente importante en el caso de ciertos fármacos con elevada variabilidad farmacocinética, por ejemplo, causada al sufrir un metabolismo de primer paso hepático. Por otra parte, distintas formulaciones farmacéuticas pueden poseer una biodisponibilidad diferente. Otras fuentes de variabilidad en estos parámetros pueden ser la presencia de medicación concomitante, el horario y la forma de administración del medicamento y la propia idiosincrasia del paciente que lo recibe (edad, enfermedades, genotipo, función hepática, dieta, grado de cumplimiento y quizá, sexo o raza) (25).

En general, los métodos utilizados para la determinación de bioequivalencia pueden clasificarse en las siguientes cinco categorías:

1. Ensayos *in vivo* en seres humanos
2. Ensayos *in vivo* en animales de laboratorio que se hayan correlacionado con datos *in vivo* en seres humanos
3. Ensayos *in vivo* en animales de laboratorio que no se han correlacionado con datos *in vivo* en seres humanos
4. Procedimiento *in vitro* (ensayo de disolución, etc.) que se haya correlacionado con datos de biodisponibilidad en seres humanos
5. Procedimiento o ensayo *in vitro* que no se ha correlacionado con datos en seres humanos

Los estudios de biodisponibilidad, sin embargo, constituyen un criterio importante para desarrollar un ensayo de disolución para un producto farmacéutico. Este ensayo tiene importancia no solo en relación a la biodisponibilidad y bioequivalencia de productos, sino también para ser utilizado como un ensayo de desempeño en el control de calidad de los productos farmacéuticos (4).

Las normas de calidad de un producto farmacéutico deben incluir todas las especificaciones que aseguren una biodisponibilidad adecuada para su acción terapéutica o sea una absorción del principio activo y niveles de concentración sérica por encima de la dosis terapéutica efectiva y por debajo de la dosis tóxica.

Medicamentos que poseen una biodisponibilidad comparable o que poseen propiedades terapéuticas que no se pueden diferenciar clínicamente, son bioequivalentes y pueden reemplazarse mutuamente en la dispensación farmacéutica. Cuando se trate de un medicamento no innovador se debe asegurar, además que el producto posee una biodisponibilidad comparable al producto de referencia.

Cada principio y cada formulación consiste en un caso particular que debe evaluarse independientemente. Las formulaciones farmacéuticas pueden clasificarse en tres grupos, (4):

1. Medicamentos que no presentan problemas de biodisponibilidad y de bioequivalencia incluyendo aquellos que se encuentran codificados en las monografías de las farmacopeas existentes.

Los medicamentos de este tipo, aunque posean algunas variantes de formulación, no presentan diferencias discernibles de comportamiento terapéutico. Existen suficientes evidencias experimentales de que la mayor parte de los principios activos y las formulaciones farmacéuticas, que existen en el mercado, se encuentran en esta situación.

2. Sustancias activas con problemas potenciales de biodisponibilidad.

Medicamentos equivalentes farmacéuticos con esta característica deben evaluarse en profundidad para establecer en que casos son bioequivalentes pudiendo intercambiarse sin crear problemas clínicos detectables. En esta situación se encuentran los medicamentos que contienen sustancias activas con un índice terapéutico estrecho o que poseen propiedades farmacocinéticas que pueden afectar su biodisponibilidad en el medio biológico. Para demostrar que estos medicamentos son biodisponibles se requieren, en la mayor de los casos, estudios *in vivo*.

3. Principios activos y formulaciones farmacéuticas para las que no se ha alcanzado un conveniente consenso científico y resulta difícil establecer un estándar de comparación, o existen dificultades de orden legal para la determinación de la bioequivalencia.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos publica anualmente una Lista de los Medicamentos Aprobados en ese país clasificados de acuerdo a sus equivalencias terapéuticas. Para esta clasificación se han definido los productos que se consideran intercambiables y los productos que, en el estado actual del desarrollo científico y tecnológico presentan problemas reales de bioequivalencia o pueden presentarlos.

En la actualidad el tema más controvertido en países con una tradición en genéricos más larga (Estados Unidos) son los fármacos con un margen terapéutico estrecho (anticoagulantes orales, digitalícos), en los que el estudio comparativo debe ser especialmente riguroso para garantizar la bioequivalencia terapéutica.

La FDA tradicionalmente ha definido un medicamento con una relación terapéutica estrecha como uno que tiene menos que una diferencia de dos dosis medias letales y efectivas, o en una concentración mínima tóxica y efectiva, y por lo tanto requiere una titulación cuidadosa y monitoreo del paciente. Un medicamento de índice terapéutico estrecho (NTI por sus siglas en inglés) es uno en el cual un cambio del 20% o menor en la dosis produce alteraciones farmacodinámicas clínicamente indeseables e importantes. Las características comunes de los medicamentos NTI incluyen:

- Farmacocinética no lineal en concentraciones del rango terapéutico.
- Variabilidad sustancial interpaciente en farmacocinética, farmacodinámica o ambas.
- Tendencia a estar disponible en potencias múltiples para facilitar la individualización de la dosis.

Consecuentemente, un medicamento NTI requiere una titulación cuidadosa de dosis incrementales y un monitoreo clínico debido a que los cambios relativamente pequeños en las concentraciones sistémicas, pueden conducir a cambios marcados en la respuesta farmacodinámica.

La FDA emitió recientemente una propuesta para desarrollar un nuevo enfoque de bioequivalencia individual (IBE por sus siglas en inglés) para documentar la bioequivalencia en productos NTI y otras terapias (ver "Guía del Borrador Preliminar para la Industria, sobre estudios de Bioequivalencia *In vivo* con base en Enfoques de Bioequivalencia entre los Individuos y la Población", anunciado en el Registro Federal (Federal Register por sus siglas en inglés), diciembre 30 de 1997, vol. 62, No. 429, pp. 67880 – 67881, o en el sitio de Internet de la FDA (ver referencia 2 en anexo 4). La dirección del método propuesto, es aumentar la confianza de los pacientes y médicos en los datos de bioequivalencia, particularmente para las terapias de NTI dentro de la elevada variabilidad intra-sujetos (24).

Usando la bioequivalencia como la base para la aprobación de las copias genéricas de medicamentos fue establecido por la ley (Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act por sus siglas en inglés) de 1984, también conocida como la ley de Waxman – Hatch en Estados Unidos. Los medicamentos de marca son sujetos a las mismas pruebas de bioequivalencia como los genéricos cuando los fabricantes los reformulan (26).

El tema de bioequivalencia ha estimulado una gran discusión en los pasados 25 años, resultando numerosos simposiums, artículos y cambios en las guías regulatorias. El foco de discusión ha cambiado sobre el tiempo (estadística, farmacéutica, farmacocinética y clínicamente). De hecho, las guías reglamentarias han llevado a acercarse a un estándar para el diseño, análisis e interpretación de los estudios de bioequivalencia a nivel mundial (27).

El objetivo de las pruebas de bioequivalencia es garantizar la intercambiabilidad entre varias formulaciones multifuente. Tres situaciones han sido definidas (Benet y Goyan, 1995) en el cual los estudios de bioequivalencia son requeridos:

- i. Cuando se propone una forma farmacéutica a la venta o en un mercado diferente del usado en un giro de pruebas clínicas,
- ii. Cuando los cambios realizados en la fabricación son significativos de la formulación original y
- iii. Cuando una nueva formulación genérica es probada contra el producto innovador vendido.

En definitiva, si la conclusión de un estudio de este tipo es que el genérico y el producto de referencia son bioequivalentes, significa que son productos intercambiables (ver, referencia 3 anexo 4)

Cuando varios productos genéricos han sido declarados bioequivalentes contra una formulación de referencia del innovador, entonces el farmacéutico puede sustituir cualquiera de los productos multifuente con seguridad (28).

El cuidado de la salud debe estar interesado con la eficacia, seguridad y costo de los tratamientos proporcionados a los pacientes. Sin embargo, hoy en día el cuidado de la salud algunas veces parece estar enfocado cada vez más con el costo como el principal conductor del cuidado (29).

Para las revisiones de bioequivalencia de acuerdo con la Oficina de Medicamentos Genéricos del Centro para la Evaluación de Medicamentos e Investigación de Estados Unidos, se asigna una revisión por parte de la División de Bioequivalencia (DBE, por sus siglas en inglés) con ayuda de un Manual de Políticas y Procedimientos MAPP 5210.2 (MAPP, por sus siglas en inglés) las cuales explican las políticas y el proceso para dar seguimiento y reasignación la cual debe ser documentada en un memorando para la ficha de la solicitud de la reasignación (ver en anexo 2).

De esta forma, existe también un listado que fue publicado en octubre de 1980, existen medicamentos que fueron aceptados con evaluaciones de equivalentes terapéuticos mejor conocido como el "Libro Naranja" ("The Orange Book", por sus siglas en inglés). En este libro Naranja se conserva la guía definitiva de referencia sobre bioequivalencia para los productos originales y para los medicamentos multifuente para prescripción.

La ley Waxman – Hatch permitió a la FDA emplear un proceso de revisión para aprobar versiones genéricas de los medicamentos de marca que son seguros y efectivos. El proceso de revisión es llamado ANDA (Abbreviated New Drug Application, por sus siglas en inglés) la cual es una solicitud de la abreviación del medicamento original. Esta ley es designada, en parte, para facilitar la entrada al mercado de las versiones genéricas de los medicamentos pioneros.

La FDA evalúa como terapéuticamente equivalente los medicamentos que satisfacen los criterios aceptados dentro de las tres siguientes categorías generales:

1. Productos característicos e indicación
2. Fabricación y control de calidad y
3. Bioequivalencia

Esto es importante, al notar que todos los medicamentos aprobados pioneros o genéricos deben cumplir los mismos estándares de la FDA para la fabricación al asegurar la uniformidad de calidad.

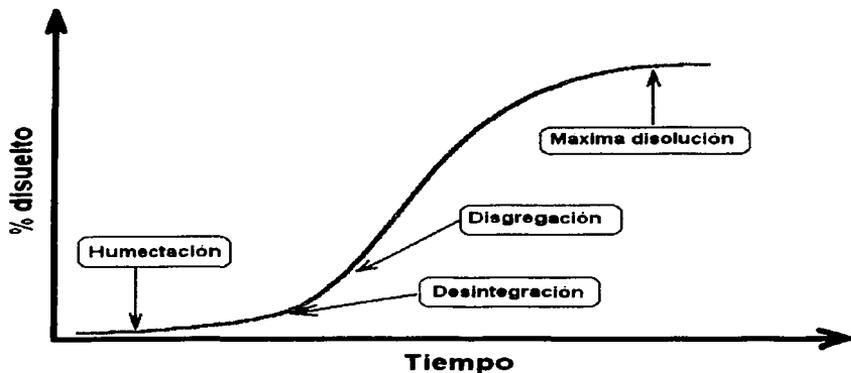
Las versiones genéricas deben ser bioequivalentes al producto innovador, dentro de los límites predeterminados, al asegurar la equivalencia terapéutica y no un riesgo mayor para inducir toxicidad del medicamento (30).

Dos medicamentos son generalmente considerados para ser bioequivalentes si ellos producen una disponibilidad cuando son administrados a los mismos individuos bajo condiciones similares de dosificación (31).

Para el desarrollo y aprobación regulatoria de productos farmacéuticos, en algunos países, entre los que se puede mencionar a Estados Unidos, los miembros de la Comunidad Europea y Japón tienen etapas de requerimientos regulatorios muy similares pero ligeramente diferentes entre sí. Estos requerimientos derivarán en el aseguramiento de la eficacia, seguridad y algunas características y propiedades de los medicamentos como su calidad, poder, pureza y estabilidad.

Las agencias reguladoras en el ámbito internacional requieren que los productos farmacéuticos reúnan los criterios de **seguridad** y **eficacia** en el consumidor final. Para asegurar que se reúnan estos criterios, las compañías farmacéuticas realizan y documentan la **seguridad** de su producto mediante estudios en diferentes especies animales hasta llegar al ser humano, demostrando que el fármaco y el producto farmacéuticos son seguros a la(s) dosis estudiadas. La **eficacia** la documentan con estudios clínicos en pacientes que se encuentran afectados por la enfermedad que el producto farmacéutico pretende aliviar o curar; adicionalmente realizan pruebas de tipo químico (identidad, pureza, contenido, etc.) físico y biofarmacéutico orientadas a demostrar la eficacia de estos productos bajo condiciones controladas. Existen dos pruebas biofarmacéuticas en formas farmacéuticas sólidas orales que permiten mostrar problemas potenciales de eficacia: *perfiles 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) y *pruebas de biodisponibilidad relativa o bioequivalencia* (ver figura 7).

Figura 7. Perfil de disolución

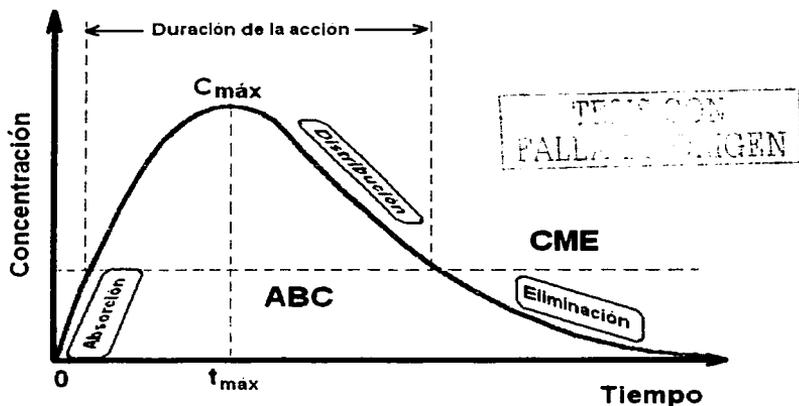


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Los perfiles de disolución (figura 7) permiten mostrar problemas potenciales de fabricación que provocan fallas en la eficacia de los productos, bajo el entendimiento de que algunos fármacos pueden presentar alguna de las siguientes características: 1) Alta permeabilidad y alta solubilidad, 2) Alta permeabilidad y baja solubilidad, 3) Baja permeabilidad y alta solubilidad, y 4) baja permeabilidad y baja solubilidad.

La prueba de bioequivalencia permite detectar fallas en la absorción, provocadas por el producto farmacéutico y las cuales no permitirían alcanzar las concentraciones plasmáticas que logran el efecto farmacológico deseado (ver figura 8). Estas pruebas se realizan en voluntarios sanos y tienen como objetivo demostrar que se alcanzan las concentraciones terapéuticas deseadas.

**Figura 8. Indicadores Farmacocinéticos para la evaluación de la Biodisponibilidad.**



ABC: Área bajo la curva

CME: Concentración mínima efectiva

$t_{m\acute{a}x}$ : Tiempo en donde se tiene la concentración máxima

$C_{m\acute{a}x}$ : Concentración máxima

En nuestro país con el objetivo de demostrar eficacia comparable a un producto de referencia, sin necesidad de realizar estudios clínicos adicionales, la Secretaría de Salud inició en 1998 un esfuerzo para armonizar el concepto de medicamentos genéricos con el resto del mundo a la vez de introducir la idea de intercambiabilidad. Y para lograr esto publicó el Reglamento General de Insumos para la Salud y el Consejo de Salubridad General una norma que en sus inicios fue de emergencia (NOM-003-SSA1-1998) y la cual se convirtió en Norma Oficial Mexicana en 1999 (NOM-17-SSA1-1998). En ella se describen los procedimientos que deben seguir los terceros autorizados para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos. A partir de entonces se han publicado por parte del consejo de Salubridad General Listas de medicamentos susceptibles de ser Medicamentos Genéricos Intercambiables y la prueba disolución o bioequivalencia que debe aplicarse para demostrarlo; así mismo se han publicado en el Diario Oficial Listas de Medicamentos Genéricos Intercambiables, los cuales cumplen con los requisitos establecidos por el consejo de Salubridad General y la NOM-177-SSA1-1998.

Actualmente en la Farmacopea editada en febrero del 2000, se incorpora íntegramente la NOM - 177 (32) y con esto podría pretenderse que los productos a registrarse cumplan con los requerimientos actuales y los descritos para los Medicamentos Genéricos Intercambiables. Lo anterior proporcionaría una armonización con los requerimientos de los medicamentos genéricos en otras partes del mundo, además de que se obtendría la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos desde su registro (1).

La FDA, la Oficina de Medicamentos Genéricos (OGD, por sus siglas en inglés) y la División de Bioequivalencia, publicaron unas guías para dirigir las pruebas de bioequivalencia y los protocolos para los estudios de la biodisponibilidad para fármacos específicos, los cuales se encuentran en el apartado <1090> de la Farmacopea de Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés) (30).

Finalmente desde la perspectiva de la regulación, la FDA se ha involucrado más en las pruebas de disolución *in vitro*, por ejemplo en la publicación de los Lineamientos de escalamiento y cambios postaprobatorios para productos de liberación inmediata ("Guidance on Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, Scale - up and postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls; *In vivo* Dissolution Testing; *In Vitro* Bioequivalence Documentation" SUPAC - IR, por sus siglas en inglés). SUPAC-IR utiliza las pruebas de disolución *in vitro* para establecer la "similitud" de las formas farmacéuticas cuyos componentes o composición, sitio de fabricación, escalamiento hacia arriba y hacia abajo, o proceso y (o) equipo de fabricación han sido modificados dentro de ciertos límites definidos.

Dependiendo de la magnitud o de la severidad del cambio, una prueba de disolución *in vitro* que implique (a) un solo punto, (b) múltiples puntos en un medio o (c) múltiples puntos en cinco diferentes medios, puede utilizarse para demostrar la similitud entre el producto original y el producto de prueba. Además en ciertas circunstancias, si una correlación *in vivo* - *in vitro* (IVIVC, por sus siglas en inglés) ha sido demostrada en el pasado, puede utilizarse como sustituto para pruebas de bioequivalencia *in vivo* del producto de prueba. SUPAC - IR incorpora una ecuación de "factor de similitud" como una manera de cuantificar la similitud (o lo contrario) de dos formas farmacéuticas basadas en sus respectivos perfiles de disolución *in vitro* (33). Esta ecuación del "factor de similitud"

sin sesgo fue desarrollada por Jeffrey Moore y Henry Flanner, quienes publicaron sus hallazgos en el *Pharmaceutical Technology* 1996, ver figura 9 (34).

**Factor de similitud  $f$ .**

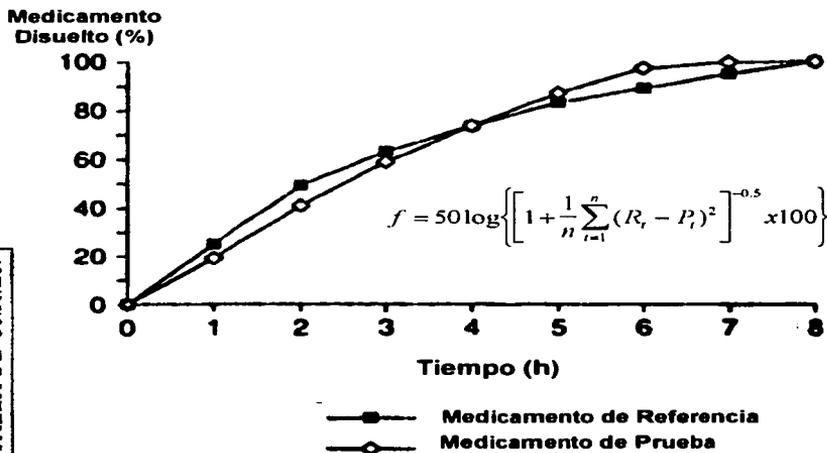
$$f = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

$n$  = Número de tiempos de muestreo

$R_t$  = Porcentaje disuelto promedio en el tiempo  $t$  del medicamento de referencia

$P_t$  = Porcentaje disuelto promedio en el tiempo  $t$  del medicamento de prueba

**Figura 9. Comparación de perfiles de disolución**



Así también, en otro país que se tiene un gran avance con respecto a los medicamentos genéricos es en Japón donde se cuenta con la regulación para la aprobación de estos medicamentos. En la Guía para Estudios de Bioequivalencia de

productos Genéricos se describe el principio de los procedimientos para llevarlos a cabo y en donde se especifica que debe compararse la biodisponibilidad entre los productos genéricos y los innovadores (35). Si no es posible esto, deben compararse los efectos farmacológicos que apoyan la eficacia y efectividad terapéutica (llamados también estudios farmacodinámicos y estudios clínicos respectivamente). Para productos farmacéuticos orales deben realizarse pruebas de disolución, ya que éstas proporcionan información con respecto a la bioequivalencia (ver referencia 4 en anexo 4)

En la II Conferencia Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica se reconoció que ha habido avances en la reglamentación y en la armonización, aunque, también reconoce que debe darse un mayor impulso y continuidad al proceso, con respecto a la Bioequivalencia:

- Se reafirma la conclusión del informe de expertos de Bioequivalencia (Caracas 1999), relacionado con la necesidad de que todos los medicamentos, incluidos los genéricos, deben cumplir con parámetros de calidad, seguridad y eficacia. Estos requerimientos son extensivos al etiquetado y cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura.
- Se ratificó la necesidad de contar con disposiciones transitorias perentorias para la aplicación de los requisitos técnicos científicos dentro de una política de genéricos, lo cual no debe ser distorsionado aduciendo falta de recursos financieros.
- Los costos de los estudios de bioequivalencia representan un obstáculo para algunos países, ya que exigen infraestructura y recurso humano especializado. Por ello deben buscarse mecanismos costo-efectivo tales como el reconocimiento de instituciones de referencia y la colaboración inter - países. En este sentido se destaca el apoyo ofrecido por la FDA de los Estados Unidos de América en la elaboración de pautas para desarrollar estudios in-vitro en productos que pueden demostrar su equivalencia terapéutica mediante este método.
- Se destaca la importancia que reviste de algunos países que hayan iniciado programas de estudios de bioequivalencia para medicamentos de alto riesgo sanitario.

Por último, es necesario continuar fortaleciendo a las autoridades sanitarias a fin de que sean superadas las debilidades diagnosticadas en la situación de avances en la armonización de la reglamentación farmacéutica, adecuando tiempos en el proceso de implementación cuando se observen dificultades significativas. Es necesario que las autoridades sanitarias en el campo de medicamentos asuman el liderazgo en estos procesos (36).

## **4. MARCO REGULATORIO. UN PANORAMA A NIVEL NACIONAL**

### **4.1 LEY GENERAL DE SALUD**

La primera vez que se planteó de manera oficial y formal la posibilidad de que surgiera un mercado de medicamentos genéricos en México fue hace más de 20 años, por parte de la Secretaría de Salud. Por diversas razones, relacionadas en ocasiones con intereses personales, económicos o políticos, los cuales han sido gradual y paulatinamente superados. Aunque fue necesario llevar a cabo reformas a la Ley General de Salud para otorgarle un contexto claro a los nuevos reglamentos, que de alguna manera tendrían que establecer y especificar este nuevo tipo de medicamentos, sus características, los trámites necesarios, así como las medidas que garantizaran la calidad y la eficacia de los mismos. Esta iniciativa de cambios fue aprobada por la Cámara de Diputados y por el Senado de la República, contando con el apoyo de todas las fracciones parlamentarias.

De manera paralela, se tuvo que trabajar arduamente con la industria farmacéutica para construir un consenso sobre el tema, con el fin de emitir un nuevo reglamento que contara con un apoyo general. Hoy en día se cuenta con una respuesta favorable por parte de la industria farmacéutica, al igual de las agrupaciones de farmacias y los distribuidores de medicamentos (42).

La regulación de los medicamentos y el sector farmacéutico en general es una de las funciones inherentes del estado. En México, esta función se encuentra bajo la responsabilidad de la Secretaría de Salud (SSA), la cual debe asegurar que los medicamentos que se encuentren en el mercado sean seguros, eficaces y de calidad. Además, la SSA debe asegurar que los medicamentos existan y que quienes los prescriben y vendan cuenten con la información necesaria y veraz para su uso racional. Así, se dictan medidas y políticas que permiten el control y vigilancia de los medicamentos en todos los niveles, desde la producción, importación, comercialización y consumo.

La legislación exige que los pacientes presenten las recetas en el momento de la venta. No obstante, de existir una falta de control de los medicamentos en el momento de la venta, se transforma un acto profesional en uno meramente comercial. La actitud de las personas frente al consumo de los medicamentos confirma el papel simbólico que juega el medicamento como elemento casi mágico en el tratamiento de la salud.

La Regulación Sanitaria en México, establece obligaciones y derechos para los productores, comercializadores y prestadores de servicios, con el fin de garantizar la calidad de los medicamentos destinados al consumidor mexicano.

Una empresa, para comercializar un medicamento, necesita obtener el registro de éste ante la Secretaría de Salud, sin menoscabo de que deba cumplir con regulaciones adicionales de otras oficinas de gobierno que controlan aspectos tales como precio, patentes, etc. Es decir, el registro de un producto considerado como insumo para la salud, es un documento necesario, pero no suficiente para su comercialización en México. El Registro de los Medicamentos es obligatorio.

El registro de medicamentos, y en general de los insumos para la salud, es esencial en cualquier sistema de salud. El registro, en el caso de los medicamentos, es un documento legal que detalla las características de la composición y formulación del producto, sus especificaciones farmacopéicas u otras oficialmente reconocidas con respecto a sus ingredientes, su intercambiabilidad clínica, su período de caducidad y su etiquetado. Para obtener su registro en México, un medicamento debe cumplir con las condiciones de seguridad, eficacia, pureza, estabilidad y calidad que marcan las normas nacionales e internacionales. Los requisitos técnicos necesarios para la evaluación apropiada por parte de la agencia de regulación, están relacionados con las características químicas, terapéuticas y condiciones de utilización de los productos farmacéuticos. Es importante, pues, contar con mecanismos regulatorios para todo tipo de medicamentos.

Para obtener la aprobación de un nuevo medicamento, debe superarse un riguroso examen de la documentación técnica reunida a partir de las investigaciones indicadas y una detallada evaluación de las características de calidad de cada producto y de sus métodos de fabricación y control. El fabricante es el responsable de la calidad de los medicamentos, por lo cual se le exige seguir las Buenas Prácticas de Manufactura y procedimientos adecuados de fabricación así como realizar todos los controles y análisis que sean necesarios antes de liberar un lote de producción para su comercialización.

El papel de la autoridad sanitaria, es verificar el adecuado cumplimiento de las normas en las actividades de los productores y de todas las personas y empresas que intervienen en las etapas de distribución y comercialización, para asegurar que la población tenga a su alcance productos farmacéuticos que respondan a sus necesidades.

El análisis de los medicamentos en México es un elemento importante en las actividades de control, y es responsabilidad de la Secretaría de Salud, a través de la Dirección General de Insumos para la Salud, realizar la vigilancia sistemática de la integridad de los medicamentos. Adicionalmente, la Legislación permite el control del ingreso al país de productos importados, garantizando el cumplimiento de la Ley y sus reglamentaciones.

Existen varias razones, tanto éticas como legales que fundamentan el control de los productos farmacéuticos. La regulación ineludible de los medicamentos se realiza desde que éstos se transformaron en productos de comercialización ampliada y de uso general. Es por ello que las acciones de la autoridad sanitaria deben basarse en una legislación farmacéutica que regule no sólo el abastecimiento y la disponibilidad de los medicamentos, sino también las actividades de fabricación, importación, exportación, distribución, transporte, comercialización y uso de los mismos -mediante la autorización o registro sanitario de los productos farmacéuticos-, el control de las operaciones de las empresas que intervienen en las diversas fases del comercio farmacéutico y la vigilancia del mercado para asegurar que los medicamentos que se utilizan sean realmente eficaces y seguros y que sean promovidos y empleados únicamente para los fines a que se destinaron originalmente.

La aplicación de todo sistema debe basarse sobre el empleo de normas y estándares básicos. Para documentar la regulación, registro, vigilancia y control de los medicamentos en México, la Secretaría de Salud, cuenta con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). En 1984 se creó la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, como un cuerpo colegiado coordinado por la propia Secretaría, que tiene por objeto la elaboración, revisión y actualización de la FEUM. En México, la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos constituye un código

de calidad de los productos farmacéuticos al determinar las características que deben cumplir los medicamentos durante su comercialización y los procedimientos analíticos que deben emplearse para asegurar ese cumplimiento.

El proceso seguido para el desarrollo de las normas de carácter público, es complejo y exhaustivo. Requiere de la reunión y consenso de expertos en diversas áreas, como las de producción y control de calidad. Adicional a la obvia participación de las autoridades sanitarias, la colaboración del sector industrial es, por supuesto, de vital importancia, ya que es el sector principalmente afectado por su promulgación.

Todos estos aspectos a grandes rasgos enfatizan la importancia de una regulación sanitaria que permita que la Secretaría de Salud, a través de controles adecuados, asegure al público y a las instituciones de Seguridad Social los medicamentos que resuelvan desde enfermedades simples hasta las que requieran productos de alta especialización (43).

A pesar de que los avances han sido impresionantes, todavía no se puede exigir como única alternativa a la Farmacopea Mexicana; sin embargo si se crea la alternativa, la misma Ley General de Salud establece que los medicamentos en el país deberán ser normados por la Farmacopea Nacional y que en caso de que no se encuentre la información en esta Farmacopea, podrá utilizarse otro medio. Así también de esta forma se podría armonizar las técnicas de análisis y las especificaciones que vienen de Europa, Japón o Estados Unidos, para que la Farmacopea Mexicana pueda crear especificaciones que puedan ser cumplidas en el extranjero. Esto puede requerir de mucho tiempo y esfuerzo, pero los productos que podrán obtenerse nos beneficiarán a todos (44).

A lo largo de los años, la industria farmacéutica ha promovido discusiones en torno a un cambio de regulación sanitaria en el país, proponiendo estrategias para hacer que esta regulación sea más adecuada y pueda ejercerse con total responsabilidad y compromiso. El país requiere de una regulación sanitaria robusta, definida y respetada por todos aquellos que la aplican, ya que ante la de otros países es débil y la infraestructura administrativa que aplica la regulación sanitaria es insuficiente.

La regulación de Insumos para la Salud es el conjunto de actividades de control, vigilancia y fomento sanitario ejercida por la Secretaría de Salud. Sus fundamentos legales están contenidos básicamente en la Ley General de Salud, cuya última modificación fue en 1997, y en el Reglamento de Insumos para la Salud, modificado en 1998. Otro antecedente legal ha originado que las modificaciones regulatorias tengan un cierto rezago con respecto a las necesidades de los sectores productores y consumidores de insumos para la salud.

Actualmente, se han dado cambios de fondo encaminados a lograr una regulación más ágil que provea de mayores y mejores resultados a los usuarios de los servicios y al público en general; se han hecho modificaciones a leyes y reglamentos, impulsando la modernización y simplificación de los trámites requeridos por la regulación sanitaria.

## **Las propuestas**

Entre los objetivos del replanteamiento de regulación de insumos destacan el aprovechamiento del concepto de terceros autorizados, el mejoramiento de la verificación de buenas prácticas de fabricación, la actualización del registro de medicamentos, así como dar mayor impulso a la farmacovigilancia, al control y fomento sanitario de los establecimientos que intervienen en un proceso de insumos para la salud.

Hoy en día el rubro de terceros autorizados sólo existe para la certificación de pruebas de intercambiabilidad, de perfiles de disolución y pruebas de bioequivalencia. De acuerdo a la Legislación deberán apoyar otras funciones como ayudar a dictámenes para la obtención del permiso de ventas de productos biológicos. Para mejorar la verificación de buenas prácticas de fabricación en la obtención de autorizaciones sería útil conformar grupos con gente preparada, que vaya y pueda hacer una verificación; incluso que pudiera participar en auditorías a nivel internacional.

## **Control y fomento sanitario**

Para optimizar estos aspectos, algunas de las acciones propuestas son el establecimiento de sitios sanitarios coherentes con el marco Regulatorio internacional y hacer un planteamiento de estrategias. Para lograr lo anterior, es necesario establecer programas de orientación y difusión, educación y promoción.

## **Registro de Medicamentos**

En la regulación sanitaria, lo más importante es el registro del medicamento. Por tal motivo, es urgente buscar mecanismos que garanticen la seguridad, identidad y eficacia del medicamento, disminuir los tiempos de respuesta a los trámites para el otorgamiento de modificación de registros, armonizar problemas internacionales y lograr la implementación de un documento que especifique los requisitos y así demostrar la eficacia y seguridad del medicamento a registrar. Existen algunos registros de años pero ninguna pieza en el mercado, por lo que también se tiene que revisar la vigencia de registro de aquellos medicamentos que no han sido comercializados. Esto último se vincula con el aspecto de la farmacovigilancia, en el cual se deben establecer mecanismos que aseguren la dispensación y control de la publicidad en farmacias con el objetivo de disminuir la discrecionalidad, aumentar la notificación de sospechas de reacciones adversas de medicamentos, y promover el uso racional de éstos. Con respecto a los medicamentos genéricos intercambiables se tiene que cuidar su vigencia y vigilar continuamente si son adecuados para la población que los utiliza.

La implementación de esquemas auto – regulatorios, los cuales a su vez requieren de conocimientos en torno a reglamentación, y una corresponsabilidad en el cumplimiento de la legislación. Si se realiza el esquema que combine el manejo de políticas a nivel internacional y una aclimatación de lo que es el conocimiento que se requiere de las plantas farmacéuticas mexicanas, para que la auto – regulación pueda funcionar de manera más eficiente. Se tienen que conformar instrumentos jurídicos que permitan establecer acciones regulatorias para adecuar la evolución técnico – científico con la socioeconómica en nuestro país.

La responsabilidad en la formulación de políticas y, finalmente, garantizar el acceso adecuado al sistema sanitario de calidad reside en el Estado y debe observar

principios de libertad y equidad en el acceso a los servicios de salud para los ciudadanos mexicanos, basándose en los principios de universalidad, equidad, calidad, eficacia y eficiencia. La reforma de la regulación sanitaria en México debe ser integral, no se puede hablar únicamente de una reestructuración de la dirección de insumos ni de la Secretaría de Salud, sino que debe ser contemplada en forma general (44).

De acuerdo con la Ley General de Salud (Título primero, Disposiciones generales, artículo 4º) son autoridades sanitarias:

- El Presidente de la República;
- El Consejo de Salubridad General;
- La Secretaría de Salud, y
- Los gobiernos de las entidades federativas, incluyendo el del Departamento del Distrito Federal.

El Consejo de Salubridad General presenta la información referente al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables.

El Catálogo con el que inicia esta nueva opción de prescripción contiene 149 genéricos, es decir 149 sustancias activas, que vienen en 332 presentaciones y al ser presentados por 63 firmas farmacéuticas representan 701 opciones de compra para el paciente.

Según la ley actual, los medicamentos comprendidos en este catálogo deben ser prescritos por el médico siempre utilizando el nombre genérico. Si se utiliza sólo el nombre genérico y la marca de su preferencia, esta indicación debe respetarse en la farmacia.

Los medicamentos que no aparecen en el Catálogo de Genéricos Intercambiables, deben ser prescritos como es usual, es decir señalando la marca.

#### **La Dirección Farmacéutica coordina:**

Las actividades de normatividad sanitaria y relaciones con las autoridades sanitarias que se establecen a través de la Comisión de Asuntos Sanitarios. Estas comprenden la intervención y colaboración en la elaboración de Normas Oficiales Mexicanas (sanitarias), Farmacopea, Normas del IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social); asimismo mantiene relaciones con las autoridades sanitarias.

Cuadro Básico del Sector Salud se encuentra clasificado como:

- Medicamentos
- Material, Reactivos y Medios de Diagnóstico para Laboratorios y Gabinetes
- Biológicos y Reactivos
- Material de Curación y Prótesis
- Instrumental y Equipo Médico

## Comisión de Medicamentos Genéricos

Esta Comisión fue creada temporalmente por la importancia que este tema tiene en el momento. La Comisión tiene a disposición para su consulta el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables con sus actualizaciones y modificaciones.

Relaciones con entidades nacionales y extranjeras de regulación sanitaria, ecológica y comercial como:

SSA

FDA

SECOFI, Dirección General de Normas

SEMARNAP, Instituto Nacional de Ecología

La Comisión de Asuntos Sanitarios tiene como principal objetivo la relación con las autoridades de salud, el seguimiento y participación en los cambios de la normatividad sanitaria y en general de los procesos comerciales, científicos y sociales, en los que se involucren aspectos sanitarios de los medicamentos.

### 1. Relación con las Autoridades Sanitarias

- Subsecretaría de Fomento y Regulación Sanitaria
- Dirección General de Insumos para la Salud
- Consejo de Salubridad General
- Farmacopea

### 2. Seguimiento de los cambios normativos que resulten del Programa de Normatividad Sanitaria

### 3. Seguimiento de los cambios operativos que puedan resultar con motivo de cambios a la Normatividad Sanitaria

### 4. Revisión y promoción de los siguientes proyectos de industria:

- Revisión del marco legal sanitario.
- Estudio y promoción de alternativas para la verificación sanitaria (normas de calidad).
- Programa de autorregulación de la promoción de medicamentos.
- Revisión de clasificación de medicamentos.

### 5. Seguimiento y participación en los procesos de armonización sanitaria internacional.

### 6. Colaboración con otras Comisiones de la Cámara en el ámbito de la regulación sanitaria.

- Comisión de Normatividad
- Comisión de Comercio Exterior
- Comisión de Seguridad Social

**Corresponde a la Dirección de Medicamentos y Tecnología para la Salud \*:**

- ✦ Ejercer el control y vigilancia sanitarios de los insumos para la salud, de las actividades relacionadas con éstos y de los establecimientos destinados al proceso de dichos productos; así como expedir o revocar, en su caso, las autorizaciones que en la materia se requieran;
- ✦ Elaborar y expedir las normas oficiales mexicanas a que deberá sujetarse el proceso, uso, importación y exportación de medicamentos alopáticos, homeopáticos y herbolarios, estupefacientes y sustancias psicotrópicas y productos de origen biológico, así como vigilar su cumplimiento;
- ✦ Elaborar y expedir las normas oficiales mexicanas a que deberá sujetarse el proceso, importación y exportación de los equipos médicos, prótesis, órtesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, materiales quirúrgicos, de curación, productos higiénicos e instrumentos para el diagnóstico clínico y otros productos que le competan, en coordinación con las unidades administrativas competentes;
- ✦ Definir las políticas, procedimientos y normas para la operación de establecimientos destinados a la producción de medicamentos, laboratorios de control químico, biológico, farmacéutico o de toxicología, bioterios, laboratorios analíticos auxiliares a la regulación sanitaria, farmacias, droguerías y boticas, así como de los almacenes de productos homeopáticos y herbolarios, equipos y dispositivos médicos, y expedir las normas oficiales mexicanas a que deberá sujetarse la organización, funcionamiento e ingeniería sanitaria de estos establecimientos, en coordinación con las unidades administrativas competentes, así como vigilar su cumplimiento;
- ✦ Determinar los productos que, con base a su composición, deban ser considerados como medicamentos para uso humano por contener sustancias con acción farmacológica;
- ✦ Autorizar el proceso, importación, exportación, adquisición, venta, distribución y utilización de medicamentos y sus materias primas, así como de estupefacientes y sustancias psicotrópicas en el territorio nacional; así como emitir dictamen sobre la incorporación de medicamentos genéricos intercambiables al catálogo respectivo;
- ✦ Autorizar a organismos o instituciones, para fines de investigación científica, la adquisición de estupefacientes y sustancias psicotrópicas, cuyo tráfico está prohibido por la Ley General de Salud;
- ✦ Colaborar, con la participación de otras dependencias competentes, con la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes, en el control sanitario de proceso, importación y exportación de estupefacientes y sustancias psicotrópicas;
- ✦ Autorizar, en su caso, la publicidad dirigida a profesionales de la salud y opinar sobre la procedencia o no de la autorización de la publicidad dirigida a la población en general de insumos para la salud;
- ✦ Imponer sanciones y aplicar medidas de seguridad, en el ámbito de su competencia, así como remitir a las autoridades fiscales correspondientes, en su caso, las resoluciones que impongan sanciones económicas para que se hagan efectivas a

través del procedimiento administrativo de ejecución;

- ↓ Participar en la integración del cuadro básico y catálogo de insumos del Sector Salud;
- ↓ Resguardar y controlar, de conformidad con lo dispuesto por la Ley General de Salud, los estupefacientes, las sustancias psicotrópicas y productos que los contengan y que hayan sido asegurados o puestos a disposición de la Secretaría, así como solicitar a las autoridades correspondientes procedan a su incineración, cuando éstos no reúnan los requisitos sanitarios para ser utilizados;
- ↓ Establecer los requisitos a que deberán sujetarse los profesionales que prescriben estupefacientes y sustancias psicotrópicas, así como asignar códigos de barras correspondientes;
- ↓ Determinar, con la intervención que corresponda al Consejo de Salubridad General, los estupefacientes y las sustancias psicotrópicas que estarán sujetas a control sanitario, así como determinar cualquier otra sustancia que debe integrar los grupos a que se refiere la Ley General de Salud;
- ↓ Elaborar y promover programas de fomento sanitario dirigidos al público, con el propósito de facilitar el cumplimiento de la legislación sanitaria en el ámbito de su competencia;
- ↓ Autorizar con fines preventivos, terapéuticos, rehabilitatorios o de investigación, el empleo en seres humanos de medicamentos o materiales respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos;
- ↓ Definir las políticas, procedimientos y normas para la operación del Programa Permanente de la Farmacovigilancia con la finalidad de identificar, recopilar, notificar, notificar y evaluar de forma sistemática las reacciones adversas producidas por los medicamentos durante su comercialización;
- ↓ Expedir certificados oficiales de condición sanitaria de procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios o actividades relacionadas con los insumos para la salud;
- ↓ Coordinar las actividades encaminadas a mantener permanentemente actualizada la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos;
- ↓ Autorizar, en el ámbito de su competencia, laboratorios y unidades de verificación, así como reconocer a centros de investigación y organizaciones nacionales e internacionales del área de la salud, que funjan como terceros autorizados, en términos de la Ley General de Salud; así como suspender o revocar, en su caso, las autorizaciones otorgadas, y
- ↓ Realizar, en el ámbito de su competencia, visitas de verificación para comprobar que las condiciones bajo las cuales se otorgan las autorizaciones correspondientes sean cumplidas por los terceros autorizados (\*antes Dirección de Insumos para la Salud).

### **Estrategia básica para la elaboración de un Código de Salud / Ley General de Salud**

Los cambios que se están produciendo tanto a nivel mundial como regional y subregional y al interior de los países, indudablemente llevan a reflexionar sobre la actualización de los marcos jurídicos en todos sus aspectos.

En el área de salud en particular, estas necesidades surgen principalmente a raíz de dos fenómenos: la modernización del Estado que en el ámbito de la salud se refleja en lo que se denomina la reforma sectorial, y el fenómeno de la globalización y sus implicaciones a nivel regional y subregional.

La reforma sectorial llevó a los países a analizar sus estructuras normativas a través de una serie de instrumentos que se consideraban básicos para asimilar la nueva visión de los sistemas. Esto se hizo notorio sobre todo en lo que hace a la redefinición de las funciones que corresponderían a los ministerios de salud, a los mecanismos de descentralización y participación de la sociedad civil, y a la intervención del sector privado en el nuevo contexto, tanto como prestador como en relación con el financiamiento.

Para impartir coherencia normativa a este fenómeno, se pensó en la importancia de comenzar a trabajar en lo que podría denominarse un "paquete normativo básico", que comprendería: 1) una ley del sistema de salud donde se incorporen todos los actores que intervienen en el proceso de salud, en donde se determinen sus funciones y responsabilidades y se definan mecanismos para la descentralización; 2) una carta orgánica del ministerio de salud con el propósito de determinar sus competencias y roles en el nuevo entorno, y 3) un Código de Salud / Ley General de Salud, en el cual se reajusten las normas sanitarias fundamentales. El paquete básico, sin embargo, aparecía desfasado en relación con otras normas fundamentales de la organización del Estado, como son las constituciones.

Esto se debía a que, en la mayoría de los casos, aquéllas respondían a estructuras antiguas donde la descentralización, la participación privada en lo que se denominan empresas básicas del Estado, y la participación de la sociedad civil en los procesos de fortalecimiento de los derechos humanos, no estaban contempladas.

Esto llevó a varios países (Argentina, Brasil, Colombia, Ecuador, Paraguay y Perú), a reformar sus normas supremas con el propósito de incorporar estas nuevas variables, para impartir efectividad a procesos más genéricos. La globalización, por su parte, introduce nuevos desafíos.

En primer lugar, los parámetros sentados por la necesidad del intercambio no encontraban reflejo en los marcos jurídicos, acosados por vacíos de forma y de fondo e incongruencias que imposibilitan el ansiado intercambio. En el área de salud, en particular, esta situación se refleja fundamentalmente en las múltiples perspectivas referidas a los bienes, productos y servicios para la salud.

El panorama se complica puesto que la Organización Mundial del Comercio (OMC), como ente creado para el manejo del comercio internacional, ha establecido un programa de acción común al que los países deben adherirse. Con tal fin, surgen una serie de pautas, fundamentalmente en lo que tiene que ver con el uso de determinadas nomenclaturas que los países deben incorporar a sus textos normativos en búsqueda de la uniformidad.

### **Los códigos de salud en el nuevo contexto**

Frente al panorama planteado, para muchos países surge la necesidad de actualizar su paquete normativo de salud. En lo que toca a los códigos de salud en particular, dos son los desafíos. El primero de ellos consiste en reflexionar en la

conveniencia de revisarlos y, al hacerlo, en qué contexto. La segunda inquietud tiene que ver con la naturaleza o tipo del instrumento jurídico que es necesario diseñar.

### **Los códigos de salud y los desafíos contemporáneos**

Un código constituye una herramienta jurídica que tiene por finalidad reunir en un solo cuerpo una serie de disposiciones destinadas a regir un área determinada del derecho.

La actual elaboración de los sistemas jurídicos ha llevado a que las materias contenidas en los códigos, en nuestro caso los de salud, se encuentren reguladas por una red normativa integrada por leyes y reglamentos que, en la mayoría de los casos, ha llegado a superar en su naturaleza y espíritu los preceptos contenidos en los mismos.

Este desfase, a su vez, ha generado nuevos vacíos y planteado nuevas incógnitas, sobre todo a raíz de los avances tecnológicos y los cambios en la idiosincrasia y cultura de los pueblos a los cuales se encuentran destinados.

### **La naturaleza del instrumento jurídico a diseñar**

Los cambios experimentados en las tendencias normativas contemporáneas y la necesidad de contar con normas flexibles capaces de reflejar los acelerados cambios producidos por la ciencia y la tecnología, han llevado a reflexionar sobre la naturaleza del instrumento jurídico más apto para sistematizar las normas de salud.

Así, frente a la tendencia tradicional de los códigos de salud, surge otra más contemporánea representada por las leyes generales de salud. Una ley general de salud parecería tener algunas ventajas frente a los códigos.

En primer lugar, por tratarse de una norma de forma y no de fondo como los primeros, su reforma o actualización resulta más simple. Por otra parte, estas normas parecerían incorporar con mayor claridad en los códigos tradicionales de salud, "la posibilidad de exigir al Estado prestaciones reconocidas por la ley y la imposición de deberes cívicos que significan para las personas obligaciones positivas y negativas, acciones libres o condicionadas, o la abstención de actuar, conforme una parte del marco institucional legal dentro del cual, tanto el individuo como la autoridad competente deben actuar introduciendo sus acciones hacia el fin de la salud...".

### **Estructura y contenidos de un Código de Salud / Ley General de Salud**

Sea cual fuere la naturaleza del instrumento jurídico que se desee adoptar (código o ley general), la elaboración normativa experimentada en el campo de la salud, no solo en lo específico sino también en relación con otras áreas del derecho como el civil, el penal, el comercial, el ambiental, y los cambios producidos por los acelerados procesos de globalización, hacen necesario "contar con un cuerpo legal, actualizado y específico, que provea las bases para el desarrollo de una normatividad complementaria –constituida por leyes y reglamentos–, y que regule de manera ordenada y sistemática los distintos temas que atañen a la protección de la salud, cubriendo las carencias y vacíos que presente la legislación vigente".

## Contenidos

La amplitud o extensión del código o ley general de salud, según se adopte, dependerá en primer lugar de la extensión del ordenamiento jurídico en el país. Si existen muchos vacíos legislativos, resulta conveniente que la norma sea lo suficientemente extensa para cubrir, sin llegar a ser reglamentaria, todas las áreas de la manera más exhaustiva posible.

En caso contrario, y aunque los temas se encuentren legislados de forma más completa por medio de leyes y sus respectivas reglamentaciones, la norma debe contener los principios básicos rectores con carácter de perdurabilidad. En uno u otro caso, los ejes rectores de la regulación serían los siguientes:

1. *El rol del Estado.* Siendo la salud materia de interés público, corresponderá al Estado regularla, vigilarla y promoverla. Este rubro incluye el reconocimiento de la salud pública como responsabilidad primaria del Estado y la individual como responsabilidad compartida entre éste, el individuo y la comunidad. Surge entonces la obligación por parte del Estado de promover y ejecutar acciones intersectoriales dirigidas a facilitar el desarrollo sostenido de la población a través de la seguridad ambiental, alimentaria, personal, económica, política y de la comunidad.
2. *El financiamiento.* Más que en relación con las fuentes, en este rubro también se hace necesario considerar cuál será el papel del Estado. Es decir, promoverá el aseguramiento progresivo de toda la población?, se orientará primordialmente hacia las acciones de salud pública y a subsidiar la atención médica de las poblaciones de escasos recursos?, existirá el derecho al libre acceso a las prestaciones y a elegir el sistema provisional de preferencia?.
3. *La provisión de servicios.* Nuevamente la definición de la competencia estatal aparece intrínseca a este tema. La provisión de servicios de atención médica es materia de interés público. Por lo tanto, es responsabilidad del Estado promover condiciones que garanticen una adecuada cobertura de prestaciones a la población. Sin embargo en la prestación en sí, será necesario determinar la naturaleza y papel del Estado (principal, supletorio)?.
4. *La participación del sector privado* (entidades privadas, organizaciones no gubernamentales, organizaciones comunitarias y agencias de cooperación). Promover su intervención, en concordancia con otras instituciones del sector, en la solución de los problemas y la ejecución de las políticas de salud en el ámbito de la prestación de servicios, mejoras al ambiente y desarrollo integral de las comunidades.
5. *La naturaleza de salud como derecho.* Es decir, como producto social resultante de la interacción entre el modelo y nivel de desarrollo del país, las condiciones de vida de las poblaciones y la participación social en salud y bienestar a nivel individual y colectivo.
6. *La vigilancia de otros derechos frente a la salud.* La posibilidad de limitar derechos como el de propiedad, tránsito, inviolabilidad del domicilio, trabajo, empresa, comercio e industria a las restricciones que establezca la norma de salud.

Las materias a incorporar en un código o ley general de salud son las típicamente relacionadas con las de promoción, prevención, atención y rehabilitación de las personas, la comunidad y el medio.

Sin embargo, es conveniente llamar la atención con respecto a la manera de regular algunos temas incorporados en las mencionadas áreas, y a la inserción de otros que con anterioridad no se mencionaban. En tal sentido, es importante considerar:

1. Catálogo de derechos de la persona en relación con su salud. Tales como:
  - o Al respeto a su personalidad, dignidad humana e intimidad, a no ser discriminado por ningún motivo.
  - o A ser informada, en términos comprensibles, sobre los servicios a los cuales puede acceder y a los que se le brinden a ella y a sus familiares.
  - o A la confidencialidad de la información en su expediente y a la estancia en instituciones de salud pública o privadas.
  - o A ser informado de manera completa y continuada sobre el proceso, incluyendo el nombre del facultativo que interviene, diagnóstico, pronóstico y alternativas de tratamiento, y a recibir la consejería por personal capacitado antes y después de la realización de los exámenes y procedimientos establecidos en las leyes y reglamentos.
  - o A rehusar tratamiento, salvo en los casos de urgencia o de riesgo para la salud pública, debiendo solicitar para ello el alta voluntaria o firmar la nota de abandono.
  - o A no ser sometida a tratamiento médico o quirúrgico que implique riesgo para su integridad física, su salud o su vida, sin su consentimiento previo o el de la persona llamada a darlo legalmente si la primera estuviera impedida de hacerlo, salvo en los casos de urgencia o cuando exista riesgo para la salud pública.
  - o A participar voluntariamente de manera individual, y/o a través de las instituciones comunitarias en las actividades de salud en los términos señalados por el código/ ley, sus reglamentos y disposiciones complementarias.
  - o A que quede constancia escrita de todo su proceso y a que se le extienda la epicrisis correspondiente al egresar.
  - o A la gratuidad de los servicios de promoción y prevención de la salud.
  - o A recibir atención médico-quirúrgica de emergencia cuando lo necesite y mientras subsista el estado de riesgo para su vida o su salud.
2. Catálogo de obligaciones de la persona en relación con la salud. Tales como:
  - o A velar por el mejoramiento, la conservación y la recuperación de su salud y la salud de las personas a cargo.

- o A prevenir los riesgos de accidentes y a cumplir las normas de seguridad que establecen las disposiciones pertinentes, y a cumplir con las prácticas de higiene destinadas a prevenir la aparición y propagación de enfermedades transmisibles, así como por los actos o hechos que originen contaminación del ambiente.
- o A participar en el mejoramiento de la cultura sanitaria de su comunidad.
- o La evaluación del impacto ambiental. Para los casos de realización de obras públicas y privadas susceptibles de perjudicar el equilibrio ecológico o del medio ambiente.
- o En el ámbito de la reducción de los efectos de los desastres sobre la salud. La importancia de la coordinación entre la Autoridad de Salud, la Defensa Civil y sus dependencias, las entidades públicas y los gobiernos municipales para llevar a cabo actividades sobre prevención, mitigación y preparativos para los desastres naturales, tecnológicos o derivados de conflictos sociales.
- o En el ámbito de la salud ocupacional. La importancia de establecer un mapa de riesgos laborales para la salud de los trabajadores, para cuyo fin los empleadores tendrán la obligación de comunicar a la autoridad de salud pertinente las sustancias que utilizan en el ciclo de producción. Asimismo, la importancia de establecer un sistema de información sanitaria que permita el control epidemiológico, el análisis integral y el registro de morbilidad y mortalidad por patología profesional.
- o Los accidentes, prevención y control. A través del conocimiento de las causas que los producen, la promoción y participación de la comunidad en el control de los mismos, y las acciones dirigidas a la investigación de aquéllas.
- o Las violencias. En su carácter de producto social resultante de la interacción de factores económicos, políticos, culturales e individuales, y a través del conocimiento de las causas más usuales y de los grupos más vulnerables a la misma, promover investigaciones y participación de la comunidad en la prevención, eliminación o control de las situaciones que las favorezcan.
- o La atención integral de la salud de la adolescencia. A través de la promoción de hábitos saludables, la prevención de los desórdenes emocionales y el abuso de sustancias capaces de producir hábito y/o dependencia (tabaco, alcoholes, psicotrópicos, sustancias inhalantes nocivas), las acciones de educación sexual, prevención del embarazo temprano y desarrollo de programas de prevención de la violencia y abuso sexual, y los programas destinados a desarrollar la autoestima y a facilitar el reconocimiento de sus necesidades y características por parte de la sociedad.
- o La población adulta mayor. A través de acciones intersectoriales dirigidas a la atención integral de su salud para el logro de su plena integración al desarrollo social.

## 5. MARCO REGULATORIO. UN PANORAMA A NIVEL INTERNACIONAL

La industria farmacéutica es una de las más reglamentadas, pero reconoce la necesidad de evaluaciones competentes, independientes de todos los productos antes de que se les permita entrar en el mercado.

La industria apoya el establecimiento de sistemas reglamentarios nacionales y regionales, con fondos adecuados, que proporcionen un ambiente estable y equitativo para sus productos.

La evaluación y autorización de nuevos productos debe basarse en los criterios de eficacia, calidad e inocuidad. Las consideraciones de precios, reembolsos y selección de fármacos, dentro de una política nacional global de medicamentos para el sector público, deben separarse de la evaluación científica de un medicamento y de su autorización para su venta.

La legislación debe crear un "campo de juego equitativo" donde todos los productos, que sean fabricados localmente o adquiridos para el sector público, estén sujetos a procedimientos de registro de productos y satisfagan los mismos criterios de eficacia, calidad e inocuidad.

Es importante hacer cumplir la legislación; ya que la emisión de reglamentaciones que no puedan implementarse en forma adecuada puede llegar a crear compromisos que erosionan la credibilidad del sistema de control.

Las normas de los requisitos técnicos para el registro de productos deben establecerse claramente pero también deben ser suficientemente flexibles para permitir normas y métodos alternativos, cuando los mismos se justifiquen científicamente.

Las agencias reglamentarias, especialmente las que cuentan con recursos limitados, deben beneficiarse de la evaluación científica llevada a cabo por otros cuerpos reglamentarios bien establecidos y con amplia experiencia; los recursos escasos no deben ser usados para evaluaciones duplicadas de datos y las compañías no deben realizar pruebas por duplicado para satisfacer requisitos locales, a menos que exista una justificación evidente. (38)

Otro punto importante es que la biodisponibilidad y bioequivalencia de los medicamentos han surgido como un resultado internacionalmente importante durante las dos últimas décadas. El extraordinario crecimiento de la industria de los medicamentos genéricos principalmente en los Estados Unidos, Japón y la Comunidad Europea, han adicionado una nueva dimensión para el resultado de calidad de medicamentos llamados bioequivalentes; al ser intercambiables con el producto innovador (31).

## 5.1 ESTADOS UNIDOS

La primera regulación en los Estados Unidos de productos farmacéuticos fue la Ley de Control de Biológicos de 1902. Esta legislación fue creada como respuesta a una contaminación que se presentó en una antitoxina de difteria que infectó a 13 niños. Este incidente contribuyó a tomar mayor interés sobre la seguridad de los alimentos y medicamentos. Estos eventos rápidamente tomaron importancia también en la Ley Pura de Alimentos y Medicamentos de 1906, que se enfocaron principalmente en el abastecimiento de alimentos y medicamentos, lo que ocasionó que los fabricantes de medicamentos proporcionaran una adecuada indicación, es decir, el fabricante cuenta con una fórmula estandarizada para realizar su producto o debe proporcionar una lista completa del contenido de los productos. Esta ley no contenía ningún control sobre la introducción de medicamentos nuevos. Simplemente decía que los medicamentos transportados en el comercio interestatal no podían estar adulteradas ni rotuladas de manera engañosa. En adición, la Ley de Alimentos y Medicamentos se expandió a la Agencia de Química. En 1931, los aspectos regulatorios de la Agencia de Química se convirtió en la conocida Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés), la cual hasta ahora es responsable de la evaluación de nuevos productos y vigilar su fabricación.

Fue la industria farmacéutica la que inició los ensayos preclínicos de los nuevos medicamentos en animales de laboratorio. La primera legislación específica encaminada a salvaguardar la inocuidad de los medicamentos fue desencadenada por otra tragedia, la comercialización de un elixir de sulfanilamida en dietilenglicol. Esto hizo que se modificará la Ley de Alimentos y Medicamentos y Cosméticos en 1938 para requerir que las firmas que proyectasen comercializar un nuevo producto farmacéutico debían presentar una Solicitud para Nuevos Medicamentos (NDA). A pesar de estos adelantos, otra tragedia más – la de la Talidomida – condujo a la promulgación por el Congreso de Estados Unidos de las enmiendas de 1962 de Kefauver–Harris a la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos. Las disposiciones más importantes de las enmiendas de Kefauver–Harris de 1962 requieren que se debe demostrar que todos los medicamentos son eficaces, además de inocuas para sus usos propuestos. Ver tabla 4. (17)

**Tabla 4. Primeras Legislaciones en la Industria Farmacéutica**

1902	Ley de Control de Biológicos
1906	Ley Pura de Alimentos y Medicamentos
1938	Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos
1962	Ley de Enmiendas de Medicamentos Harris–Kefauver
1984	Ley de Competencia de Precios de Medicamentos y la Restauración del Término de Patente

En 1984, el Congreso aprobó la Ley de Competencia de Precios de Medicamentos y la Restauración del Término de Patente (Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act). Primero, al establecerse la ANDA (Abbreviated New Drug Application, por sus siglas en inglés), permitió a los fabricantes de medicamentos genéricos demostrar que los medicamentos son "bioequivalentes" al producto pionero, antes de repetir todos los estudios de seguridad y eficacia. Desde 1984, cientos de productos han sido introducidos bajo las estipulaciones de la ANDA. Segundo, la ley estableció una fórmula para incrementar el tiempo de la patente de un nuevo producto al reponer algún tiempo perdido (arriba de 5 años) debido a los procesos regulatorios de pre-venta. (17)

La regulación de la industria farmacéutica se ha venido desarrollando para responder a las necesidades de protección del consumidor y desarrollo de la industria; intentando el balance de los beneficios y costos de la regulación (17).

Para la evaluación y aprobación de medicamentos en Estados Unidos, los patrocinadores necesitan presentar ante la FDA evidencia acumulada de la efectividad, seguridad y pruebas clínicas bien controladas. Las regulaciones para conducir las pruebas clínicas y la propuesta, revisión y aprobación de los resultados clínicos para los componentes farmacéuticos se pueden consultar en el Código de Regulación Federal (CFR, por sus siglas en inglés) (ver 21CFR parte 50, 56,312 y 314)

La FDA tiene jurisdicción sobre la administración de la regulación y en la aprobación de los medicamentos. Y existe en la legislación diferentes requisitos para cada producto. Estas regulaciones cubren la Investigación de un Nuevo Medicamento (IND: Investigational New Drug, por sus siglas en inglés) y la solicitud para un nuevo medicamento (NDA: New Drug Application, por sus siglas en inglés), medicamentos huérfanos, OTC (Over the Counter, por sus siglas en inglés), la ANDA para medicamentos genéricos, estableciendo una solicitud de licencia para el producto.

### **Solicitud de la abreviación de un nuevo medicamento. ANDA (Abbreviated New Drug Application)**

Una abreviación de un NDA (New Drug Application, por sus siglas en inglés) es una ANDA y es usualmente reservada para medicamentos genéricos, los cuales son duplicados de productos previamente aprobados bajo un NDA. Para un ANDA los reportes de estudios no – clínicos de laboratorio e investigaciones clínicas, excepto para aquellas pertenecientes a la biodisponibilidad *in vivo* del medicamento no se requieren.

La información puede omitirse cuando la FDA ha determinado que la información anteriormente disponible es adecuada para establecer que una forma farmacéutica de un medicamento reúne los estándares reglamentarios. Las copias o duplicados de los medicamentos son usualmente referidos como productos con el mismo ingrediente activo, vía de administración, forma farmacéutica, potencia, o condición de uso los cuales pueden hacerse por diferentes fabricantes (39).

Los medicamentos genéricos están aprobados por la Oficina de Medicamentos Genéricos (OGD, por sus siglas en inglés), el Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER, por sus siglas en inglés) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés). El proceso de aprobación fue formalizado por la Ley de Competencia de Precio y Restauración del Término de Patente de 1984 (Ley de Waxman–Hatch) este decreto creó una estructura para las extensiones del

periodo de la patente y los periodos de exclusividad sin patente para productos con nombre de marca y estableció por primera vez un proceso de aprobación de una ANDA (40).

La FDA bajo la Ley de Competencia de Precio y Restauración del Término de Patente, puede aprobar medicamentos genéricos si la compañía proporciona evidencia de la cantidad y velocidad de absorción de sus medicamentos y no muestran diferencias significativas con el producto innovador, cuando son administrados a la misma dosis molar de la proporción terapéutica bajo condiciones similares de experimentación (21 CFR 320) (39)

La Ley de Competencia de Precio y Restauración del Término de Patente establece que la FDA como autoridad para la aprobación de los medicamentos genéricos revisa también la bioequivalencia por medio de una ANDA. En un ANDA se debe incluir información del producto, datos farmacocinéticos, análisis estadístico, metodología analítica, validación y datos clínicos. La ANDA se basa en la bioequivalencia de un medicamento genérico con un medicamento de marca que cuenta con apropiada información química, de fabricación y de etiquetado. Los patrocinadores de los medicamentos genéricos no tienen que duplicar los estudios clínicos, estudios de toxicidad en animales, ni costosos estudios clínicos de eficacia que apoye la aprobación de la FDA como el medicamento de marca (NDA). La ANDA contiene datos que se someten a revisión por parte de la Oficina de Medicamentos Genéricos (OGD, por sus siglas en inglés) para su última aprobación para antes de empezar a comercializarlo.

Para asegurar la validez de la valoración de la bioequivalencia, la División de Bioequivalencia de la Oficina de Medicamentos Genéricos del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) emitió una "Guía en procedimientos Estadísticos para Estudios de Bioequivalencia usando un diseño estándar de dos tratamientos cruzados" en julio de 1992. Recientemente, al asegurar la intercambiabilidad, se emitió una guía sobre "Estudios de Bioequivalencia In vivo basados en Bioequivalencia Poblacional e Individual" (39).

A continuación se muestran algunos requisitos del contenido y formato de un ANDA que se encuentra descrito en el 21 CFR 314.94:

- Forma de solicitud
- Fundamento para someter una ANDA
- Declaración de la certificación de patente y exclusividad
- Comparación entre el medicamento genérico y la lista de medicamentos de referencia
- Indicación
- Biodisponibilidad y bioequivalencia
- Componentes y composición
- Controles de materias primas
- Descripción del proceso de fabricación
- Controles en-proceso
- Proceso de etiquetado
- Envases y recipientes
- Controles para el producto terminado
- Métodos analíticos
- Estabilidad del producto terminado

- Otra información

#### A. Forma de Solicitud

La forma de la FDA 356h se debe llenar señalando la marca original e indicando la información que se requiere bajo la 21 CFR 314.94 (a) (1). En la forma debe enlistarse todo lo pertinente al archivo maestro del fármaco (DMF, por sus siglas en inglés). En la solicitud debe identificarse la lista de medicamentos de referencia.

#### B. Los fundamentos para una ANDA

En la solicitud se debe mencionar la lista de medicamentos de referencia incluyendo su forma de dosificación y potencia (21 CFR 314.94 (a) (3) (i)), identificando en la publicación de medicamentos aprobados con las evaluaciones de equivalentes terapéuticos (en el libro Naranja, "Orange Book", por sus siglas en inglés), por el símbolo "+". Los productos designados con el símbolo "+" es el medicamento seleccionado como el estándar de referencia para realizar las pruebas de bioequivalencia.

La ANDA de un producto debe tener el mismo principio activo, dosis, potencia y vía de administración como el medicamento de la lista de referencia [21 CFR 314.94 (a) (5) (i) (A) y 314.94 (a) (6) (i) (A)].(41)

También se realizan procesos de revisión químico/ microbiológica que proporcionan seguridad de que los medicamentos genéricos hayan sido fabricados de una manera reproducible bajo condiciones controladas (ver figura 10).

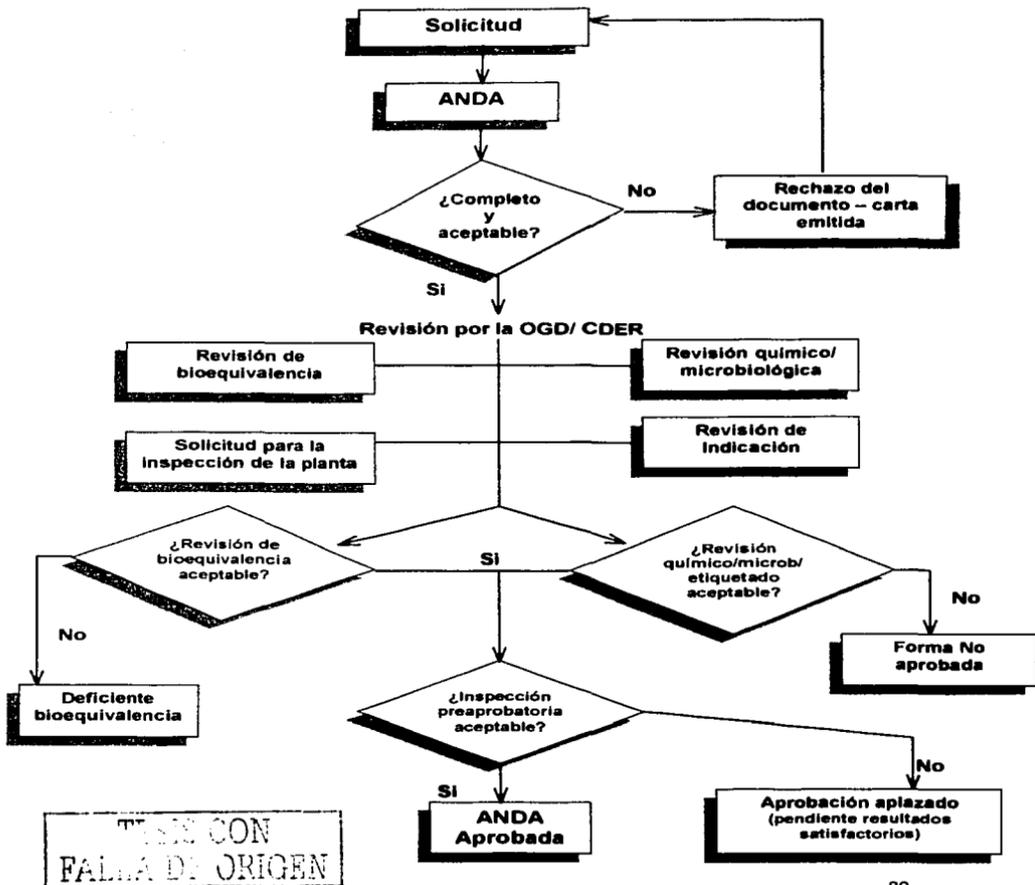
"Muchas de las revisiones de la FDA de medicamentos genéricos y medicamentos de marca son las mismas". Hay 8 partes principales para la revisión de la FDA de una solicitud de una empresa para vender un medicamento genérico (26):

1. La aprobación de la FDA de un medicamento de marca es la "misma" como la propuesta para un genérico.
2. El fabricante debe mostrar que el medicamento genérico es "bioequivalente" al medicamento de marca.
3. En el marbete del medicamento genérico debe contener la información que es esencialmente la misma como el medicamento aprobado.
4. Se debe llenar un documento que contenga los componentes químicos del medicamento genérico, el proceso de fabricación y las medidas del control de calidad, cada paso del proceso deben ser detallados para la revisión de la FDA.
5. Se debe asegurar ante la FDA que las materias primas y el producto terminado reúne las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP, por sus siglas en inglés), para reunir los estándares de pureza de los medicamentos.

6. Deben mostrar que el medicamento genérico es estable bajo condiciones extremas de temperatura y humedad antes de que pueda ser vendido. Y una vez en el mercado, se debe continuar monitoreando la estabilidad del medicamento. Se debe demostrar que el envase y el sistema de cierre no interacciona con el medicamento. En medicamentos estériles deben asegurar la esterilidad y demostrar la integridad microbiológica de los productos.
7. Deben proporcionar una descripción completa de la fabricación, procesamiento, empaque, etiquetado y control del medicamento. Esto debe certificar que se encuentran de acuerdo con las regulaciones federales con respecto a las GMP's y pasar la inspección de la FDA.
8. Antes de aprobar un medicamento genérico la FDA usualmente dirige una inspección específica del producto, al proponer el lugar de fabricación para asegurar la capacidad de reunir los requisitos de la solicitud y garantizar que el producto puede fabricarse consistentemente.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

**Figura 10. Proceso de Revisión de un medicamento genérico (ANDA)**



## 5.2 JAPON

### Regulación Farmacéutica en Japón

#### Procedimiento de aprobación de medicamentos

Antes de que un medicamento pueda ser fabricado o vendido en Japón, debe primero aprobarse por el **Ministerio de Salud y Bienestar** (MHW, por sus siglas en inglés). El MHW decide sobre la aprobación de nuevos medicamentos basados sobre la recomendación por el Consejo Central de Asuntos Farmacéuticos (46). La calidad, eficacia y seguridad de nuevos medicamentos requiere una revisión especialmente cuidadosa. Por consiguiente, en el Consejo Central de Asuntos Farmacéuticos (órgano consultor del Ministerio de Salud y Bienestar) está integrado por expertos en el campo de la ciencia médica, farmacéutica, veterinaria y estadística que deliberan sobre los sujetos basándose en datos sobre estudios básicos y clínicos. En este mecanismo también se incluyen la decisión al realizar un proceso en el cual el MHW toma las decisiones sobre las aprobaciones de los nuevos medicamentos basándose en los resultados de la deliberación del consejo (45).

Esencialmente en la fabricación, importación o venta de un medicamento, el MHW evalúa si reúne los estándares requeridos, la facilidad y el equipo de fabricación o venta. Una aprobación es un reconocimiento oficial en la que un medicamento es considerado efectivo y seguro. Un certificado de una licencia se establece al producir o importar, el medicamento y al certificar que reúne la seguridad apropiada y los estándares de fabricación (46). Cada prueba esta regulada por las Buenas prácticas de laboratorio (GLP's, por sus siglas en inglés) y por las Buenas Prácticas Clínicas (GCP's, por sus siglas en inglés) que son dirigidas apropiadamente.

Los medicamentos aprobados son re-examinados cada 6 años (o en algunos casos, cada 4 años). Si una compañía detecta un efecto dañino potencial se debe reportar al MHW. Esos reportes son revisados por el Consejo Central de Asuntos Farmacéuticos, el cual es autorizado para ordenar revisiones sobre la información del producto así como la dosis y duración de su uso. En casos extremos el MHW puede retirar el producto o detener su fabricación y uso.

A la luz de este voluminoso y complejo cuerpo regulatorio, todavía existe escepticismo concerniente a la efectividad y su integridad de los procedimientos de aprobación de medicamentos en Japón (46).

#### Hacia la Reforma Regulatoria

Un número de cambios tienen que tomarse al perfeccionarse el sistema japonés de regulación de medicamentos. El proceso de aprobación de medicamentos de Japón ha sido sometido a varios cambios importantes sobre el trayecto de tres décadas.

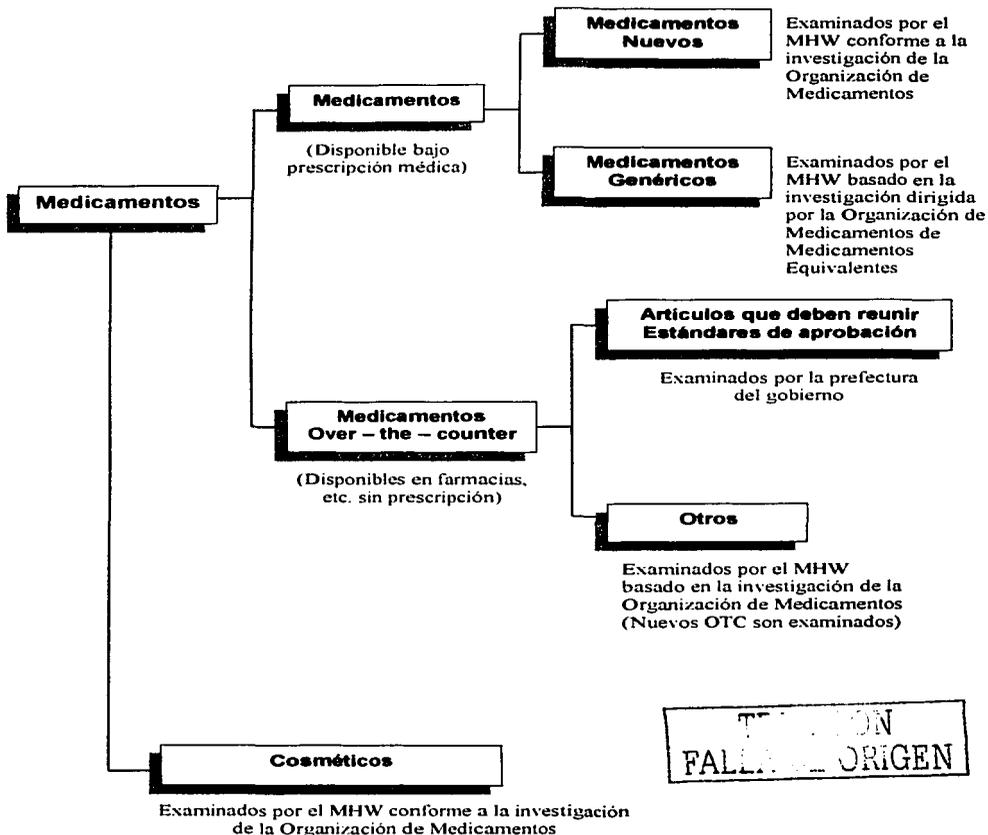
La Organización de Medicamentos (Iyakuin Kiko) se encarga de la evaluación y de proporcionar guías para la realización de las pruebas clínicas. En adición, la Organización de Medicamentos es responsable de la investigación, la integridad de la solicitud de los materiales (incluyendo la evaluación de los datos primarios), así como el monitoreo debe apegarse a los estándares de Buenas Prácticas Clínicas y Buenas

Prácticas de Laboratorio. Los resultados de esas investigaciones deben someterse a inspección por parte del Centro de Dispositivos Médicos y de Medicamentos, el cual se encarga de recibir las noticias de las pruebas clínicas, así como las solicitudes para la examinación, re-examinación y reevaluación de medicamentos. El Centro evalúa los materiales sometidos por la Organización de Medicamentos e investiga las recomendaciones hechas al nivel del Subcomité del Consejo Central de Asuntos Farmacéuticos. Finalmente, el centro prepara y somete un reporte de examinación en cada solicitud de medicamentos, para la División de Administración de Licencias de la Agencia de Seguridad de Medicamentos.

Bajo la propuesta, un nuevo órgano, la Agencia de Seguridad de Medicamentos (Iyakuin Anzen Kyoku) es responsable de las funciones regulatorias involucrando la evaluación de seguridad de los medicamentos, la licencia e inspección. El Instituto Nacional de Evaluación de Medicamentos y Alimentos (Kokuritsu Iyakuin Shokuin Eisei Kenkyujo) fue reorganizado y ahora se le conoce como el Instituto de Evaluación de Medicamentos y Alimentos. Al estudiar la creación y administración del Centro de Examinación de Medicamentos y Dispositivos Médicos (Iyakuin Iryo-kiki Shinsa Sentaa), el cual asume mayor responsabilidad para la examinación farmacéutica, como la reexaminación y reevaluación. El objetivo detrás de esas reformas es eliminar las consecuencias indeseables de un sistema de administración, en el que funciones económicas y regulatorias o ambas tienen que ser resididas dentro de una unidad administrativa simple.

Mientras tanto, el Consejo Central Médico de Seguridad Social debate sobre la materia de abandonar o no el sistema de precios de los medicamentos de marca en favor de un esquema de medicamentos genéricos. El Consejo discute la posibilidad de difundir el uso de medicamentos genéricos en Japón. En casos donde, un sistema de servicio plano de gratificación ha sido empleado, el precio bajo de los medicamentos genéricos ha entrado al mercado a competir contra medicamentos de marca más costosos, que son enlistados en un cuadro de reembolso. Si la calidad de los medicamentos genéricos es determinada al ser idénticos a los medicamentos de marca, entonces el uso de genéricos debe ser promovido en orden a hacer un ahorro en el gasto de la salud. En el caso de medicamentos que tengan que ser enlistados en el cuadro de gratificación para extender el periodo de tiempo de patente, el Consejo a considerado la idea de enlistarlos de acuerdo a un nombre único (de acuerdo al nombre genérico o al principio activo) antes del nombre de marca, ver figura 11. (46)

**Figura 11. Clasificación de las inspecciones para la aprobación de los medicamentos y cosméticos**



Con respecto a la regulación de la Industria Farmacéutica en Japón se incluye:

- Registro

Cualquier medicamento que se vaya a fabricar o importar en Japón debe autorizarse bajo la Ley de Asuntos Farmacéuticos. Esta ley regula la producción, importación, venta y el suministro de medicamentos, dispositivos médicos y cosméticos. Japón ha modernizado su proceso de aprobación en promedio al tiempo de revisión que es de 18 meses para medicamentos de prescripción y 10 meses para medicamentos sin prescripción. Los medicamentos OTC tienen que ser aprobados por el MHW y pueden venderse en farmacias (Yakkyoku) o en tiendas especiales (Yakushu – shou).(47)

Las recientes tendencias económicas, incluyen el creciente déficit presupuestario en Japón, combinado con una rápida expansión, al crear una coalescencia en las condiciones favorables de comercialización para incrementar la venta de los medicamentos genéricos en Japón. El gobierno japonés está tratando de reformar el sistema de salud, que conduce a políticas para que fortalezcan la reducción del consumo de medicamentos prescritos y/ o estimulen incentivos para usar medicamentos más baratos, como los medicamentos genéricos. Como resultado, cualquier reforma del sistema de salud es probable que incluya elementos designados para alentar la disminución en el gasto de medicamentos. (48)

Un signo de las interacciones del gobierno de Japón al apoyar el uso de medicamentos genéricos fue anunciado por el MHW, al publicarse la 1ª edición de la "Información sobre la Calidad de los Medicamentos Éticos" en el libro naranja Japonés (conocido como "Japanese Orange Book", *JOB*, por sus siglas en inglés) en mayo 31 de 1999. El MHW espera que se incremente la confianza en el uso de los medicamentos genéricos en Japón, que lleve a una disminución en el gasto del cuidado de la salud. (48)

Un número importante de fabricantes farmacéuticos recientemente entró al mercado de medicamentos genéricos con anticipación del incremento en la demanda para medicamentos genéricos, resultado de la reforma para el cuidado de la salud. De acuerdo a la Asociación de Fabricantes de Medicamentos Éticos (Iyaku – kyo), la proporción de medicamentos éticos en Japón es de aproximadamente 7.5 % del total del mercado de medicamentos de prescripción. Iyaku – kyo espera que la proporción de medicamentos genéricos en Japón este ocupada por muchos fabricantes de medicamentos genéricos. Aproximadamente el 50% de fabricantes de medicamentos genéricos en el área de Kansai indica que la proporción de medicamentos genéricos, se espera alcance más del 10 % en los próximos 5 años. (48)

El número de aprobaciones (Licencias) en 1998 se muestra en la siguiente Tabla:

**Tabla 5. Licencias aprobadas en Japón**

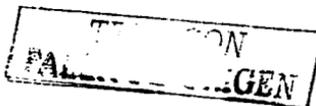
		Medicamentos éticos*	Medicamentos OTC	Cosméticos
Fabricación	Aprobación	914	687	492
	Aprobación de la revisión parcial	784	294	117
	<b>Total</b>	<b>1,698</b>	<b>981</b>	<b>609</b>
Importación	Aprobación	294	26	91
	Aprobación de la revisión parcial	220	18	56
	<b>Total</b>	<b>514</b>	<b>44</b>	<b>147</b>

\* Correspondiente a nuevos medicamentos y Medicamentos Genéricos

Sin embargo, la proporción de los medicamentos genéricos en Japón debe esperarse al incrementarse, en un futuro cercano factores que influyen el estado de los medicamentos genéricos, tal como el aseguramiento de la calidad, la expansión del valor de reembolso, etc. Los fabricantes de medicamentos genéricos de Estados Unidos están interesados en entrar al mercado japonés debiendo monitorear cualquier desarrollo en la reforma para el cuidado de la salud que está en debate en Japón.

Y de acuerdo al uso de medicamentos genéricos, el MHW ha tomado varias medidas:

Asegurando la calidad de los medicamentos genéricos que es uno de los factores necesarios al incrementar su uso. Desde 1997, el MHW ha iniciado la reevaluación de la calidad basado en la elución de los resultados de las pruebas. El JOB conduce a los medicamentos genéricos cuyas pruebas de disolución de calidad han sido confirmadas a través de una reevaluación. Este describe los métodos de las pruebas de disolución, las curvas de las pruebas de disolución y las características fisicoquímicas de los medicamentos éticos. De acuerdo a la Agencia Farmacéutica y de Seguridad Médica del MHW, el propósito del JOB es para cualquiera, confirmar la calidad de medicamentos genéricos. El MHW ha distribuido 600 copias desde la primera edición. (48)



- Aprobación y autorización

Un importador o un proveedor extranjero debe obtener la aprobación del MHW, lo que sería la contra parte de la FDA. Los requisitos de aprobación que se le llama un “*shonin*”, basado en la eficiencia y seguridad del producto y una autorización se le llama “*kyoka*” al tratar el *shonin* del producto aprobado, basado en el personal y la calificación de las facilidades. Bajo la Ley de Asuntos Farmacéuticos, esos requisitos de aprobación *shonin* y autorización *kyoka* aplica igualmente a fabricantes extranjeros y nacionales (48).

El *kyoka* debe ser contenido por un importador/ distribuidor en Japón (un subsidiario de compañías estadounidenses, si reúne los requisitos del *kyoka* es elegible). Sin embargo, muchas compañías estadounidenses tienen subsidiarios japoneses o los importadores obtienen el *shonin* y el *kyoka* o ambos, esto proporciona un control completo del importador sobre el producto dentro del mercado japonés (48).

Las aprobaciones del *shonin* y el *kyoka* están dadas por la División de Evaluación y Autorización del MHW. Sin embargo, las solicitudes deben ser sometidas a través de la Oficina Local de la Prefectura. Hay una tercera parte de revisión organizada para suplementar el pequeño staff del MHW para revisar las solicitudes para medicamentos genéricos, el cual recomienda la aprobación de la División de Evaluación y Autorización del MHW. Al otorgar un nuevo medicamento en Japón para pruebas clínicas y/ u otros estudios, para la preparación de una solicitud para importación y para aclarar el uso de los medicamentos todavía no aprobados. (48)

En adición, los esfuerzos para garantizar una armonización internacional entre las regulaciones sobre medicamentos están siendo dirigidas para proporcionar excelentes medicamentos, a través de la ICH.

### 5.3 UNION EUROPEA

La Unión Europea (UE), es una organización supranacional del ámbito europeo dedicada a incrementar la integración económica y política y a reforzar la cooperación entre sus estados miembros. La Unión Europea nació el 1 de noviembre de 1993, fecha en que entró en vigor el Tratado de la Unión Europea o Tratado de Maastricht, ratificado un mes antes por los doce miembros de la Comunidad Europea (CE)—*Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, Reino Unido, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburgo, Países Bajos, Portugal y España*. Con la entrada en vigor del Tratado, los países de la CE se convirtieron en miembros de la UE y la CE se convirtió en la UE, que en 1995 se vio ampliada con el ingreso en su seno de *Austria, Finlandia y Suecia*.

Representantes de cada país de la CE negociaron el Tratado de la Unión Europea en 1991, y en diciembre el Consejo Europeo se reunió en Maastricht (Países Bajos), para examinar un borrador. Tras intensas negociaciones entre los Estados Miembros, el tratado final fue firmado por el Consejo Europeo el 7 de febrero de 1992. Una disposición del Tratado establecía que los electores de cada estado miembro tenían que aprobar la Unión Europea por referéndum; el Tratado fue ratificado en octubre de 1993. La Unión Europea quedó establecida el 1 de noviembre, fecha en que el Tratado entró en vigor. El 1 de enero de 1995 se produjo una cuarta ampliación de la UE con el ingreso de Austria, Finlandia y Suecia. En este sentido, el 15 de diciembre de 1996 se aprobó es estatuto jurídico del *euro* (nombre adoptado un año antes para la futura moneda única europea).

La toma de decisiones en la UE se divide entre las instituciones europeas supranacionales y los gobiernos de los estados miembros. Los tres principales órganos de la UE son la Comisión Europea, el Parlamento Europeo y el Consejo de Ministros (compuesto este último por ministros de cada uno de los gobiernos de los estados miembros). El Tribunal Europeo de Justicia actúa como árbitro final en asuntos legales o disputas entre instituciones de la UE, o entre éstas y los estados miembros.

En el mismo año, un nuevo sistema farmacéutico de registro fue establecido, con la Agencia Europea para la Evaluación de productos Medicinales (EMA, por sus siglas en inglés) que fue establecida en 1993 para unificar las prácticas regulatorias y mejorar el acceso al mercado dentro de la UE. En febrero de 1995, la EMA implementó el procedimiento centralizado para la aprobación de medicamentos dentro de la UE (54). La primera función de la EMA es proporcionar el mejor dispositivo científico acerca de la evaluación de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. Así el EMA supervisa los medicamentos con el uso de guías sobre Buenas Prácticas de Fabricación, Buenas Prácticas de Laboratorio y Buenas Prácticas Clínicas. El Comité de Propietarios de Productos Medicinales (CPMP, por sus siglas en inglés), y la EMA se encargan de algunas funciones como:

- Las evaluaciones de productos medicinales sujetos al procedimiento de autorización para venta.
- Transmisión de varios reportes de evaluación e indicación para los productos medicinales.
- Coordinación del sistema de farmacovigilancia.
- Coordinación de la verificación de acuerdo con las GMP's, GLP's, GCP's.
- Registro del estado de las autorizaciones de comercialización.

- Asistencia a la Comunidad y Estados Miembros en información proporcionada a los profesionales al cuidado de la salud y al público en general acerca de los productos medicinales.
- Asistencia en el mantenimiento de una base de datos pública en productos medicinales.
- Proporcionando los dispositivos en la conducción de evaluaciones y pruebas clínicas necesarias para registrar los productos medicinales.

El sistema de registro de nuevos medicamentos asegura un alto grado de seguridad al público y promueve el libre movimiento de productos farmacéuticos dentro de la Unión Europea. Las nuevas solicitudes de autorización de comercialización son evaluadas en las áreas de calidad, seguridad y eficacia.

El proceso de armonización de la Unión Europea, usado para dirigir el sistema de registro fue efectivo en enero 1° de 1995. Las reglas obligatorias en Europa son proporcionadas en unas series de Directivas promulgadas desde 1965 (49).

Desde el comienzo de la base Directiva Europea 65/65 EEC, el ambiente legal para el registro y comercialización de productos medicinales en la Unión Europea (comprendida por los Estados Miembros: Austria, Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Irlanda, Luxemburgo, los Países Bajos, Portugal, España, Suiza y el Reino Unido) ha cambiado considerablemente.

En la Unión Europea un  *Mercado Único*  para productos medicinales es la meta. Los procedimientos de la Comunidad se han establecido para mejorar las autorizaciones comerciales para toda la Unión Europea. (50)

Desde 1998, tres vías diferentes han existido en la Unión Europea para obtener las aprobaciones de las autorizaciones de comercialización:

- Solicitud Nacional. El producto es comercializado en un solo Estado Miembro o llamado también Estado Miembro de Referencia (RMS, por sus siglas en inglés) designado para iniciar una autorización de venta, como la plataforma para iniciar el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo (MRP, por sus siglas en inglés).
- Descentralización o Procedimiento de Reconocimiento Mutuo. Estados Miembros reconocen mutuamente la autorización inicial de venta otorgada por el RMS, de este modo se convierte en Estado Miembro Concertado (CMS, por sus siglas en inglés).
- El procedimiento Centralizado (CP). Este procedimiento de la Agencia conduce una autorización de venta en los 15 Estados Miembros.

La decisión para aprobar un producto medicinal debe usarse exclusivamente en la evaluación de la calidad, seguridad y la eficacia independientemente del procedimiento (nacional, descentralizado o centralizado) seleccionado.

Con el establecimiento de la EMEA y el nuevo sistema de registro de productos medicinales en la Unión Europea, la Comisión Europea decidió la revisión del sistema después de 5 años.

Las propuestas deben ayudar a mantener una revisión efectiva y un proceso de aprobación de medicamentos innovadores en la base de la evaluación de la calidad, seguridad y eficacia.

### **Reforma de los procedimientos de autorización en la UE**

Existen 2 procedimientos de autorización: el *procedimiento centralizado* el cual es usado para medicamentos innovadores y productos biotecnológicos y el *procedimiento descentralizado* el cual es utilizado para otros productos como los medicamentos genéricos (51).

Las características del sistema regulatorio europeo comprende:

Un *Procedimiento Centralizado* modificado que proporciona protección a los datos, orientación y evaluación científica, reduciendo la decisión del proceso y recurrir rápidamente a mecanismos justos.

Un *Procedimiento de Reconocimiento Mutuo* (MRP) con características similares. Procedimientos nacionales para productos locales incluyendo la posibilidad para duplicar registros nacionales para reconocimiento mutuo.

Un consistente sistema de farmacovigilancia para proteger la salud pública en la UE durante la caducidad de un medicamento.

Mantener por comunicación electrónica, herramientas capaces para la transparencia entre los patrocinadores y las agencias.

Es importante diferenciar 2 principales áreas:

El rol de una función de asuntos regulatorios dentro de la estrategia de la compañía o de la función de asuntos regulatorios, es un recurso estratégico.

Proyecto/ producto relacionados a estrategias reguladoras. La eficiencia en la estrategia regulatoria puede contribuir a la optimización del tiempo de venta y la disponibilidad de opciones de co-marketing, proporcionando desarrollo y necesidades regulatorias.

Algunos elementos en la UE son:

#### **Selección del Procedimiento**

El *Procedimiento Centralizado*, si exitosamente, dirige por completo una autorización para comercializar en todos los Estados Miembros. Pero requieren la disponibilidad de una marca registrada la cual sea válida en todos los Estados Miembros.

Para **medicamentos genéricos** el MRP es el procedimiento de selección siguiendo la interpretación corriente de los artículos 7a y 4.8.a.i.i.i 65/65 EEC. Los Estados Miembros tienen mayores autorizaciones para comercializar cuando el medicamento es "esencialmente equivalente", es decir, que son idénticos con respecto al ingrediente(s) activo(s), potencia y posología. El patrocinador esta obligado a proporcionar información comprensiva sobre todas las autorizaciones de comercialización contenidas

para incluir afiliaciones o licencias. Esta interpretación eventualmente conduce a la armonización de los procedimientos de los medicamentos genéricos en la UE y el impacto sobre los medicamentos originales sea buena (50).

El objetivo del procedimiento descentralizado es facilitar el acceso al mercado único de la UE para contar con el principio de reconocimiento mutuo de los medicamentos entre las autoridades de los Estados Miembros (51).

La EGA (Asociación Europea de Medicamentos Genéricos) es el cuerpo representativo para la industria farmacéutica europea de medicamentos genéricos. Formada en 1992 representada por 400 compañías.

La EGA para la industria farmacéutica de medicamentos genéricos esta regularmente involucrada en el desarrollo de la legislación y las guías farmacéuticas y mantiene un diálogo constante con instituciones de la UE y varias agencias internacionales, y europeas.

En su capacidad como representante de la industria de medicamentos genéricos europea, la EGA se enlaza con otras asociaciones internacionales y es uno de los miembros fundadores de la Alianza Internacional de Medicamentos Genéricos Farmacéuticos (52).

La venta y comercialización de cualquier producto medicinal en la UE requiere la aprobación de autoridades nacionales o de la comunidad, después de un procedimiento de evaluación de la eficacia, seguridad y calidad del producto. La razón por la cual la legislación contempla esta posibilidad, cuestión que se remonta al año 1965, cuando la Directiva 65/65 de la UE, en su versión anterior a las modificaciones introducidas por la Directiva 87/21, permitió el llamado procedimiento de registro en el cual los resultados de las pruebas farmacéuticas, toxicológicas y clínicas deben ser sustituidos por documentos bibliográficos: cuando la "especialidad no original" tenga una composición con un ingrediente activo, idéntico a una "especialidad conocida y comercializada" y cuando los efectos secundarios de la "especialidad no original" fueran conocidos y establecidos bibliográficamente de forma que hubiera sido objeto de experimentación en humanos.

Una importante contribución surge del caso emitido por la Corte de Justicia Europea (Case C – 368/96 Generics/ Squibb, OJ C40 del 8 de febrero de 1997), en el cual la corte debió regir sobre los resultados como en la interpretación de la expresión "esencialmente similar", las características físicas o atributos del producto, con respecto a los que deben determinar la similaridad y el margen de discreción de autoridades nacionales para juzgar la similaridad.

Al mismo tiempo la ley de la comunidad estimó que los requisitos colocados en la sección (iii) del artículo 4.8 de la Directiva EU 65/65, en la versión que fue proporcionada por la Directiva 87/21, cuando el poseedor del primer registro no tiene el permiso expresamente para completar el expediente para utilizarse al acreditar la seguridad y eficacia de los productos los que presentan esencialmente similaridad, las autoridades no deben considerar la solicitud para el segundo registro, a no ser que a un cierto tiempo haya transcurrido desde que el producto fue aprobado por primera vez en la UE y si ha sido vendido antes en los Estados Miembros donde la solicitud para un segundo registro se necesita archivar. Hasta adoptar la circular 3/97, ésta es emitida perfectamente definida por la ley. (53)

### **Impacto en el ambiente regulatorio**

La armonización internacional de los requisitos regulatorios tiene un enorme impacto sobre el desarrollo de medicamentos, su fabricación y registro.

Las regulaciones de medicamentos y dispositivos médicos, intentan proporcionar un proceso de revisión más rápido y la disminución de los requisitos regulatorios para la industria.

La FDA ha trabajado junto con la Comunidad Europea, con Japón y con el Tratado Libre de Norteamérica (NAFTA, por sus siglas en inglés) con el fin de armonizar las pruebas y el desarrollo de estándares sobre medicamentos. Haciendo que se incremente la seguridad y calidad de los productos que se comercialicen en nuevos mercados.

Los esfuerzos con otras regiones como el Acuerdo de Reconocimiento Mutuo (MRA, por sus siglas en inglés). Las agencias reguladoras de la FDA y la Unión Europea deben asegurar la inspección, así también de vigilar que se realicen bajo las GMP's. Y cuando una inspección es requerida, la agencia reguladora, tiene 45 días (pre-aprobación) o 60 días (post-aprobación) para realizar la inspección y emitir el reporte (49).

Uno de los principales factores para cambiar el ambiente regulatorio fue promovido por la ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Este proyecto reunió autoridades regulatorias y expertos de la Industria Farmacéutica de la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos; con el propósito de encontrar vías para armonizar las guías técnicas y requisitos para el registro de medicamentos. Y se puede mencionar a algunos de los participantes como:

- Federación Europea de Asociaciones de la Industria Farmacéutica
- Ministerio de Salud y Bienestar de Japón
- Asociación de Fabricantes Farmacéuticos de Japón
- La FDA de Estados Unidos de Norteamérica
- Investigación Farmacéutica y Fabricantes de América

En adición, asociaciones representativas de la Federación Internacional de Fabricantes Farmacéuticos, la OMS, la Asociación de Libre Tratado Europeo y la Sección de Protección de Salud de Canadá estuvieron también presentes, en donde:

1. El Grupo de Trabajo de Expertos (EWG, por sus siglas en inglés), emite borradores (guías, recomendaciones políticas, puntos a considerar), las cuales son enviadas al Comité.
2. El consenso del borrador, es revisado y adelantado por el Comité para las agencias reguladoras en las 3 regiones. Estas agencias tienen un proceso de consulta formal por encima de un periodo de 6 meses.

3. El borrador final es discutido por la Dirección del Comité y es terminado por los tres principales participantes regulatorios. El documento es recomendado por adopción para las tres regiones, y
4. La implementación: es el paso final en el proceso de armonización e incluye la incorporación de varias recomendaciones o documentos entre las regulaciones.

El proceso de la ICH ha producido una lista impresionante de guías tripartitas armonizadas, y de las cuales muchas han sido implementadas en las tres regiones. Además el Comité solicita una comparación comprensiva de requisitos de registros en las tres regiones.

El movimiento en el ambiente global regulatorio hacia una armonización de los requisitos legales ha sido excepcional. Junto con la Unión Europea, Japón y los Estados Miembros, muchas otras naciones se han interesado en unirse en la evolución del ambiente regulatorio. La armonización disminuye la confusión y dificultades de producir productos dentro de varias regiones globales.

Las diferencias en los requisitos para el registro que se dan en los diferentes países del mundo imponen una considerable sobrecarga a la industria farmacéutica con el consiguiente aumento del costo y complejidad del desarrollo y registro de nuevos medicamentos. La ICH ha conseguido un éxito notable en el desarrollo y adopción de directrices técnicas tripartitas armonizadas para la producción de datos científicos necesarios para demostrar la calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos.

Muchos cuerpos reglamentarios están realizando actualmente exámenes importantes de sus procedimientos con el fin de recobrar los costos, mejorar la eficiencia para el proceso de examen y lograr más autonomía dentro de las estructuras de servicio público.

Algunas de las razones para ello pueden explicarse en función:

- El costo elevado de la reglamentación y del control frente a los recursos decrecientes;
- Una conciencia pública creciente de los temas de salud y de la reglamentación de productos medicinales asociada con la expectativa de un acceso más rápido a tratamientos nuevos;
- Mayor responsabilidad de los servicios públicos ante la población y la tendencia hacia hacer funcionar las agencias de control reglamentario sobre modelos "comerciales";
- La creciente presión de la industria por una eficiencia mayor de las agencias reglamentarias, como resultado de la industria al costo de los controles.

Las metas relacionadas incluyen abreviar los tiempos de revisión para medicamentos genéricos y desarrollar estándares de bioequivalencia para nuevas formas de dosificación.

## 6. PROPIEDAD INDUSTRIAL: PATENTES

La industria farmacéutica basada en las investigaciones depende en gran medida de la propiedad intelectual (55), especialmente en lo concerniente a la protección de patentes. Simplemente, la industria no existiría sin protección de patentes. En Europa, Japón, los Estados Unidos y un número creciente de países en desarrollo, las normas para proteger la propiedad intelectual son mayormente adecuadas. Sin embargo lamentablemente, los derechos de la propiedad intelectual farmacéutica no son respetados universalmente. (56)

La propiedad industrial es un tipo de propiedad intelectual que relaciona las creaciones de la mente humana con su aplicación industrial. El derecho de propiedad industrial protege a la invención (por un cierto número de años, contra la copia o imitación no autorizadas), a las mejoras tecnológicas o adelantos técnicos que se hacen a la maquinaria o a los equipos industriales, a los procesos de fabricación o las técnicas de producción, y a los productos de las actividades industriales.

En forma general, se puede decir que una invención es una solución nueva a un problema técnico. Por definición, una *invención* es cualquier proceso o producto que pueda ser aprovechado por el ser humano y que esté basado en un auténtico avance por lo que debe pasar por un "examen de novedad", es decir, no debe haberse conocido de manera alguna, ni por medio alguno con anterioridad a la fecha de presentación de la solicitud para obtener la protección jurídica respectiva. (56)

### PATENTES EN EL ÁMBITO NACIONAL

Siendo uno de los primeros países independientes de España en el siglo XIX México dictó una Ley de Patentes en 1832. De acuerdo con una ley promulgada en 1976, se agrandó notablemente el número de productos y procesos no patentables, se incluyeron los productos químico - farmacéuticos y los medicamentos (excluyeron las bebidas y alimentos para consumo humano o animal, los fertilizantes, los plaguicidas, los herbicidas y los fungicidas entre otros muchos más). Los productos mencionados, durante aquellos años no contaban con protección jurídica, por lo que cualquier persona podía copiarlos gratuitamente. Estas disposiciones, desde luego, desalentaron a los inventores y a las empresas a seguir proyectos costosos y ambiciosos de investigación y desarrollo tecnológico-industrial en el campo de estos productos. (57) La revolución referendó la política mexicana en materia de propiedad industrial, y la Ley de 1978, considerada modelo de la época, ha evolucionado hasta obtener las modificaciones realizadas en 1991. Esta ley, aunque autoriza copiar patentes siempre y cuando la ruta de obtención del producto fuera diferente, en cuanto a permitir el registro de patente para que las empresas pudieran acoplarse a las nuevas disposiciones y condiciones legales. Así, la ley acepta todas las patentes otorgadas anteriormente en otros países. Estas disposiciones fueron y son criticadas por su retroactividad y por cambiar el régimen jurídico establecido en 1987. Además, la Ley Federal de Fomento y Protección de la Propiedad Industrial (LFPII) establece que (7):

- i) Las patentes tienen una vigencia de 20 años a partir de la fecha de la presentación de la solicitud, y son susceptibles de ampliarse por tres años más.
- ii) Se crea el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI) como un organismo descentralizado con personalidad jurídica y patrimonio propio, con objeto de asesorar al público sobre la materia y como la principal institución encargada en México de las patentes.
- iii) También se hace especial énfasis en el concepto de marca y su uso exclusivo. Éstas tienen una vigencia de 10 años y pueden renovarse por un periodo idéntico.

El reglamento, fue publicado en 1994, el cual provocó un fuerte impacto al sector industrial del país ya que las modificaciones a la ley, lo convirtió en el reglamento altamente esperado por todos los sectores industriales inclusive para la Industria Farmacéutica.

La Ley de Patentes o Propiedad Industrial, consiste en la protección legal que se le da a todas aquellas creaciones - tales como un producto técnicamente nuevo o una mejora a una máquina o aparato, y en la industria farmacéutica concretamente un medicamento nuevo - que día con día se presentan y que redundan tanto en un beneficio económico para sus creadores como un mayor bienestar para los consumidores y usuarios. (57)

La actual Ley se publicó el jueves 27 de junio de 1991, de ahí a la fecha se han dado varias modificaciones y derogaciones publicadas en el Diario Oficial de la Federación del 2 de agosto de 1994, entre las cuales se pueden apreciar el cambio de nombre de *Ley de Fomento y Protección de la Propiedad Industrial (LFPPI)* a *Ley de la Propiedad Industrial (LPI)*, así como ajustes a los artículos e incisos en los que se menciona a la Secretaría de Comercio y Fomento Industrial como figura, para que ahora aparezca el **Instituto Mexicano de Propiedad Industrial (IMPI)**, el cual se creó con la finalidad de ser un órgano de consulta y apoyo técnico de la Secretaría de Comercio y Fomento Industrial en materia de propiedad industrial, para dar asesoría y servicio al público en nuestro país como se mencionó anteriormente.

El reglamento se publicó en el Diario Oficial de la Federación el miércoles 23 de noviembre de 1994, en el cual se establecen los derechos y obligaciones de los solicitantes de la patente, así como la clasificación de los productos que son sujetos de propiedad intelectual, establece además las sanciones al incumplimiento de los rubros mencionados anteriormente. (58)

La LPI ha sido objeto de modificaciones desde entonces, principalmente en el contexto de la negociación del Tratado de Libre Comercio (TLC). Quizás la principal modificación sea la que se refiere al impedimento de copiar patentes cuando la ruta de obtención del producto fuera diferente. Esta disposición es de gran importancia para las industrias farmacéutica y farmoquímica nacional, ya que, ante sus limitadas estructuras con respecto a investigación y desarrollo, en el futuro deberán hacerlo bajo licencia o buscar acuerdos de transferencia de tecnología, coinversiones u otras formas de asociación con laboratorios extranjeros propietarios de las patentes. (7)

En el reglamento del Instituto Mexicano de la Propiedad Intelectual (IMPI), publicado el 23 de noviembre de 1994 aparecieron la organización y competencia de las autoridades del IMPI para el ejercicio de las atribuciones que le confiere la Ley de la Propiedad Industrial, así como funciones y atribuciones de cada uno de los departamentos y áreas que conforman su estructura administrativa.

Antes de la promulgación de la Ley de Fomento y Protección de la Propiedad Industrial, un gran número de invenciones (en sectores tecnológicos determinados) no podían patentarse en México, situación que fue aplicable a las invenciones en el campo de los productos químicos. (57)

Entre sus artículos, el artículo 23 establece la vigencia que tendrá una patente de 20 años improrrogables, contados a partir de la fecha de la solicitud y estará sujeta al pago de los derechos que señale esta ley.

A través de la explicación de esta ley, la cual está a la par con estándares internacionales como la Organización de Cooperación y Desarrollo Económico (OECD), se legalizan en México los derechos de patentes por un periodo de 20 años, constituyéndose así como una de las garantías más fuertes del mundo. (5)

En el cuadro 1 se muestra en resumen la Ley que se rige actualmente para la invención de medicamentos. (57)

### **Cuadro 1. Ley actual para patentes aplicable a la invención de medicamentos en México**

<p><b>Derechos de Propiedad Industrial relativos a las invenciones e innovaciones</b></p> <p><b>Categoría:</b> Invención</p> <p><b>Definición General:</b> Cualquier proceso o producto (incluyéndose aparatos o maquinaria entre otros) que pueda aprovecharse por el ser humano y que esté basado en un auténtico avance técnico.</p> <p><b>Título o certificado que se expide:</b> Patente</p> <p><b>Condiciones que deben satisfacerse:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. El proceso o producto debe basarse en una manera universalmente nueva-anteriormente desconocida en el mundo - de transformar la materia o la energía existentes en la naturaleza.</li> <li>2. El proceso o producto debe ser una creación de algún ser humano.</li> <li>3. El proceso o producto debe usarse o producirse en la industria o en alguna actividad productiva (agricultura, minería, construcción, servicios, etc.)</li> </ol> <p><b>Vigencia del derecho exclusivo de explotación a partir de la solicitud:</b> 20 años.</p>
--

Quando una empresa desarrolla una mejora o innovación en cualquiera de sus procesos de producción o en sus productos adquiere una ventaja relativa frente a sus competidores pero ésta, tarde o temprano puede quedar rebasada o superada por ellos.

En el campo farmacéutico la ventaja competitiva va íntimamente relacionada con otros factores, que inciden en la conservación de la salud o bien hacia el alivio de la enfermedad. (56)

Con respecto a lo anterior, cabe resaltar el hecho; de que la propiedad industrial es uno de los puntos que permiten desde la óptica anterior desalentar y combatir la competencia desleal en los países firmantes. Por ejemplo en el TLC se establecieron cinco principios para la protección de los derechos de propiedad industrial:

1. La protección y defensa de los derechos de propiedad industrial no deberán constituir obstáculo alguno del comercio legítimo.
2. Se reconoce al Convenio de París para la protección, que representa un instrumento de armonización y consenso internacional en la materia.
3. La protección que los países se comprometen a otorgar a los derechos de propiedad industrial es la mínima. Cada país, si así lo desea, puede conceder una más amplia que la comprendida en el TLC.
4. En cada uno de los países los nacionales no recibirán en esta materia un trato más favorable que el que se otorgue a los nacionales de los otros dos, sino que todos recibirán el mismo trato, como si fueran nacionales del país en cuestión.
5. Cada país podrá regular determinadas prácticas o conductas que, tratándose de derechos de propiedad, puedan considerarse anticompetitivas.

Por lo anterior el sistema de propiedad industrial es un valioso elemento de apoyo para la competitividad de las empresas farmacéuticas en los nuevos mercados. (56)

Existen varios argumentos a favor de la protección por patentes de los compuestos farmacéuticos. Entre los principales podemos mencionar los siguientes:

- La existencia de patentes garantiza la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos. Cuando un Estado reconoce las prerrogativas que otorga una patente, se desarrolla la investigación, al amparo de la confidencialidad protegida por el Estado, y el derecho a transferir la tecnología resultante obteniendo un beneficio, generando una considerable área de influencia en el medio técnico económico.
- Los medicamentos patentados están sujetos a severos controles de calidad, eficacia y eficiencia terapéutica, lo que establece una clara diferencia entre este tipo de medicamentos y las imitaciones de los laboratorios de la competencia.
- La existencia de patentes que impiden la imitación, favorece la asignación de recursos para investigación y desarrollo de nuevos y mejores productos.
- La patente protege los derechos de los propietarios y también da un prestigio a los medicamentos.

- Las patentes deben aceptarse como una cuestión de principio, ya que es la forma de reconocer el derecho de propiedad sobre las invenciones.

De acuerdo a los intereses del sector, los principales elementos de propiedad industrial que aplican son:

- **Patente**

Es el derecho o privilegio legal que concede el Estado a una persona física o moral durante un plazo fijo, para producir o utilizar en forma exclusiva, o a través de un tercero bajo su licencia, un producto o procedimiento que haya resultado de la actividad inventiva, en la industria farmacéutica, su uso se ha dado a través de los años, para proteger las invenciones en ese sector industrial.

- Producto.** La definición se refiere a los derechos exclusivos que habrán de recaer en una entidad química o sustancia química, que puede ser descriptible o que se pueda formular.
- Proceso.** El objeto de la invención es un comportamiento que se enuncia mediante la indicación de la serie de operaciones o actuaciones que habrán de tener lugar para que el resultado se obtenga. Cabe mencionar que para un mismo producto pueden existir varios procesos, lo que hace más difícil su comprobación.
- Composición.** Protege formulaciones que contienen una determinada sustancia química o combinaciones de ellas. Además de cubrir al producto abarca usos farmacéuticos de la sustancia, y en muchos casos se cubre el 100% de sus aplicaciones.
- Intermediario.** Protege el uso de nuevos compuestos que sirven como intermediarios para la obtención de una nueva sustancia de uso farmacéutico.
- Métodos analíticos.** Pueden patentarse desde cualquiera de las siguientes perspectivas:
  1. **Equipo.** Se puede proteger como patente, modelo de utilidad, diseño, etc. Implica también patentes posibles en materiales, dispositivos, procedimientos, técnicas, aplicaciones, etc.
  2. **Técnica.** Es uno de los objetos básicos de la patente, debe mejorar o aportar algo al estado de la técnica. Necesariamente, debe incluir en forma evidente, una novedad.
  3. **Materiales.** Siempre que no sean el descubrimiento de algo natural, pueden ser el resultado de la inventiva humana. Para el caso de los reactivos será patentable la preparación para esta técnica.
  4. **Procedimiento.** Cuando se trate de una novedad de manipulación.
  5. **Interpretación.** Cuando se requiere de algo patentado para realizarla.

A continuación, se mencionan las principales modificaciones a la ley vigente, que inciden en el sector industrial de los medicamentos:

- El otorgar patentes tecnológicas en áreas en las que no existía la protección en México, por ejemplo: patentes en formulaciones farmacéuticas.

- Conceder patentes para invenciones biotecnológicas incluyendo las nuevas variedades vegetales.
- Redefinir la fecha desde la cual se mide la vigencia de las patentes y la duración de éstas.
- Agilizar la diseminación de información sobre nuevas tecnologías patentables para la industria.
- El otorgamiento de licencias obligatorias sobre patentes se restringe a situaciones excepcionales de desabasto crítico de un producto o abuso notable por parte del titular de la patente.
- Se revalida en México, a favor del inventor original, la novedad de ciertos tipos de invenciones para las cuales se hubiere solicitado una patente en el extranjero.
- Dejan de otorgarse los certificados de invención como medio de protección legal para las invenciones.
- Se introduce por primera vez en la Legislación Mexicana el modelo de utilidad, con características idóneas para incentivar las innovaciones sencillas.
- Se protege la información técnica de naturaleza confidencial en la que las empresas basan parte de sus ventajas para sobresalir frente a sus competidores.
- Se establece una vigencia de 10 años para los registros de marcas, en vez de los cinco que estipulaba la ley anterior. Se mantiene la posibilidad de renovación por periodos de la nueva duración.
- Se mide la vigencia a partir de la fecha de solicitud del registro de marca, en vez de la llamada fecha legal del registro.
- Se simplifica notablemente la prueba de uso efectivo de las marcas registradas, al solicitarse únicamente, en el momento de la renovación, una manifestación de tal uso, bajo protesta de decir verdad, en vez del requerimiento de ejemplares o etiquetas, facturas de venta, etc. a los tres años de la fecha del registro como se planteaba anteriormente.
- Se mejora la protección en México de las marcas usadas y registradas también en otros países.
- Se preservan para los consumidores las ventajas derivadas del libre comercio internacional, con mercancías a las que legítimamente se aplica una marca registrada.
- Se mejora la protección a la propiedad industrial de modo congruente con las prácticas de mercadotecnia que se observan cada vez más en la actualidad.
- Se evita la posible confusión al público entre marcas registradas y nombres comerciales de establecimientos o denominaciones de sociedades, cuando éstos indiquen cierta relación con aquellas sin que verdaderamente exista tal relación.

- Se creó el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.
- Desaparece el Registro Nacional de Transferencia de Tecnología, al abrogarse la Ley de 1983 en la materia en uno de los artículos transitorios de la Ley de Fomento y Protección de la Propiedad Industrial.
- Se simplifican los procedimientos contenciosos-administrativos para mejorar en la práctica la defensa de los derechos de propiedad industrial. (58)

En México existen las siguientes figuras de protección a la propiedad industrial (Ley de Propiedad Industrial, 1991):

**Patentes** (artículo 15 LPI). Es la figura de protección que se confiere a las invenciones (toda creación humana que permita transformar la materia o la energía que existe en la naturaleza, para su aprovechamiento por el hombre y satisface sus necesidades concretas)

**Modelo de Utilidad** (artículo 28 LPI). Cualquier objeto, utensilio, aparato o herramienta que como resultado de una modificación en su disposición, configuración, estructura o forma presenta una función diferente respecto de las partes que lo integran o ventajas en cuanto a su utilidad.

**Diseño Industrial** (artículo 31 LPI). Cualquier dibujo (dos dimensiones) o diseño (tres dimensiones) que da apariencia propia o decora un producto.

**Marca** (artículo 88 LPI). Cualquier signo visible que sirva para distinguir los productos o servicios de otros de su misma especie en el mercado.

**Marca Colectiva** (artículo 96 LPI). Cualquier marca que sea utilizada por el conjunto de miembros de una asociación de productores, comerciantes o prestadores de servicios, que se distinga en el mercado.

**Nombre Comercial** (artículo 105 LPI). Cualquier signo, palabra o nombre propio que sirve para distinguir un establecimiento comercial o de servicios dentro de la zona, respecto a otros del mismo tipo.

**Secretos Industriales** (artículo 82 LPI). Toda información de aplicación industrial o comercial que guarde una persona física o moral con carácter confidencial, que le signifique obtener o mantener una ventaja competitiva económica frente a terceros en la realización de actividades económicas y respecto de la cual haya adoptado los medios o sistemas suficientes para preservar su confidencialidad y el acceso restringido de la misma.

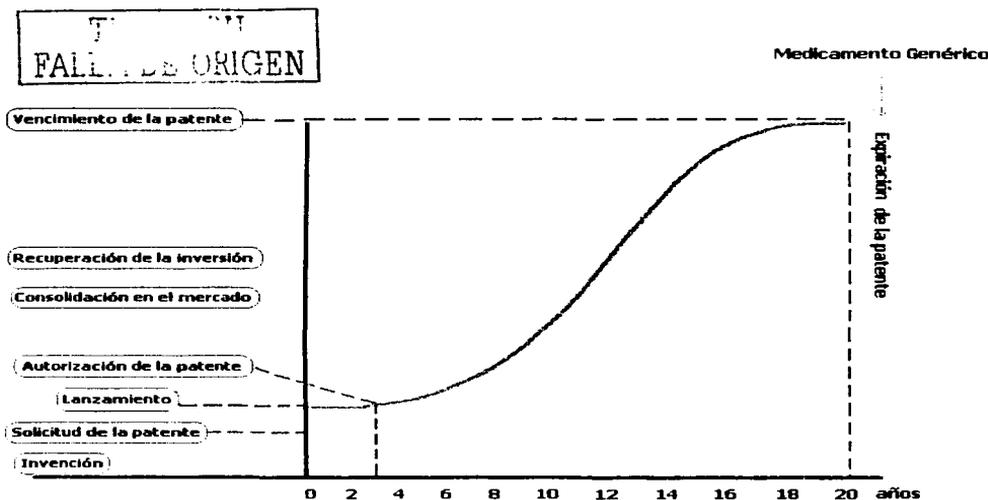
El sistema de patentes de un país, por el contrario, hace énfasis en la creatividad y la inventiva, considerando que será la sociedad a través de la figura de patente la que se encargue del reconocimiento de los méritos de la investigación.

La protección por patente de un nuevo principio activo es de importancia para una empresa que realiza investigación y desarrollo, ya que solo pueden justificarse

económicamente los gastos de tiempo y material en el desarrollo de un nuevo medicamento.

En la figura 12 se muestra una representación esquemática de la vida patentada de un medicamento extrapolada al modelo de la curva "S" de Gompertz, en esta figura es posible apreciar los principales eventos que se dan en el patentamiento de un medicamento desde la solicitud de la patente, el otorgamiento de la misma y el vencimiento, cabe aclarar que se consideran otros eventos importantes como posibles indicativos de la vida de un medicamento.

**Figura 12. Vida de patente de un medicamento en asociación con el modelo de curva "S"**



En México, el proceso de investigación y desarrollo de productos, la insuficiente producción, y otros procesos complementarios no parecen ser determinantes en la industria farmacéutica, sin embargo a nivel internacional esto sí es muy relevante. (58)

La Ley de Salud concede a otros laboratorios, pasado el tiempo de protección de patente, el derecho de adquirir la fórmula y elaborar un producto idéntico - un **genérico**- y comercializarlo (ver anexo 3). Puesto que quien elabora un genérico se ahorra el costo de algunas etapas de la investigación, este producto debe ser más barato que el original. (59)

La industria farmacéutica mexicana se ha fortalecido en los últimos años, a través de inversiones e incrementos en la productividad. Prueba de ello es que ha ampliado en forma importante su participación a los mercados de exportación: a Europa en el caso de materias primas, principalmente antibióticos; a Centro y Sudamérica en medicamentos y a Estados Unidos en productos auxiliares para la salud. Esto ha permitido que la industria sea atractiva para nuevos inversionistas, especialmente para la industria europea, que busca disminuir costos en los medicamentos terminados que consume y conservar sus mercados de exportación buscando instalaciones más competitivas para la fabricación.

## UN VISTAZO EN EL AMBITO INTERNACIONAL

La primera legislación sobre los derechos de propiedad intelectual tiene más de quinientos años. La Ley de Venecia dictada en 1474 confería protección a dichos derechos pero disponía que el gobierno de Venecia tenía el poder para usar cualquier invención patentada para el bien público. Desde el comienzo, la protección de los derechos de propiedad intelectual estuvo subordinada a la búsqueda del bienestar común. Después se dicta la Ley Francesa (1791), la Ley Austriaca (1810), la Convención de París para la Protección de la Propiedad Intelectual (1883). En esta última, los países tenían la libertad para decidir las áreas de no patentabilidad, duración de las patentes y establecer los derechos exclusivos a los dueños de las patentes. Los países usaron la convención de París para excluir los productos farmacéuticos de la protección de patentes, establecer la duración de las patentes de 7 a 10 años, fabricación del producto en el país que da la patente y el otorgamiento de licencias obligatorias.

Durante sus primeros 100 años, Estados Unidos fue un país relativamente joven y en desarrollo y rehusó respetar los derechos internacionales de propiedad intelectual sobre la base de que estaba libremente facultado para avanzar en su desarrollo social y económico. Inglaterra, en ese tiempo el líder mundial en tecnología, atacó a Estados Unidos por no dar protección de patentes. Estos ataques y quejas tuvieron muy poco que ver o ningún efecto ya que las firmas americanas querían libertad para imitar las innovaciones británicas y ponerlas en el mercado (OTA, US Congress, International Property Rights in an Age of Electronics and Information / Washington Post, 6.12.89, quoted in Balasubramanian, *Patenting and the Third World*)

"Estados Unidos estuvo involucrado en el siglo XIX en lo que ahora llama piratería y Japón hizo lo mismo durante la mayor parte del siglo XX. Algunos países europeos adoptaron reglas estrictas de patentes en los 70s mediante el Estatuto Federal de Patentes y algunos todavía mantienen un control de precios. Canadá mantuvo un esquema de licencias obligatorias hasta 1993". En efecto, "Alemania y Francia establecieron las patentes farmacéuticas en 1967; los países Nórdicos en 1968; Japón en 1976; Suiza en 1978 e Italia en 1979". "A fines de la década de los setenta, más de ochenta países no conferían ninguna protección o sólo protegían los procedimientos (y no los productos) farmacéuticos". (60)

En septiembre 24 de 1984, al designarse la "Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act" (Ley Pública 98-417), se ha descrito como la pieza más importante de la legislación que afecta a la industria farmacéutica. En el Título II de la Ley, la restauración del periodo de patente o extensión del periodo de patente, da a ciertos propietarios la oportunidad al extender los periodos de las patentes demandando medicamentos para uso en humanos; incluyendo antibióticos y biológicos, dispositivos médicos, aditivos alimenticios y colorantes. (55)

Las enmiendas a la Ley de Hatch – Waxman en Estados Unidos, da extensiones a la patente por arriba de 5 años para medicamentos con marca (incluyendo antibióticos) para compensar el tiempo perdido en el proceso de revisión de la FDA y por arriba de la mitad del tiempo que se invierte durante las pruebas clínicas para atender una solicitud a la FDA. (61)

Como se decreto en 1984, las enmiendas a la Ley de Hatch – Waxman otorga:

- 5 años de exclusividad, no relacionado con la protección de patente, para medicamentos sin antibiótico que contengan nuevas entidades químicas.
- 3 años de exclusividad sin patente para medicamentos sin antibiótico que no contengan nuevas entidades químicas, cuando la aprobación es soportada por estudios clínicos.

La FDA publica la información sobre las patentes, en una lista y las fechas de expiración, que se encuentra en un apéndice en el "Orange Book", y en el cual se identifican todos los medicamentos aprobados por la FDA y proporciona también información sobre las versiones genéricas de medicamentos aprobados, las cuales son terapéuticamente equivalentes a otras. (14)

Hay diferentes herramientas legales que proporcionan protección, las cuatro principales son acuerdos de no-divulgación (NDAs, por sus siglas en inglés), solicitudes de patentes provisionales (PPAs), solicitudes de patentes formales (FPAs) y solicitud de Convenio de Cooperación en Materia de Patentes (solicitudes PCT). Estas se presentan por orden de costos, esto es, la primera es la más accesible, hasta la PCT que es la más costosa.

Regulamente un NDA puede obtenerse a muy bajo costo. Y las NDAs son ejecutadas bajo la ley estatal, la cual varía de estado a estado, dentro de Estados Unidos. Y para los inventores usar el acuerdo de no-revelación (NDA) hasta que se pueda registrar una solicitud. Las solicitudes de patentes provisionales (PPA) proporcionan una fecha de prioridad, la cual dura un año. En esencia, la PPA es una herramienta cambiante que permite al inventor determinar el valor de mercado de una invención antes de incurrir en gastos mayores.

La solicitud de patente formal (FPA) proporciona una fecha de registro y esta fecha generalmente será reconocida en otro país, asumiendo que se ha seguido el procedimiento adecuado.

La solicitud de Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) cambia costos como la PPA, retrasa la necesidad de registro en los países contratantes hasta por 30 meses. El solicitante designa todos los países a los cuales él o ella quisiera solicitar

posteriormente. Todos o casi todos los países industrializados alrededor del mundo, son países contratantes. Cerca del vencimiento del PCT, el solicitante registra una FPA en todos los países en donde desee obtener protección de patente (62).

La apertura comercial también ha propiciado la modernización de la legislación en materia de propiedad industrial. Sin duda uno de los puntos de análisis es la competitividad en las empresas.

La armonización de las normas del comercio es un proceso que comenzó con el GATT (General Agreement on Tariffs and Trade) en 1947 y que termina sus ciclos de negociaciones con la Ronda Uruguaya en 1994. Aquí se crea la Organización Mundial de Comercio (OMC) la que actualmente tiene como miembros a 134 países. Uno de los resultados importantes de la Ronda Uruguaya es el Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC), donde se incluyen las patentes [Agreement on Trade Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPs)]. (60)

El acceso universal a los medicamentos necesarios es un objetivo estratégico de toda política de medicamentos. Y los gobiernos tienen que crear los mecanismos para que esto sea así. Frente al nuevo acuerdo de derechos de propiedad intelectual, la Organización Mundial de la Salud ha confirmado el criterio de que los intereses de la salud pública son preeminentes en las políticas de salud y medicamentos. Los acuerdos comerciales administrados por la *Organización Mundial de Comercio* (OMC) y particularmente el que establece derechos de propiedad intelectual a través de patentes, tienen que ser examinados por los sistemas de la Salud Pública y los gobiernos pueden buscar hacer llegar los medicamentos a las poblaciones más necesitadas.

En 1994, todos los países miembros de la (OMC) quedaron obligados a proteger las invenciones por un periodo de 20 años, con un nuevo estándar de patente como parte de la estrategia de las compañías transnacionales de mantener y controlar importantes mercados. Desde 1986, Estados Unidos había presionado a muchos países en desarrollo a que modificarán sus leyes de patentes. Luego las presiones tomaron otros rumbos y se han dirigido a que los países miembros de la OMC adopten legislaciones que sean más restrictivas que el Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC). El ADPIC reconoce la facultad de los países para dar licencias obligatorias o sancionar el agotamiento de los derechos internacionales que da lugar a las importaciones paralelas.

El ADPIC pone en vigencia la patente al proceso y al producto. Hasta entonces había países que solamente protegían el proceso y no el producto. Un producto podía entonces ser producido por una empresa distinta a la descubridora del producto, si es que lo hacía con un proceso distinto. Para el caso de productos farmacéuticos, hay otras áreas donde se puede patentar para alargar los derechos del innovador. Por ejemplo, las nuevas indicaciones para un medicamento (60).

Durante la última década, se ha tratado de corregir las deficiencias principales en la protección de los derechos a la protección intelectual. Los acuerdos de comercio, el acuerdo del Uruguay (GATT), los "Aspectos relacionados con el comercio de los derechos de propiedad intelectual" (TRIPs) y el Acuerdo Norteamericano de Libre Comercio (NAFTA) han resaltado que todos los países deben, ofrecer protección total de patente sin discriminaciones.

La Federación Internacional de Asociaciones de Fabricantes Farmacéuticos (IFPMA), y la industria farmacéutica examinaron el contenido del TRIPS y expuso la posición de que la implantación de TRIPS debe acelerarse en lo concerniente a las patentes farmacéuticas, deplorando la falta de provisiones de "protección en progreso" del Acuerdo. La falta de esta protección demora cualquier beneficio comercial por el tiempo que el producto necesita para pasar a través de la investigación, el desarrollo y la autorización para la venta que puede tomar de 8 a 12 años. (56)

Una de las mayores inexactitudes que usualmente se cometen cuando se habla de genéricos consiste en señalar que el genérico deba solo existir cuando la patente del medicamento original ha expirado. La inexactitud es parcialmente debido a la incorporación de un elemento en la definición el cual no es relevante en el procedimiento para la autorización de un medicamento. (53)

Si un medicamento original puede existir sin la protección de una patente, es obvio que la fecha de expiración de algo que no existe, no puede ser una condición para la autorización del medicamento genérico. Este argumento no puede ser usado a parte con la relación existente entre el medicamento original, las patentes y genéricos. Con objeto de vender legalmente un genérico, una condición indispensable es no infringir los derechos de patente de un tercero, derechos que en un sistema legal merece un alto nivel de protección al presentar, más que justificar solo si es válido al pretender la base de la investigación entre nuevos productos y recompensar la contribución hecha a la sociedad por quien tiene desarrollando un nuevo producto. (53)

Para obtener el registro de un medicamento genérico, puede tomar más de 5 años. Consecuentemente, si el proceso de desarrollo y registro pueden tomar lugar después de expirar el periodo de protección del medicamento innovador.

Muchas ciudades en el mundo han reconocido que las preparaciones para medicamentos genéricos toma tiempo y que deben tomarse en cuenta. Por ejemplo, la introducción en la legislación en para asegurar que los medicamentos genéricos son vendidos un día después de que la protección del medicamento de marca expira. (53)

Todas las ciudades de la OECD tienen una armonización de patentes, como resultado de implementación de las obligaciones. Los Estados Miembros tienen que conseguir una armonización adicional de la legislación al extender el periodo de patente.

Variaciones más significativas existen entre los Estados Miembros y otras jurisdicciones de la OECD, recompensa el alcance y operación de permitir excepciones para los derechos exclusivos de patente, donde diferentes balances tienen que ser sacados entre los intereses de la patente y la promoción de la competencia efectiva de los genéricos. (36)

El retraso de la entrada al mercado libre de patente para los medicamentos genéricos claramente crea una gran barrera para la competencia genérica y reduce la contribución que los medicamentos genéricos puedan hacer al espacio libre para la innovación. La principal medida anti-competencia es evitar que fabricantes de genéricos hagan cualquiera de las preparaciones necesarias para adelantar la aprobación de venta hasta después de expirar la patente. Este método puede retrasar la competencia genérica por varios años. (35)

La contribución de la industria de medicamentos genéricos en varias ciudades y la importancia de estas industrias al prosperar debe también ser reconocido. Al asegurar que el mercado genérico y la industria local no se dañe en periodos adecuados para la introducción de Certificados suplementarios de Protección y datos exclusivos deben ser asignados.

### **Patentes y precios**

Con frecuencia se declaran erróneamente que las patentes farmacéuticas dan lugar a precios irrazonables y monopolios de los medicamentos.

En realidad, cuando un país introduce protección de patentes farmacéuticas por primera vez, los productos actualmente en el mercado no son afectados. Los temores de ganancias monopolísticas difundidas no tienen fundamento porque los productos patentados casi siempre están compitiendo con muchos otros dentro del mismo grupo terapéutico.

Además, la protección de patente de los productos farmacéuticos en realidad alienta la competencia entre ellos y otros productos similares patentados o no.

Como la protección de la propiedad intelectual es un esfuerzo con el que ganan los pacientes, los países y la industria privada, la industria farmacéutica internacional se ha comprometido a continuar presionando para lograr mejorar la protección de la propiedad intelectual en numerosos países del mundo, especialmente los que ya han establecido industrias farmacéuticas y un sistema de desarrollo e investigaciones que se beneficiaría del aumento en las investigaciones.

Como muchos de los productos farmacéuticos son fáciles de copiar, la protección de la propiedad intelectual – en forma de patentes, registro de marcas y protección de secretos industriales – es absolutamente esencial para el adelanto del campo científico farmacéutico.

El informe de la industria farmacéutica, señala que, muchos países en desarrollo pueden desear considerar sus regimenes de propiedad intelectual a la luz de los numerosos beneficios que se pueden obtener a partir de la protección de la propiedad intelectual farmacéutica. Entre los beneficios para el desarrollo económico se encuentran las mejores condiciones para atraer inversiones extranjeras directas y transferencia de la tecnología; una dependencia mayor en las fuerzas del mercado para guiar las decisiones sobre la inversión y un fomento de la competencia en el sector del cuidado de la salud.

(56)

## 7. MERCADO ACTUAL DE LOS MEDICAMENTOS

La industria farmacéutica ha experimentado una serie de cambios estructurales en las últimas décadas. La globalización ha repercutido de forma considerable en los presentes flujos comerciales, pero sobre todo en inversiones del sector. En este contexto internacional, la industria farmacéutica presenta rasgos representativos en cuanto a los procesos y la organización industrial, así como a su reorganización en escala global en las últimas décadas. Estos antecedentes son relevantes para captar las condiciones y retos a los que se enfrentan y enfrentarán las empresas, específicamente las farmacéuticas y farmoquímicas en México y a nivel mundial. (7)

La estructura de la industria farmacéutica, especialmente su grado de concentración, determina en gran medida su desempeño, especialmente con respecto a las ganancias, precios, mercadotecnia, innovación tecnológica, entre otras. Cada uno de estos factores se ve influenciado de forma diferente por la estructura de la industria. (63)

### 7.1 Estructura del Mercado Farmacéutico

Durante 1975 –1995 las ventas de la industria farmacéutica aumentaron en un factor de nueve y en el terreno internacional totalizaron alrededor de 250 000 millones de dólares, cifra que se estima en 300 000 millones de dólares en el 2000. De este mercado, en 1996 los Estados Unidos participaban con un 33.2%, la Unión Europea con un 29.4%, Japón con un 17.8% y América Latina con un 7%. Hasta la década de los setenta los antibióticos representaban en el mundo la principal categoría terapéutica, seguidos por medicamentos cardiovasculares.

En general, la industria farmacéutica se desagrega en tres grandes subsectores: a) la farmoquímica, que provee los insumos y materias activas para la industria farmacéutica en general, b) los medicamentos, destinados a los seres humanos o animales y c) los productos auxiliares para la salud. Ver figura 13.

Cabe aclarar que algunos casos existen problemas para definir con exactitud el sector de farmoquímicos. Así por ejemplo, diferentes tipos de alcoholes pueden ser considerados como productos farmacéuticos o también de alimentos y bebidas, entre otros.

Figura 13. Estructura de la Industria Farmacéutica



De igual forma, las industrias farmacéutica y fermoquímica han estado estrechamente vinculadas con los sistemas de seguridad social, el nivel de vida y el poder adquisitivo de las respectivas poblaciones. Ver cuadro 2.

En donde, los miembros de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) acusan indicadores en el sector de la Salud muy superiores a México y Turquía, y los gastos totales en salud por habitante son mayores en un factor de 3. Por otro lado, y dentro de la OCDE, los Estados Unidos lideran a este grupo de naciones en términos absolutos de los gastos totales en salud (5 veces superiores a Japón), y en los gastos de salud con respecto al *producto interno bruto (PIB)* y por habitante. Los gastos totales en el sector de salud en los Estados Unidos son incluso superiores a la totalidad del resto de las naciones presentadas en el cuadro. Esto es relevante ya que, en general, entre el 20% y 30% de los gastos totales en el sector salud se refiere a la industria farmacéutica. Además existe una fuerte asociación entre el PIB por habitante y el nivel de gastos totales en salud por habitante. Esta asociación es crucial para comprender algunas de las diferencias entre naciones con diferentes niveles de desarrollo. Así mismo, el acceso a medicamentos y al sector salud en general también se vincula con el poder adquisitivo de las respectivas sociedades.

TRABAJO CON  
FALLA EN EL ORIGEN

Cuadro 2. Gastos en Salud por país

País	Gastos totales en salud (miles de millones de dólares)	Gastos totales en salud / PIB	Gastos por habitante en salud (miles de dólares)
Alemania	151 981	9.5	1 869
Bélgica	16 723	8.2	1 653
Canadá	58 438	9.8	2 010
España	38 838	7.3	1 005
Estados Unidos	949 419	14.3	3 516
Francia	108 314	9.7	1 866
Grecia	6 105	5.2	598
Países Bajos	25 247	8.8	1 641
Irlanda	4 289	7.9	1 201
Italia	89 187	8.3	1 561
Japón	184 100	6.9	1 473
<b>México</b>	<b>35 591</b>	<b>5.3</b>	<b>395</b>
Reino Unido	70 709	6.9	1 211
Suiza	16 048	9.6	2 294
Turquía	13 494	4.2	223

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 7.2 Nacional

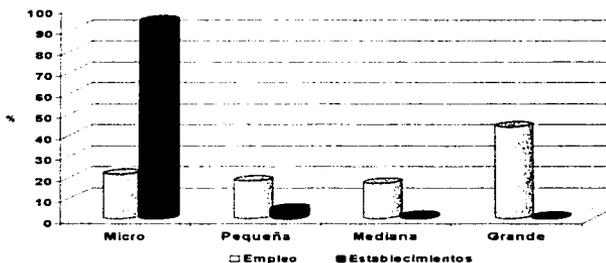
La industria farmacéutica en México data de la década de los cuarenta de este siglo, aunque desde los años veinte ya se encontraban representantes de las empresas transnacionales. La industria farmacéutica comenzó a empezar la explotación de la planta conocida como barbasco, que durante décadas sirvió para producir anticonceptivos, tanto nacional como internacionalmente. Precisamente la empresa Syntex, fundada en 1943, fue una de las principales procesadoras de barbasco. El laboratorio Senosiain, surgido de la farmacia del mismo nombre, fue el primer laboratorio en México y comenzó su producción con supositorios de glicerina. Por otro lado, la imposibilidad de proveer insumos durante la Segunda Guerra Mundial a las empresas transnacionales establecidas en México determinó que éstas empezaran a sustituir sus representaciones por plantas productoras. Desde entonces se ha fundado un número significativo de empresas de capital nacional y extranjero.

En 1998 la industria farmacéutica conformaba una compleja red de encadenamientos con múltiples sectores de la economía mexicana. Contemplaba 12 sectores que van de la fabricación de productos farmacéuticos y diferentes actividades de comercialización. Ver recuadro 3.

En total de esta red de actividades se cuenta a más de 19,700 empresas con más de 173,000 empleos. Las microempresas representaban 94.04% del total de establecimientos y 21.28% de su empleo, mientras que las grandes empresas (0.61% del total) aportan 43.84% del empleo (ver figura 14). Entre los 12 sectores sobresale el de la fabricación de productos farmacéuticos con 54,049 empleos (31.16%) y 378 establecimientos (1.91%).

El mercado de la industria farmacéutica representa en la actualidad alrededor de 3,500 millones de dólares anuales y se divide en *el mercado privado de prescripción, el mercado privado de libre acceso y el mercado privado* que corresponde al mercado de medicamentos genéricos. Estos tres estratos presentan características importantes. Ver recuadro 4.

**Figura 14. Agrupamiento de la Industria Farmacéutica por estrato, 1998**



TESIS CON  
FALLA DE CREDITO

### Recuadro 3. Estructura de la industria farmacéutica en México

TESIS CON  
PLATA DE ORO

Fabricación de productos químicos básicos orgánicos		
	Empleo	Establecimientos
MI	339	78
PE	991	36
ME	981	7
GE	2510	4
T	4821	125

Comercio al por mayor de productos químicos para usos industriales		
	Empleo	Establecimientos
MI	3793	1054
PE	2597	86
ME	1051	7
GE	1012	3
T	8453	1150

Fabricación de productos farmacéuticos		
	Empleo	Establecimientos
MI	682	135
PE	5746	129
ME	8754	55
GE	38867	59
T	50049	378

Fabricación de productos químicos básicos inorgánicos		
	Empleo	Establecimientos
MI	292	64
PE	1466	38
ME	2159	13
GE	4460	9
T	8377	124

Envases y ampollas de vidrio		
	Empleo	Establecimientos
MI	31	6
PE	201	5
ME	587	3
GE	3697	7
T	4516	21

Comercio al por mayor de productos químicos farmacéuticos veterinarios		
	Empleo	Establecimientos
MI	2510	792
PE	2423	72
ME	1892	13
GE	974	3
T	7799	880

Fabricación de productos químicos básicos		
	Empleo	Establecimientos
MI	674	129
PE	2321	57
ME	3843	25
GE	13348	8
T	20159	219

Envases de cartón		
	Empleo	Establecimientos
MI	380	77
PE	1562	40
ME	3186	20
GE	3069	6
T	8197	143

Productos farmacéuticos y de perfumaría		
	Empleo	Establecimientos
MI	24786	14571
PE	6870	239
ME	1339	10
GE	2532	7
T	35527	14827

Fabricación de otros productos químicos secundarios		
	Empleo	Establecimientos
MI	458	80
PE	2090	45
ME	1567	10
GE	606	1
T	4721	136

Envases de plástico		
	Empleo	Establecimientos
MI	697	132
PE	4418	102
ME	4007	27
GE	4954	13
T	14076	274

Comercio al por menor de productos veterinarios		
	Empleo	Establecimientos
MI	2296	1429
PE	453	17
ME	0	0
GE	0	0
T	2749	1446

MI = Microempresa

ME = Mediana empresa

PE = Pequeña empresa

GE = Grande empresa

T = Total

- i) El mercado privado de prescripción (*medicamentos de marca*), con alrededor del 81% de las ventas farmacéuticas, es el más significativo de la industria farmacéutica en valor y volumen. Debido a que el precio promedio unitario es superior al resto de los segmentos. Y la mayoría de las empresas transnacionales participa en este mercado con sus respectivos productos de marca.
- ii) El mercado privado de libre acceso (*genéricos de marca*), que también puede considerarse parte del mercado privado, ha crecido en los últimos años de forma considerable. Este segmento representa alrededor del 14.7% del mercado farmacéutico total e incluye particularmente a las empresas transnacionales y cada vez más a empresas nacionales, en virtud de que la patente del medicamento original ha expirado. Este mercado se está expandiendo muy rápido, en especial por efecto de los cambios en la normativa gubernamental, la introducción de los medicamentos genéricos intercambiables y porque los precios unitarios promedio duplican a los del mercado privado de medicamentos genéricos.
- iii) El mercado privado (sector público) representa alrededor del 61% del volumen y 18.7% del valor de las ventas. Y es de esperarse que este mercado continúe ampliando su participación en el mercado farmacéutico.

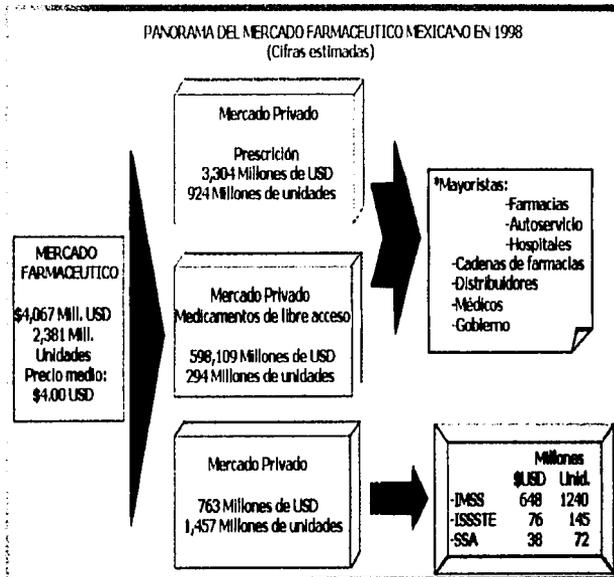
Medido en dólares, el mercado farmacéutico disminuyó 25.3% en 1995 (ver cuadro 5); es importante destacar que la caída más fuerte durante 1995 se dio en las ventas privadas 26.2%, mientras que en el mercado privado (sector público) se redujo 17.1%. Entre 1996 y 1998 el mercado de la industria farmacéutica se ha recuperado de manera importante, en particular como resultado de la dinámica del mercado privado del sector salud, que creció 91.9% en 1996-1997. Así, en 1998 las ventas del mercado farmacéutico en su conjunto ya se encontraban 30.97% por encima de las ventas de 1994 (ver figura 15).

Al igual que en el plano internacional, los medicamentos OTC o de libre acceso han incrementado notablemente su participación en el mercado privado de medicamentos y representan en 1998 el 18.1% del valor de las ventas del mercado farmacéutico, mientras que los medicamentos con prescripción abarcan el 81.9% restante.

En 1998, por importancia en ventas, las principales empresas en el mercado farmacéutico eran:

1. Novartis (4.27% del mercado total)
2. Hoechst MA Roussel (4.13%)
3. Glaxo Wellcome (3.63%)
4. Roche (3.54%)
5. Syntex (3.32%)
6. Boehringer Ing Far (3.22%)
7. Wyeth (3.15%)
8. Bayer (3.08%)
9. Abbott (3.07%)
10. Janssen (2.85%)

## Recuadro 4. Estructura del Mercado Farmacéutico Mexicano



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

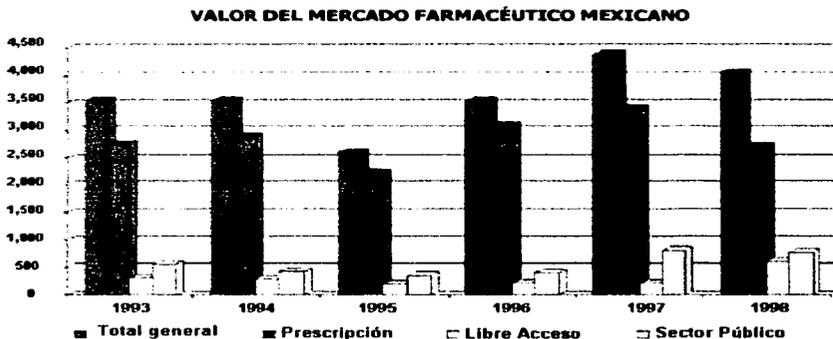
\*Ocupa el 2do. Lugar internacional, en cuanto a bajos costos de producción

Fuente: BANCOMEXT con cifras de CANIFARMA / IMS

**Cuadro 5. Ventas del mercado Farmacéutico**

	1993	1994	1995	1996	1997	1998
<b>Mercado Privado (millones de dólares)</b>	3 004	3 249	2 394	3 290	3 611	3 899
Empresas nacionales (%)	20.4	21.5	18.7	18.9	-	-
Empresas extranjeras (%)	79.6	78.5	81.3	81.1	-	-
<b>Mercado Privado Sector Salud (millones de dólares)</b>	615	424	351	420	806	902
Empresas nacionales (%)	81.4	81.0	83.7	83.0	-	-
Empresas extranjeras (%)	18.6	19.0	16.4	17.0	-	-
<b>Total (millones de dólares)</b>	3 619	3 673	2 745	3 710	4 417	4 808
Empresas nacionales (%)	30.0	28.9	27.8	27.8	-	-
Empresas extranjeras (%)	70.0	71.1	72.2	72.2	-	-

Fuente: CANIFARMA

**Figura 15. Evolución de las Ventas (Millones de USD)**

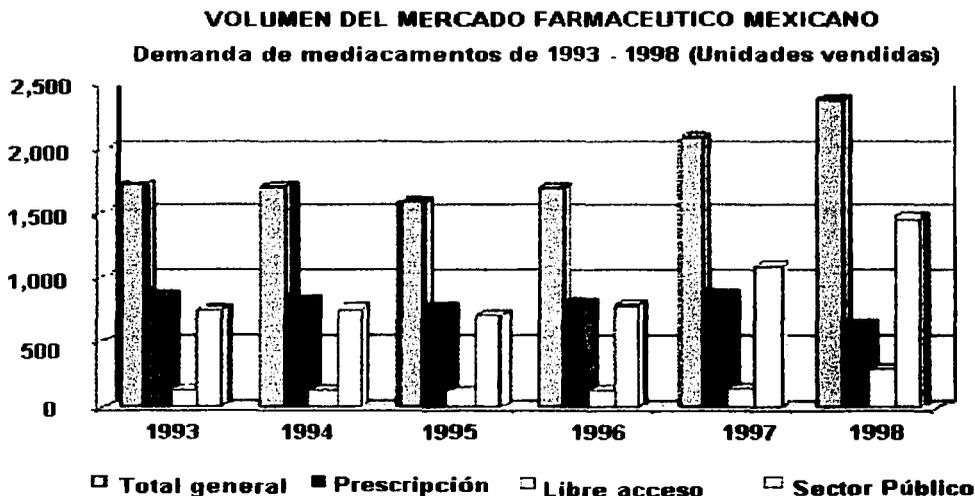
Fuente: CANIFARMA.

TESIS CO  
 FALLA DE OI EN

En el periodo 1989-1996 la tasa de crecimiento promedio anual de las ventas fue de 1.9% y de 10.9% para las ventas de las principales 10 empresas farmoquímicas sujetas a control.

Dentro del mercado nacional las empresas multinacionales son líderes en ventas totales. No obstante ello, ninguna de éstas alcanza una participación superior al 8% del mercado. La demanda de medicamentos en el mercado privado nacional creció en forma importante en 1997—después de que se contrajo en 24% en 1995, en términos de volumen—como se muestra en la figura 16. (ver referencia 5, en anexo 4)

**Figura 16. Demanda de Medicamentos, 1993-1998**  
(Unidades Vendidas)



Durante los próximos cinco años, la industria farmacéutica mexicana invertirá \$600 millones de dólares en la actualización de su planta productiva; este proyecto le permitirá elevar sus ventas hasta \$12,000 millones de dólares, arriba de los \$5,000 registrados en 1999, estimaron empresarios. (2)

Estas perspectivas se soportan en el buen desempeño logrado en 1998, sus ventas crecieron 4%, mientras que en 1999 el mercado aumentó 15% su tamaño. Sin embargo, el sector se coloca como el segundo en importancia a nivel de Latinoamérica, sólo superado por Brasil. La industria invierte en investigación 19% de lo que representan sus ventas brutas.

Durante 1999, las exportaciones del sector alcanzaron \$600 millones de dólares en producto terminado, principalmente hacia Estados Unidos. En tanto, las importaciones fueron del orden de \$1,100 millones de dólares y correspondieron en su mayoría a materias primas.

De las ventas registradas durante 1999 por el sector, el mercado privado concentró \$ 4,000 millones de dólares, mientras que el Gobierno tuvo su participación de \$ 1,000 millones de dólares.

El mercado privado corresponde en 80% a las empresas que realizan investigación y que se hayan agrupadas en la Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica (AMIIF). El resto corresponde a la industria nacional. Mientras, en el mercado del Gobierno, 80% corresponde a la industria nacional y el resto a la industria de investigación internacional. Ver cuadro 6.

**Cuadro 6. Ventas de la industria farmacéutica por sector en 1999**

<b>Sector Privado</b>		
	Millones de pesos	%
Mercado Privado	41,983	100
Prescripción	35,072	83.53
Libre acceso	6,911	16.47
<b>Millones de unidades</b>		
Mercado Privado	929	100
Prescripción	617	66.42
Libre acceso	312	33.58
<b>Sector Público</b>		
	Millones de pesos	Millones de unidades
IMSS	6,392	1,211
ISSSTE	752	143
Secretaría de Salud	376	71
Total Sector Público	7,520	1,425
<b>Mercado Total</b>	<b>49,503</b>	<b>2,354</b> (2)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Pocas industrias como la farmacéutica muestra un crecimiento tan importante en México, lo que se debe al alto desempeño por sus investigadores y trabajadores.

México se ubica hoy en el segundo lugar del mercado farmacéutico latinoamericano, solo debajo de Brasil, con un 21% de participación. Pero esta situación no prevalecerá por mucho tiempo, ya que el país tiene potencial para colocarse en la primera posición. La perspectiva se sustenta en el fuerte impulso que la industria está dando a sus trabajadores, pues 2.7% de sus ventas brutas se destina a su capacitación.

Existen fuerzas y variables que en el futuro van a determinar los flujos comerciales de productos farmacéuticos y farmoquímicos. En general, se espera que éstos aumenten en una forma considerable, aunque las barreras no arancelarias, la armonización entre legislaciones de diversa índole y las negociaciones bilaterales y multilaterales jugarán un papel de enorme importancia. El precio promedio por unidad de medicamento reflejaba grandes diferencias y variaciones de hasta 10 veces (ver cuadro 7). Las causas son múltiples, aunque sobresale el nivel de prescripción, etc. Desde esta perspectiva, el potencial del comercio internacional en estas industrias es muy alto, aunque hay que destacar que las barreras no arancelarias son un fuerte impedimento de estos flujos.

**Cuadro 7. Precios promedio de medicamentos**

<b>País</b>	<b>Precio (Dls.)</b>
Colombia	3.9
México	4.0
Bolivia	4.6
Centroamérica	4.8
Francia	5.3
Brasil	5.5
España	5.6
Uruguay	5.6
República Dominicana	5.8
Italia	6.4
Reino Unido	8.9
Argentina	9.3
Alemania	10.7
Canadá	12.0
Estados Unidos	15.6
Japón	4.4

La principal política gubernamental hacia las industrias farmacéutica y farmoquímica - además de barreras arancelarias y políticas industriales - fue el control de precios de medicamentos. El gobierno los fijaba a través del Instituto Mexicano de Seguridad Social (IMSS) y el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), de modo que los precios de medicamentos registraban uno de los niveles más bajos del mundo. Es importante aclarar que, aún hoy en día, a los medicamentos no se les carga el Impuesto al Valor Agregado (IVA), aunque desde 1998 se ha discutido públicamente al respecto a fin de que estos productos paguen algún tipo de impuesto. (7)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 7.2 Internacional

El mercado de productos farmacéuticos puede dividirse en tres (17):

1. El cual ha sido tradicionalmente el más grande. En este mercado, los médicos prescriben un producto farmacéutico y los consumidores aseguran el pago por el medicamento. Aunque se tiene una pequeña influencia por parte del médico y como resultado este mercado no es muy sensitivo al precio.
2. El cual ha tenido un crecimiento importante, en el manejo del mercado en el cuidado controlado y en hospitales. En este mercado el medicamento es directamente comprado por el grupo de salud o por el hospital, el médico escoge que medicamento usar, limitado por un formulario restringido.
3. Es el mercado del gobierno. El estado y el gobierno federal es uno de los principales compradores de productos farmacéuticos. A través de programas de salud como el Medicaid (Sistema de Salud en Estados Unidos).

La industria farmacéutica en Europa es un sector industrial muy fuerte el cual realiza una contribución significativa en la base industrial de Europa. Ver cuadro 8. (64)

**Cuadro 8. Unión Europea, ciudades solicitante, OECD**

	<b>Población (millones)</b>	<b>PIB Total (billones dls.)</b>	<b>PIB per capita (\$)</b>	<b>Mercado farmacéutico (%)</b>
Bélgica	10	228	22,546	2.70
Dinamarca	5	173	33,185	1.10
Alemania	81	1,835	22,539	21.80
Grecia	11	100	9,576	1.20
España	39	559	14,264	7.60
Francia	58	1,538	26,462	25.30
Irlanda	4	52	14,576	0.40
Italia	58	1,018	17,797	12.10
Luxemburgo	0.5	11	27,053	0.10
Países Bajos	15	395	25,591	4.20
Austria	8	233	28,844	2.10
Portugal	10	83	8,368	1.30
Finlandia	5	126	24,651	1.00
Suecia	9	229	25,779	2.80
Reino Unido	59	1,104	18,848	8.40
Estados Unidos	263	7,246	27,538	84.00
Japón	125	4,591	36,739	53.20
Suiza	7	304	42,989	2.90

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En 1997, el balance comercial para la Unión Europea (UE) fue de 10.5 billones de ECU (siglas de European Currency Unit, que es la unidad monetaria de cuenta europea) a favor de Europa sobre 10 billones de ECU que fueron gastados en 1997 en investigación y desarrollo en la Unión Europea, representando a tres partes del incremento sobre los próximos 10 años. Por encima de 87 billones de ECU el valor de los productos en la UE en 1997, representó 40% de la producción global. El valor del mercado farmacéutico de la UE es de 62 billones de ECU (solo 30% por debajo del mercado mundial); este valor ahora excede a los 90 billones de ECU; 56 billones de ECU de este valor son a cuenta para pagar los sistemas del cuidado de salud. En 1997, la industria farmacéutica fue la que empleó a más de 487. 000 personas en la Unión Europea, incluyendo 71.000 personas para la investigación y desarrollo farmacéutico. En adición a un sector basado en investigación substancial y desarrollo, la industria farmacéutica en Europa ha tenido sectores activos con relación a los medicamentos genéricos y a los medicamentos sin prescripción OTC. Cuadro 9 y figura 17.

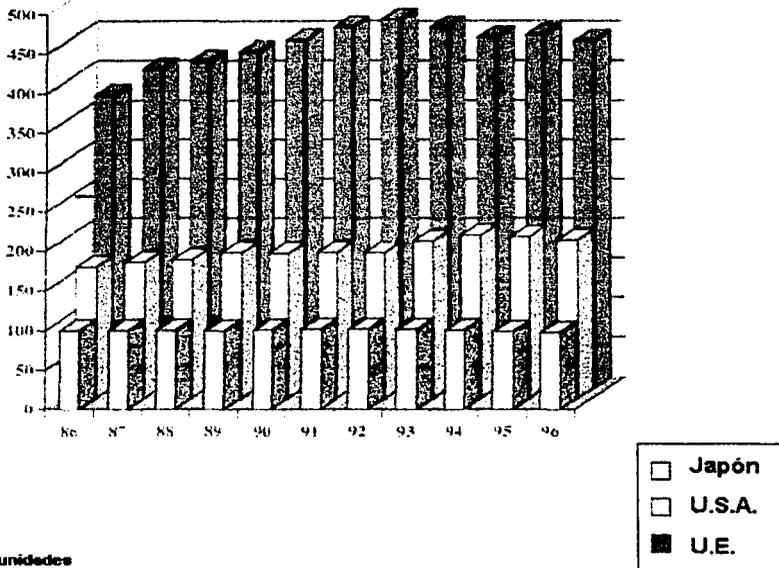
**Cuadro 9. Empleo farmacéutico e inversión, investigación y desarrollo (millones de ECU).**

	<b>Total Empleo (unidades)</b>	<b>Empleo en investigación (unidades)</b>	<b>Inversión en investigación (millones de ECU)</b>
Bélgica	20 117	1 996	413
Dinamarca	15 672	4 045	361
Alemania	115 500	14 826	2 700
Grecia	7 800	n.a.	n.a.
España	38 500	2 320	260
Francia	87 600	14 900	2 150
Irlanda	10 900	n.a.	n.a.
Italia	64 119	5 441	753
Luxemburgo	n.a.	n.a.	n.a.
Países Bajos	13 500	2 250	260
Austria	9 260	n.a.	n.a.
Portugal	9 000	n.a.	n.a.
Finlandia	5 606	1 173	81
Suecia	16 000	5 300	1 052
Reino Unido	74 000	19 000	2 553
<b>Unión Europea</b>	<b>487 574</b>	<b>71 251</b>	<b>10 549</b>
Estados Unidos	203 009	49 409	13 314
Japón	160 300	30 700	5 221
Suiza	26 700	16 465	1 791

De 47 nuevos principios activos en el mercado mundial en 1997, 19 (o sea, el 40%) han sido descubiertos y desarrollados en Europa. Para finales del 1995 se indicó que 25% del desarrollo biofarmacéutico se localiza en Europa (63% en los Estados Unidos, 7% en Japón).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Figura 17. Evolución del empleo en el sector farmacéutico (1986 - 1996)**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Mercado Farmacéutico en Europa**

Hay una diferencia significativa entre los Estados Miembros de la Unión Europea ambos en condiciones macro económicas y con los sistemas de salud. Existe también variación en el mercado en la prevalencia e incidencia de las principales enfermedades, en la práctica médica y tratamientos dirigidos para esas enfermedades. Los sistemas de salud difieren también, como la porción del gasto para el cuidado de la salud representado por la Industria Farmacéutica a través de los Estados Miembros.

En general, parece estar bien establecido un vínculo positivo entre el gasto en el cuidado de la salud y los ingresos; sin embargo las diferencias en el gasto en salud per capita parecen ser mayores que el ingreso per capita. Por lo tanto, un gasto mayor en salud puede ser relacionado en conjunto a un gasto sobre productos farmacéuticos; como esta relación no es perfecta, sugiere que la demanda es diferente entre cada Estado Miembro. Cuadro 10 y cuadro 11

**Cuadro 10. Gastos en Salud y gasto farmacéutico (como % de PIB)**

	<b>Gasto en Salud (% de PIB)</b>	<b>Gasto Farmacéutico (% de PIB)</b>	<b>Gasto Farmacéutico (% gasto en salud)</b>	<b>Gasto Farmacéutico (% per capita)</b>
Bélgica	7.6	1.4	13	267
Dinamarca	7.7	0.7	12	215
Alemania	10.4	1.3	11	269
Grecia	7.1	1.8	25	118
España	7.4	1.5	16	193
Francia	9.9	1.7	17	435
Irlanda	7.0	0.7	10	111
Italia	7.6	1.4	14	209
Luxemburgo	7.1	0.8	12	260
Países Bajos	8.5	0.9	13	272
Austria	7.9	1.1	10	260
Portugal	8.2	2.2	18	127
Finlandia	7.3	1.1	11	192
Suecia	8.6	1.1	16	315
Reino Unido	6.7	1.2	10	143
Estados Unidos	14	1.1	7	319
Japón	n.a.	n.a.	20	425
Suiza	10.2	0.8	11	396

TELS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Cuadro 11. Gasto público y total en salud y en productos farmacéuticos (millones de ECU).**

	<b>Gasto total en salud</b>	<b>Gasto público en salud</b>	<b>Gasto total en productos farmacéuticos</b>	<b>Gasto público en productos farmacéuticos</b>
Bélgica	16 412	14 397	2 942	1 338
Dinamarca	10 953	7 142	1 003	507
Alemania	195 335	152 912	24 822	18 010
Grecia	6 546	5 073	1 740	290
España	33 891	26 686	6 791	5 055
Francia	117 334	94 630	19 931	12 222
Irlanda	3 924	2 911	389	304
Italia	74 875	52 293	13 416	5 405
Luxemburgo	903	835	106	85
Países Bajos	26 904	19 385	2 945	1 882
Austria	14 349	10 329	2 028	1 196
Portugal	6 743	4 036	1 773	1 120
Finlandia	7 304	5 727	1 107	515
Suecia	17 107	14 194	2 230	1 588
Reino Unido	63 078	53 332	10 432	6 599
Unión Europea	595 658	463 882	91 655	56 116
Estados Unidos	815 024	380 376	72 002	10 479
Japón	261 323	205 737	54 353	35 849
Suiza	23 529	16 465	1 791	1 094

El gasto farmacéutico dentro de la UE es altamente desviado hacia un número limitado de mercados principales. Por lo tanto los dos más grandes (Alemania y Francia) cuentan con la mitad del total del mercado de la UE, y los cuatro más grandes (Alemania, Francia, Italia y el Reino Unido) cuentan con cerca del 75% del total del mercado de la UE. Cuadro 12 y figura 18.

La naturaleza y extensión del uso de medicamentos con patente, fuera de patente y sin prescripción varía significativamente para cada Estado Miembro. En particular el uso de medicamentos genéricos varía considerablemente entre los Estados Miembros, de acuerdo a sus arreglos en sus incentivos financieros dentro del sistema de salud para suministrar, distribuir y utilización de los medicamentos genéricos. Cuadro 13.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Cuadro 12. Producción farmacéutica, importaciones, exportaciones y balance comercial.**

	<b>Producción (millones de ECU)</b>	<b>Importaciones (millones de ECU)</b>	<b>Exportaciones (millones de ECU)</b>	<b>Balance comercial (millones de ECU)</b>
Bélgica	3 595	3 127	4 241	1 114
Dinamarca	2 004	748	2 105	1 357
Alemania	17 449	6 150	10 187	4 037
Grecia	470	561	65	-496
España	5 996	2 378	1 355	-1 023
Francia	20 113	4 931	5 838	907
Irlanda	2 301	585	2 201	1 616
Italia	11 505	5 441	753	8 908
Luxemburgo	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Países Bajos	3 664	3 095	3 292	197
Austria	1 086	1 688	1 356	-332
Portugal	418	568	133	-435
Finlandia	566	541	189	-352
Suecia	3 637	1 086	2 657	1 571
Reino Unido	15 111	3 821	6 585	2 764
Unión Europea	87 915	9 590	18 725	9 135
Estados Unidos		3 997	5 121	1 124
Japón	50 142	3 834	1 500	-2 334
Suiza	10 706	3 881	10 194	6 313

**Cuadro 13. Productos con patentes y sin patentes  
(% de paquete reembolsable)**

	<b>Productos con patente (%)</b>	<b>Productos multifuentes sin patente (%)</b>	<b>Productos de fuente única fuera de patente (%)</b>	<b>Productos sin prescripción reembolsables (%)</b>
Bélgica	16	34	49	0
Dinamarca	10	54	24	12
Alemania	5	40	22	33
Grecia	9	48	30	13
España	15	36	36	13
Francia	8	30	56	6
Irlanda	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Italia	31	43	25	1
Luxemburgo	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Países Bajos	16	58	18	8
Austria	13	34	49	4
Portugal	3	50	47	0
Finlandia	11	49	40	0
Suecia	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Reino Unido	11	46	28	15
Unión Europea	12	36	42	10

**FALTA  
PAGINA**

**123**

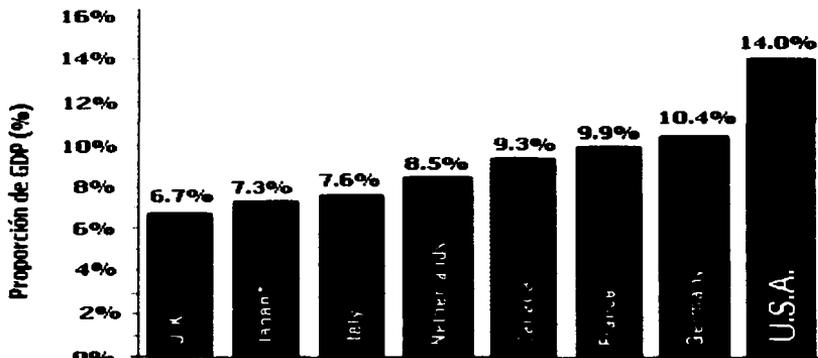
### Mercado Farmacéutico en Estados Unidos

Los costos en el cuidado de la salud están aumentando y esto puede ser atribuido a varios factores, uno de ellos es debido al crecimiento demográfico en la población. En 1997, los gastos de salud nacional (NHE, por sus siglas en inglés) en Estados Unidos aumentaron a 1.1 trillones de dólares - 13.5% del producto interno bruto (GDP: *Gross Domestic Product*, por sus siglas en inglés) - de acuerdo con la Administración de Finanzas del cuidado de Salud. La proporción del GDP distribuido para la salud es casi el doble desde 1970, cuando era de solo el 7.4%.

Cerca del 12.5% de la población tienen 65 años o mayores y cuentan con el 34% de los gastos en salud. Porque la frecuencia e intensidad en la utilización del cuidado de la salud a incrementado marcadamente con la edad, por lo tanto, este cambio demográfico aumenta los gastos en salud.

Los Estados Unidos dedica un porcentaje más alto que cualquier otro país industrializado (ver figura 19). En contraste, la distribución del GDP dedicado a productos farmacéuticos también ha aumentado en Estados Unidos en promedio para un país industrializado (ver figura 20). Estos datos sugieren que los gastos en productos farmacéuticos no contribuyen en promedio a un gasto mayor en salud en los Estados Unidos. (18)

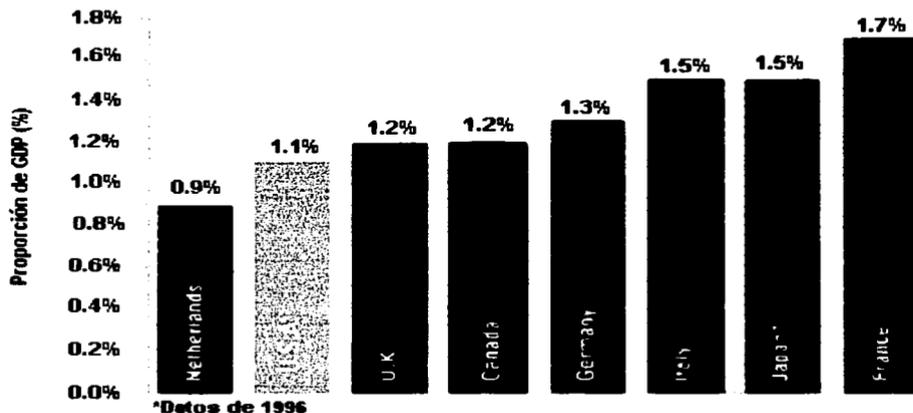
**Figura 19. Porcentaje del GDP en el cuidado de la salud en las principales ciudades industrializadas, 1996**



\*Datos de 1996

\*GDP (Gross Domestic Product): Siglas en inglés correspondientes a Producto Interno Bruto  
Fuente: OECD-OECD Health Data, 1998.

**Figura 20. Proporción de los productos farmacéuticos en relación al GDP en las principales ciudades industrializadas, 1997**



Fuente: OECD-OECD Health Data, 1998

Para 1998, la posición del top 10 de las principales compañías farmacéuticas de participación en el mercado farmacéutico mundial (ver cuadro 14), ha tenido ventas del 2.9% para Lilly por 5.1% para Merck (aunque la fusión de compañías han tenido ganancias en el mercado, la participación en las ventas mundiales obtenidas para las compañías las ha llevado a mantenerse relativamente estables. La participación en el mercado mundial del top 30 de las principales compañías farmacéuticas ha variado entre 52% y 57% en la última década). (65)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Cuadro 14. Ventas a nivel mundial por compañía**

Posición	Compañía	Ventas (millones dls.)
1	Merck	15,296.5
2	Aventis	13,608.1
3	Glaxo Wellcome	13,230.5
4	Astra-Zeneca	12,754.0
5	Bristol Myers Squibb	12,573.0
6	Pfizer	12,230.0
7	Novartis	11,174.8
8	Roche	9,921.5
9	American Home Products	8,901.8
10	Lilly	8,590.4
11	Johnson & Johnson	8,562.0
12	SmithKline Beecham	7,701.6
13	Schering - Plough	6,695.0
14	Pharmacia & Upjohn	6,127.0
15	Warner Lambert	5,604.0
16	Abbott	5,602.0
17	Sanofi - Synthelabo	4,832.7
18	Bayer	4,823.7
19	Takeda	4,567.8
20	Boehringer Ingelheim	4,487.3

### Mercado Farmacéutico en Japón

En Japón se estima que el tamaño del mercado farmacéutico es de \$ 53.5 billones de dólares. El mercado creció 9.9% en 1994 y 9% durante los primeros meses de 1995. El mercado está protegido para continuar una fuerte expansión, entre las cuales se encuentran:

- Los ingresos crecientes
- Movimientos al estilo occidental
- Edad de la población (para el 2002, el 25% de la población estaría en la edad de 65 años)
- Más medicamentos serían aprobados

Aunque actualmente los medicamentos éticos comprenden cerca del 85% del total del valor de productos farmacéuticos en Japón. Los medicamentos OTC se encuentran cerca del 15% del mercado japonés equivalente a \$ 8 billones de dólares. Del total del mercado de OTC, solo cerca del 2% cubre las importaciones. (ver anexo 6, referencia 4)

Los Estados Unidos es el más grande mercado para productos farmacéuticos y cuenta con una tercera parte del mercado farmacéutico global en ventas. Ver figura 21.

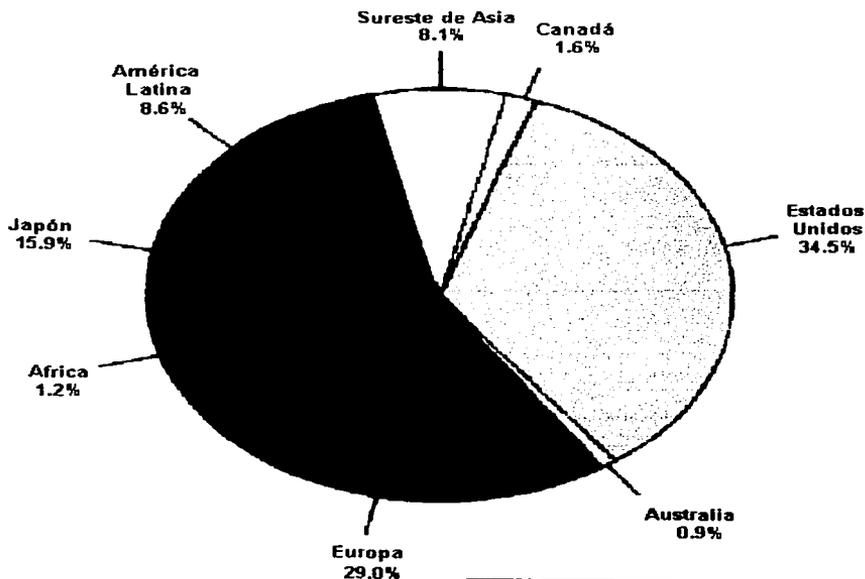
FALLA DE ORIGEN

La industria farmacéutica produce ¥6, 148 billones de yenes, equivalente a \$57 billones de ds, en una amplia variedad de productos farmacéuticos en 1997 cerca del 1% por arriba de ¥6,100 de yenes o \$56 billones ds en 1996.

Japón exportó ¥261 billones de yenes de productos farmacéuticos en 1997, arriba del 15% en 1996. Esas exportaciones representaron el 4% de la producción total farmacéutica. El valor total de las importaciones de Japón en 1997 fue de ¥517 billones de yenes, arriba del 3.5% de 1996. Esas importaciones representaron el 8.5% de la producción en Japón. Ver figura 22.

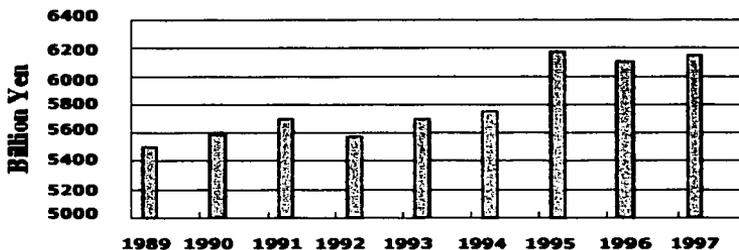
Existen 1,424 compañías farmacéuticas pertenecientes a la Asociación Japonesa de Fabricantes Farmacéuticos empleando a 193,000 personas. Cerca de 30 compañías farmacéuticas realizan investigación y desarrollo a través de subsidiarias. (66)

**Figura 21. Mercado Farmacéutico Mundial, 1999**



Fuente: IMS Health, 1999

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Figura 22. Producción de productos farmacéuticos**

Fuente: Statistical Bureau of M.C. Agency, Ministry of Health & Welfare

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 8. PRESENCIA DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS

Los precios de los productos farmacéuticos varía extensamente de ciudad a ciudad por muchas razones, incluyendo diferencias en estándares, ganancias, disposición para pagar, práctica médica, volumen de producto, proporción de cambio, el nivel de competitividad de servicio médico, precios de los productos, los términos de patente y fechas de expiración, extensión del tiempo de patente y costo de la aprobación y reembolso, impuesto por el gobierno y controles de precios.

Las fuerzas competitivas de mercado, promueven la innovación y ayudan a controlar los gastos para productos farmacéuticos en los Estados Unidos, nunca han sido dirigidos para operar libremente en muchas otras partes del mundo. En varias ciudades de Europa y Japón, el gobierno es el que compra los productos farmacéuticos. El gobierno negocia directamente o indirectamente el control de los precios de los productos farmacéuticos. Los mecanismos de los sistemas de control de precios, difiere extensamente de ciudad a ciudad.

En la base de la investigación de compañías farmacéuticas se tiene prohibido el cargo en el precio de un mercado libre para los productos descubiertos y desarrollados. Estos controles de precios distorsionan el mercado para los productos farmacéuticos y socava la viabilidad de las industrias farmacéuticas Europea y Japonesa.

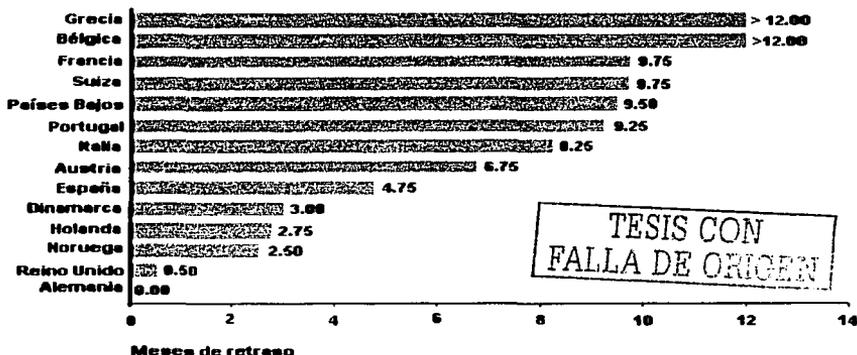
Los mecanismos de control y precio a veces retrasa la venta de un producto una vez que es aprobado. Relaciones complejas y negociaciones de precio y reembolso juegan un rol primordial. En Europa, los retrasos entre la disponibilidad de la aprobación y venta puede ser por mucho en 12 meses. (ver figura 23)

Un flujo metodológico, en muchas comparaciones, es que las listas de precios de los fabricantes de medicamentos en los Estados Unidos son comparados con las listas de precios en otras ciudades. Esta práctica lleva a un estimado significativo de los precios en Estados Unidos porque, difiere la situación en otras ciudades, el precio de transacción actual en los Estados Unidos es significativamente menor que las listas de precios. Y la comparación de precio son hechas típicamente en base de un simple promedio del top — de venta de medicamentos en una ciudad dada.

Se incluyen productos genéricos en la comparación, los precios en Canadá, Alemania, Suiza y Suecia fueron más altos que los precios en los Estados Unidos. Pero si la comparación de la cantidad de peso de las ciudades son usadas, los precios en Estados Unidos fueron más altos.

Estos resultados implican que cada ciudad consume cantidades más altas de productos que son relativamente baratos en esa ciudad. Los resultados también demostraron que la comparación de precios son extremadamente sensitivas al índice de uso. Porque no hay un "derecho" único y no se han tenido estudios al intentar dirigirse al resultado de las diferencias de las ganancias a través de las ciudades. (18)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Figura 23. Retraso estimado de ventas en ciudades europeas, 1997**

*Fuente: PhRMA, basado en estimados proporcionados por 13 compañías con respecto a la investigación realizada en Europa, 1998*

Los niveles de reembolso por categorías terapéuticas puede ayudar a contener los gastos farmacéuticos. Bajo tales sistemas, las instituciones de seguridad social aceptan cubrir o reembolsar el costo en una categoría terapéutica por arriba del precio de referencia, el cual es normalmente fijado contra los precios más baratos en la categoría. La diferencia entre el precio de referencia y el precio actual de cualquier producto en la categoría puede ser considerado como una forma de co-pago del paciente o consumidor.

Autoridades de la UE han identificado que un mercado también competitivo es el de medicamentos genéricos, el cual ha contribuido sobre todo en el sector farmacéutico (64). La importancia en el sector de medicamentos genéricos es:

- Estimular a los médicos a la prescripción y dispensación por parte de los farmacéuticos de medicamentos genéricos.
- Incrementar la información al consumidor de las cualidades de los medicamentos genéricos.
- Alentar que los procesos de aprobación de la licencia para medicamentos genéricos, se realice rápidamente al asegurar que los consumidores tengan acceso

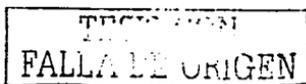
a medicamentos genéricos de menor precio, tan pronto como sea posible después de expirar la protección de patente del producto original.

- Mecanismos de desarrollo financiero dentro del sistema de salud, en vías y a favor de la competencia de precios entre los medicamentos genéricos y los medicamentos originales de marca.

Considerando que mientras el porcentaje total de prescripciones para medicamentos genéricos ha incrementado (de 38.6% en 1993 y nivelándose a 42% desde 1995), el porcentaje total de ventas anuales de medicamentos genéricos ha disminuido constantemente sobre los últimos 3 años (de 12.2 en 1995 a 8.6 en 1998), de acuerdo al IMS Health, Totowa, NJ (67). Ver cuadro 15.

**Cuadro 15. Medicamentos de prescripción (1993 - 1998)**

	1993	1994	1995	1996	1997	1998
<b>Ventas Totales \$ Billones</b>	54.3	58.6	64.4	72.1	81.2	94.0
Medicamentos de Marca \$ Billones	48.5	51.6	56.5	64.6	73.4	86.0
<b>Medicamentos Genéricos \$ Billones</b>	5.8	7.0	7.9	7.5	7.8	8.0
Medicamentos de Marca % ventas totales	89.4	88.1	87.8	89.6	90.4	91.4
<b>Medicamentos Genéricos % ventas totales</b>	10.6	11.9	<b>12.2</b>	10.4	9.6	<b>8.6</b>
<b>Recetas totales (Billones)</b>	N/A	2.1	2.2	2.3	2.4	2.6
Recetas totales Medicamentos de Marca (Billones)	N/A	1.2	1.3	1.3	1.4	1.5
<b>Recetas totales Medicamentos Genéricos (Billones)</b>	N/A	0.86	0.92	0.9	1.0	1.1
% recetas totales Medicamentos de Marca	61.4	59.1	58.0	57.5	58.0	58.0
<b>% recetas totales Medicamentos Genéricos</b>	<b>38.6</b>	40.9	<b>42.0</b>	42.5	42.0	<b>42.0</b>



Aunque, desde 1984 el crecimiento dentro de la industria farmacéutica para los medicamentos genéricos se incrementó de un 13% a un 42%. Mientras tanto, los gastos de investigación y desarrollo creció de \$3 billones a \$21 billones de dólares en 1998, lo que indica que la competencia genérica es una "motivación para la innovación"

Para el 2006, la industria de los medicamentos genéricos compite con cerca de \$59 billones, de los \$70 billones de dólares en Estados Unidos, del mercado farmacéutico, esto de acuerdo al cálculo que incluye una extensa lista de medicamentos que se encuentran exentos de patente, pero la necesidad de competencia genérica, usualmente es debido a los resultados de la bioequivalencia (68).

En la UE, el promedio de los medicamentos genéricos prescritos fue de 15% en 1996 - 1997 con una proporción de medicamentos genéricos, siendo la más alta en Alemania (39%), Dinamarca (38%) y Finlandia (32%), Portugal e Italia (3%) y Suiza (4%), en España la proporción de medicamentos genéricos es el más bajo (1%), que entraron al mercado cuando la protección a la propiedad industrial era muy débil (69). De acuerdo con el Ministerio de Salud y Asistencia de Japón, los agentes genéricos representan del 5 al 6% del mercado japonés total de medicamentos bajo prescripción, esperándose que su porción del mercado aumente a un futuro. Ver cuadro 16.

**Cuadro 16. Proporción de medicamentos genéricos en la UE**

<b>País</b>	<b>%</b>
Alemania	39
Dinamarca	38
Finlandia	32
Japón	6
Suiza	4
Portugal	3
Italia	3
España	1

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En otros estados europeos que no pertenecen a la UE, la proporción en promedio de los medicamentos genéricos fue de 30%, pero esto es artificialmente incrementado por datos de Hungría y Polonia donde la distinción entre genéricos y copias de los productos no fue claro antes que las patentes de los productos fueran introducidas, y donde muchas de las copias permanecen en el mercado.

Las amplias variaciones en la proporción de los medicamentos genéricos en valor en diferentes mercados para la prescripción, sugiere la existencia de considerables

conductos. Este puede tomar la forma de intervención por parte del gobierno, o formas indirectas de intervención en materia de autorización de venta y en la protección a la propiedad industrial que afecta la suministro.

Autoridades de salud en la OCED, aplican un número de instrumentos específicos para controlar los precios del fabricante de medicamentos genéricos o reembolsar los precios de los productos multi – fuente. En 16 ciudades las autoridades controlan el precio de reembolso para dar un porcentaje menor al precio del medicamento original. En 13 ciudades los fabricantes de genéricos son libres de incrementar o disminuir sus precios, sugiriendo el reconocimiento que los precios de los medicamentos genéricos, determinados por las fuerzas del mercado. En 10 ciudades, de las cuales cinco se encuentran en UE, las autoridades de salud tiene el poder para incrementar o disminuir el precio de reembolso de un medicamento original cuando un medicamento genérico entra al mercado. Aunque los fabricantes tienen la libertad de poner y cambiar sus precios, hay una presión considerable sobre ellos al conformar los precios de reembolso en orden para evitar que el consumidor pague un suplemento. En estas circunstancias esto es incierto, si los fondos de salud pagan más o menos sobre todo si ellos permiten que las fuerzas del mercado determinen los precios de los productos multi – fuente.

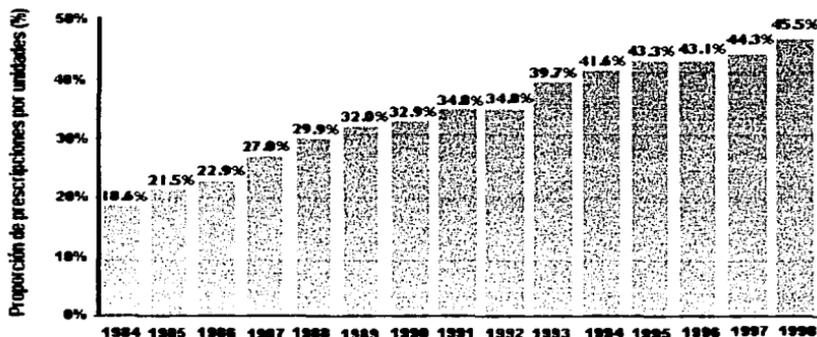
La industria de genéricos en la UE parece fragmentada aunque una compañía dominante ha sido identificada por parte de Austria, los Países Bajos y Suiza. Fabricantes independientes cuentan con proporciones mayores del mercado nacional que se han afiliado a compañías de investigación y desarrollo, pero Francia y Suiza son la excepción.

En la pasada década, los medicamentos genéricos tuvieron más del doble en la proporción de prescripción en el mercado de 18.6% a 46.5% en 1998. La entrada de un gran número de medicamentos innovadores debido a la pérdida de la protección de patente dentro de los próximos 10 años alienta a un gran crecimiento en la industria de los genéricos. Sin embargo, muchas compañías de medicamentos de marca son propietarias y operan subsidiarias de medicamentos genéricos. (Ver figura 24)

Un análisis del mercado farmacéutico indicó que el mercado de prescripción de medicamentos genéricos en los Estados Unidos se incrementó de 2.7 billones en 1992 a \$4 billones en 1999; que se atribuye al incremento en el uso de estos medicamentos, al aumento de la confianza del paciente y del médico sobre estos medicamentos, el vencimiento de la protección de la patente de los principales medicamentos originales, así como las presiones para contener los costos.

En la última década, el incremento anual en el gasto en medicamentos ha sido mayor en Suecia. Sobre este periodo el incremento de precio de los medicamentos en Suecia fue 1% a 2% mientras que el incremento en el volumen fue de 4% a 5% (70).

**Figura 24. Proporción de medicamentos genéricos de la prescripción en el mercado en Estados Unidos, 1984-1998**



Nota: La proporción de medicamentos genéricos en unidades contadas como tabletas.

Fuente: IMS Health, 1999.

En un estudio realizado en Suecia se demostró que el número total de genéricos de medicamentos en el mercado incrementó de 2 433 en 1980 a 3 600 en 1997; la proporción de medicamentos genéricos disminuyó de 44% en 1980 a 30% en 1997. Los genéricos de marca están predominando en el grupo con 800 a 900 entidades. El número total de medicamentos genéricos ha sido moderadamente constante a cerca de 1 100 entidades sobre este periodo (70). Ver cuadro 17.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Cuadro 17. Número de medicamentos genéricos de varios tipos en el mercado Sueco de 1980 – 1997**

Año	Genéricos de marca	Sustancias genéricas	Medicamentos originales expiración de patente	Total número de genéricos	Total números de medicamentos	Genéricos %
1980	946	78	45	<b>1069</b>	<b>2433</b>	<b>44</b>
1985	878	87	47	<b>1062</b>	2567	41
1990	902	126	69	<b>1097</b>	2896	38
1995	888	126	90	<b>1104</b>	3344	33
1997	856	123	101	<b>1080</b>	<b>3600</b>	<b>30</b>

En 1997 fueron 856 genéricos de marca y 101 productos originales con la expiración de la protección de patente en el mercado, esta es, 957 medicamentos con nombres de marca (89%) de un total de 1 080 medicamentos genéricos.

La proporción del mercado de medicamentos genéricos en Suecia se muestra en el cuadro 18, y fue determinada con la Dosis Diaria Definida (DDD, la cual es una unidad técnica de comparación, que ayuda a conocer el consumo de medicamentos en una población y el cual fue desarrollado por la Organización Mundial de la Salud) y el valor en dólares en Estados Unidos.

**Cuadro 18. Proporción del mercado para medicamentos genéricos en Suecia en 1996**

Volumen Valor	Genéricos		Total de Medicamentos		Proporción del Mercado genéricos %	
	Prescripción	Prescripción +OTC	Prescripción	Prescripción +OTC	Prescripción	Prescripción +OTC
DDD X10 <sup>6</sup>	2426	3450	3670	4909	66	70
US dls X 10 <sup>6</sup>	580	880	1815	2300	32	38

La proporción total del mercado (DDD) fue de 70% expresado en volumen y 38% expresado en valor (dólares). Solo una pequeña fracción de los genéricos fueron vendidos como medicamentos OTC. La parte de medicamentos prescritos fue de 66% en volumen y 32% en valor. Un medicamento genérico normalmente es más barato que el medicamento original, por lo tanto la proporción expresada en volumen fue dos veces más alta como la expresada en valor.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En la mayoría de los mercados más importantes, se espera que los productos genéricos cobren mucha mayor importancia durante los próximos 5 a 10 años. Se calcula que las ventas de productos genéricos se elevarán de un 11 a un 20% del mercado global. Esta cifra variará de un país a otro (13).

Los países que han presentado una mayor presencia de productos genéricos son Alemania, Dinamarca (el mercado de productos genéricos de crecimiento más rápido en Europa), los Países Bajos, los Estados Unidos y Gran Bretaña. En los Estados Unidos, el volumen de ventas de medicamentos genéricos saltó del 23% en volumen del mercado de medicamentos bajo prescripción hasta 40%. Es probable que los medicamentos genéricos comprendan el 65% del mercado de prescripciones.

En México, los genéricos existen de hecho desde 1977. Elaborados por laboratorios nacionales y consumidos por los usuarios de los servicios públicos de salud, su presencia, sin embargo, es mínima frente al mercado total y su reputación entre médicos e industriales del sector aún no es del todo favorable (59).

## 9. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS

Los medicamentos han revolucionado la terapéutica médica moderna y han salvado gran cantidad de vidas; sin embargo, el uso de los medicamentos requiere gran responsabilidad debido a que si bien obtenemos con ellos grandes beneficios, el uso inadecuado y carente del consejo profesional puede dar como resultado la posibilidad de aparición de efectos adversos que pueden agravar un padecimiento y complicar enormemente el manejo terapéutico de pacientes que acuden al médico sólo en el momento en que los malestares que presentan son verdaderamente grandes.

Otro aspecto que destaca en este punto es una clara tendencia, tanto en los países europeos como latinoamericanos, de consumir con mayor frecuencia grupos terapéuticos tales como analgésicos, antibióticos y antigripales.

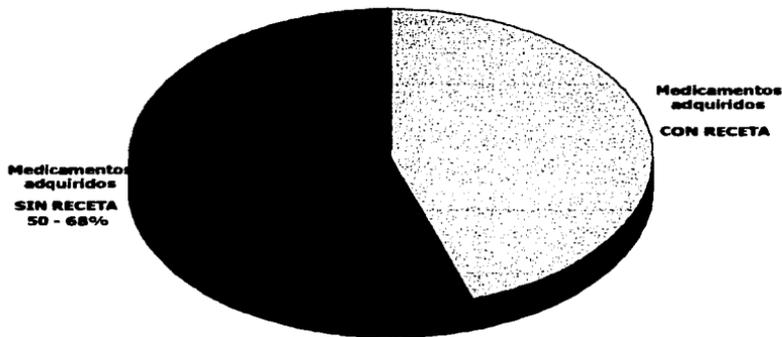
Es importante señalar que la farmacia representa el punto de venta de los medicamentos y el lugar donde el paciente o consumidor resuelve dudas en relación con las pautas de consumo de una amplia gama de medicamentos. En las farmacias comunitarias el servicio de la farmacia está estrechamente ligado con el trabajo del médico o de una unidad de atención a la salud, de tal manera que la farmacia es una agencia que puede influir considerablemente en los procedimientos de uso de los medicamentos. Y que tienen el papel fundamental de proveer orientación, asistencia, difusión de información y consejos al público, en especial, en el consumo de *medicamentos de libre acceso* **MLA**.

En los países de América Latina y en particular en México, la disponibilidad de personal profesional en farmacias es baja, y la atención al público está a cargo de personal escasamente calificado, que tiene alta rotación. Esto limita el papel orientador de las farmacias y ha generado la necesidad de crear un programa de capacitación que opera desde 1998. (1)

La automedicación se refiere a la compra de medicamentos sin haber recibido una prescripción en concreto a los medicamentos que legalmente se han clasificado como **MLA**.

Estudios realizados en México señalaron que el 50 – 68% de los medicamentos comprados en farmacias han sido adquiridos sin receta (ver figura 25)

**Figura 25. Porcentaje de medicamentos adquiridos con y sin receta**



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Los factores que influyen en el proceso de automedicación son entre otros:

1. La deficiente educación sanitaria de nuestra sociedad.
2. La influencia de aspectos de tipo cultural propio de esta sociedad.
3. Diversos aspectos de tipo económico.
4. La legislación sanitaria laxa en su cumplimiento.
5. La publicidad tendenciosas y deficiente en aspectos éticos.
6. Las presentaciones farmacéuticas comerciales.

Los aspectos económicos resultan ser factores muy importantes ya que al paciente se le hace más fácil ir con un dependiente de farmacia – que en México, la mayoría de las ocasiones carece de una preparación profesional adecuada – antes de consultar al médico; en la mayoría de las ocasiones esta decisión se relaciona con la pérdida del poder adquisitivo y la deficiencia en los sistemas públicos de salud, problemática que resulta generalizada en diferentes países, incluyendo México. (71)

La legislación sanitaria es indudablemente una herramienta útil para fomentar el uso apropiado de los medicamentos, sin embargo, para que ésta tenga los beneficios que

se plantearon al crearla es necesario la educación sanitaria de la comunidad y de ser necesario, hacerla cumplir, y vigilar el cumplimiento de ella.

La publicidad en los medios de comunicación relacionada con el uso de medicamentos en ocasiones, es deficiente de aspectos éticos y definitivamente fomenta el consumo no racional de los medicamentos, ya que entrega una información incompleta a la población en relación con el consumo de los medicamentos y no se informa sobre la posibilidad que se tiene de la aparición de efectos adversos que pueden complicar la situación de salud del paciente; generalmente en los anuncios publicitarios relacionados con los medicamentos el mensaje es *"consume el medicamento y de persistir las molestias consulte a su médico"*, cuando debería ser exactamente a la inversa.

A continuación se presentan algunos pros y contras de los medicamentos genéricos:

### **VENTAJAS**

Al promover los medicamentos genéricos los cuales han sido reconocidos por la política del fabricante, es que proporcionan el equivalente farmacéutico para los ciudadanos de la UE a un costo substancialmente menor que el medicamento original de marca. Además que con los medicamentos genéricos, se ahorra dinero sin reducir la calidad, seguridad y eficacia.

En adición, el ahorro en dinero por el uso de costo - beneficio de medicamentos genéricos puede ser usado para financiar otros aspectos de los sistemas de salud, tal como, colaborar con la investigación, equipo de hospitales, etc. La existencia de medicamentos genéricos ha servido para estimular la innovación, al alentar a la industria para concentrar sus actividades e inversión sobre medicamentos innovadores, antes que las variaciones similares de medicamentos establecidos. A través de mejoras en las formulaciones, formas farmacéuticas y sistemas de liberación a las que los medicamentos genéricos pueden incorporar, se adiciona valor, y suplemento, existiendo líneas y presentando a los consumidores una extensa selección de medicinas más efectivas.

Una parte de 7 a 8% del gasto en investigación y desarrollo, es dedicado a la formulación "plus genérico" o los "productos supergenéricos" los cuales proporcionan una efectividad terapéutica. Esto ha llevado a un número de nuevas aplicaciones para productos farmacéuticos previamente patentados y proporcionar a los consumidores con mejor costo - beneficio en la selección de medicamentos. Por ejemplo, los supergenéricos podrían tener un tiempo de vida media significativamente más largo que los productos originales o proporcionar sistemas de liberación más seguros. Las compañías alemanas han desarrollado unas cápsulas de nifedipina más fácil de tragar, en Estados Unidos, una compañía llamada SuperGen es especialista en el desarrollo de supergenéricos en particular en los medicamentos contra el cáncer. (51)

En Estados Unidos el beneficio proporcionado por un ANDA (proceso para aprobar un medicamento genérico) es que no requiere repetir los estudios clínicos y la investigación en animales de los ingredientes activos o de la forma farmacéutica final para demostrar su seguridad y efectividad. (72)

Las copias genéricas de los medicamentos originales no necesitan demostrar con datos clínicos la seguridad y efectividad de sus productos; éstos solo necesitan la referencia de los datos del producto innovador y demostrar que las copias son bioequivalentes al medicamento original, para obtener la aprobación de venta, inmediatamente después de que expira la patente. (34)

El programa de medicamentos genéricos pretende encontrar opciones para proteger la economía de los sectores más vulnerables y más desprotegidos. Se estima que el gran impacto se dará principalmente en la economía del individuo, debido a que algunos medicamentos tienen precios sumamente altos. Estos medicamentos pueden adquirirse con un precio sensiblemente más barato, de manera que el impacto económico es significativamente importante. El surgimiento de un mercado de genéricos funciona como un mecanismo de autorregulación del mercado.

El mercado de los medicamentos genéricos puede operar de diferentes formas: se puede recetar una sustancia específica en una dosis determinada; por ejemplo en un cuadro de artritis reumatoide se puede prescribir piroxicam que es un antiinflamatorio y analgésico, que se comercializa con aproximadamente diez marcas diferentes, en dos presentaciones - de 10 miligramos y de 20 miligramos -, y el paciente puede elegir cualquiera de las marcas porque su composición es exactamente la misma.

Además, se puede prescribir medicamentos genéricos intercambiables, ya sea por hipersensibilidad del paciente a alguno de los componentes de ciertos medicamentos, por desabasto de cierto producto en el mercado o por el costo de los mismos, sin que esto repercuta en los efectos terapéuticos deseados.

La armonización de los requisitos técnicos para el desarrollo y registro de productos farmacéuticos en los países presenta múltiples ventajas: reduce los requisitos para el registro de medicamentos que se identifiquen como innecesarios y repetidos, sin perjuicio de aquellos que garantizan su inocuidad y eficacia, y permite el desarrollo de los productos farmacéuticos a menor costo y que su comercialización se realice más rápidamente. De esta forma se influye directamente en la calidad del producto, optimiza la calidad del mercado nacional y del mercado internacional; y agiliza la ampliación de los mercados internacionales. Ello en razón de los organismos de integración e intercambio económicos, salvaguardando así las consideraciones de calidad a productos de gran valor comercial pero fundamentalmente de extraordinario valor, como son los medicamentos. (6)

En el área farmacéutica existen grandes diferencias de precios entre los países. Por ejemplo, un estudio realizado demostró que 100 unidades (tabletas/ cápsulas) de Capoten (captopril) costaban US \$17 en Pakistán, US \$21 en Canadá, US \$35 en Italia, US \$26 en Nueva Zelanda, US \$44 en Filipinas, US \$88 en Estados Unidos, US \$32 en Malasia, US \$19 en Indonesia, US \$49 en Tanzania y US \$60 en Perú. Las diferencias de precios por el mismo medicamento es significativo, por lo tanto es benéfico la sustitución genérica. (60)

Una ventaja que se tiene con los medicamentos genéricos es que en las evaluaciones que se realizan con dos pruebas biofarmacéuticas: perfiles de disolución y

pruebas de biodisponibilidad o bioequivalencia para las formas farmacéuticas sólidas orales, permiten mostrar problemas potenciales de eficacia. (1)

La utilización de una marca comercial en la prescripción indica, en realidad, una preferencia por un determinado origen comercial del medicamento prescrito o sea de una especialidad medicinal registrada en el país. La selección de uno de estos productos de marca tiene plena justificación solamente en los casos en que existan evidencias concretas de su diferenciación terapéutica con cualquier producto equivalente que exista en el mercado.

Mediante la prescripción genérica y la sustitución farmacéutica se obtendrían:

1. Por un lado se produciría una mayor racionalidad del acto prescriptivo al identificar apropiadamente a los medicamentos, ya que se identifican adecuadamente desde el punto de vista científico utilizando las denominaciones comunes o nombres genéricos de los principios activos, la forma farmacéutica y su concentración o dosis; y
2. Por otro lado, se otorgaría al paciente (consumidor) la posibilidad de elegir entre medicamentos bioequivalentes al de menor precio. Se contribuye así a una reducción del gasto en medicamento y de los costos de la atención de salud.

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, por el contrario, se documenta y se enfatiza la equivalencia de los medicamentos genéricos entre sí y con los productos innovadores, se producirá una mayor competencia en el campo farmacéutico promoviendo una contención en el costo de la atención de la salud.

La razón de exigir la demostración de la bioequivalencia es asegurar la intercambiabilidad de productos genéricos y de marca para la mayor parte de los pacientes aunque pueda existir variabilidad para un determinado sujeto. Un componente esencial de una política de medicamentos genéricos es el reconocimiento de que un gran número de medicamentos de igual forma y formulación farmacéutica tienen iguales acciones terapéuticas o presentan diferencias mínimas no discernibles en la práctica clínica.

Medicamentos que poseen una biodisponibilidad comparable o que poseen propiedades terapéuticas que no se pueden diferenciar clínicamente, son bioequivalentes y pueden reemplazarse mutuamente en la dispensación farmacéutica. (4)

## **DESVENTAJAS**

Bien dicen que "lo barato, cuesta caro", pues en ocasiones por querer ahorrar, las personas consumen medicamentos que no son adecuados para la enfermedad que padecen auto-recetándose sin saber las dosis exactas que se deben tomar.

Por supuesto, se ha observado en México que la automedicación, el abuso al utilizar antibióticos y ahora también el hecho de recurrir a los medicamentos llamados

"similares" los cuales no cuentan con una apropiada calidad, han causado la resistencia a éstos fármacos, y con ello la mayor incidencia de enfermedades como meningitis, otitis y neumonía, que se derivan de gripes e infecciones en vías respiratorias, mal tratadas. (73)

Es debido la examinación de la comercialización de los medicamentos desde un punto de vista más amplio. Si la oferta de medicamentos está basada en la provisión y suministro de medicamentos que no cumplen con las mínimas condiciones de calidad que están establecidas en las farmacopeas, o las empresas distribuyen medicamentos sin los requisitos de calidad a que se comprometen en las solicitudes de registro, mal puede propiciarse un programa de medicamentos que fomente la intercambiabilidad de los productos farmacéuticos existentes en el mercado. (4)

Un concepto erróneo es que los fabricantes de los medicamentos genéricos no puedan reunir los estándares y que sus productos sean de menor calidad que la del medicamento innovador. De hecho, los estándares y regulaciones son los mismos para ambos y muchas de las compañías que producen los medicamentos innovadores son propietarios de las compañías que producen los medicamentos genéricos. (29)

En Japón el uso de medicamentos genéricos ha sido limitado por tres principales razones:

1) Los productos farmacéuticos son reembolsados basados en un sistema de "pago por servicio", 2) Los médicos japoneses prefieren los medicamentos de marca y 3) los farmacéuticos no pueden sustituir los medicamentos. (48)

Ante Canadá y Estados Unidos, son países que cuentan con un mercado muy desarrollado de medicamentos genéricos, no es muy fácil la competencia, debido que en México no se realizan muchos estudios de bioequivalencia, no hay suficiente cantidad y calidad para poder hacer todos los estudios de bioequivalencia.

En cuanto a dispensar un medicamento genérico, se presentan problemas particulares, ya que en México no se cuenta con farmacéuticos profesionales en las farmacias, quienes decidan de que laboratorio se da al paciente determinado genérico, caso contrario en países como Estados Unidos y Canadá en donde si se cuenta con este tipo de farmacéuticos profesionales. Además en Estados Unidos los medicamentos se distribuyen en las farmacias a granel y el farmacéutico las dispensa; mientras que en México esto no ha sido posible y se siguen distribuyendo como producto terminado en su envase final. (5)

Aunque los medicamentos nuevos son difíciles y costosos para desarrollar, con frecuencia se copian a una pequeña fracción de su costo de desarrollo. Mientras que el inventor del nuevo compuesto arriesga tanto tiempo como dinero, el imitador espera hasta que el tratamiento se haya coronado de éxito médico y financiero antes de introducir una copia. El copiator no invierte mucho dinero para obtener la aprobación del producto y no ofrece educación médica ni otros servicios típicamente proporcionados por las compañías innovadoras. (56)

El sector farmacéutico sufre debilidades, como los vacíos en la vigilancia y certificación de los procesos industriales y productos; el bajo nivel de integración de la cadena productiva; el elevado costo de la distribución, y el bajo poder adquisitivo de la

población. No se cuenta con infraestructura y capacidad por parte de los terceros autorizados para atender la demanda. Además, las pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia tienen un alto costo —superior a \$600,000 pesos. (2)

Los productos genéricos que no se fabrican de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación, especialmente de las compañías pequeñas en países en desarrollo y de industrialización reciente, que escapan al control reglamentario adecuado, pueden representar riesgos para la salud pública que surgen de la calidad subestándar: formulación deficiente, poco (o demasiado) ingrediente activo, contaminación microbiana, rotulado erróneo, etc. Un ejemplo es el problema de resistencia a los antibióticos, que puede surgir o empeorar por el uso de productos insuficientemente controlados, que no tienen la potencia adecuada o que presentan una biodisponibilidad insuficiente.

Los fabricantes de productos genéricos, raras veces proporcionan información a los profesionales de la salud y a los pacientes que usan sus productos, como los fabricantes de productos innovadores que invierten considerables recursos en la preparación y provisión de información sobre el producto, ya que en muchos países, los productos genéricos se venden sin información alguna para la prescripción o para el usuario. (13)

Un sector de la población presenta dificultades para obtener los medicamentos más necesarios. Limitado por factores económicos, el cual no se dispone de este recurso indispensable para la prevención y tratamiento de las enfermedades.

La apertura y la liberación del comercio internacional ha facilitado, al menos potencialmente, las posibilidades de entrada de productos falsificados, adulterados e ilegítimos que pueden escapar a todas las modalidades de control que se implanten. (4)

En dos formulaciones farmacéuticas que contengan el mismo principio activo y la misma dosis, si existen diferencias en los procesos de fabricación, pueden existir diferencias en la cantidad y velocidad de fármaco absorbido (biodisponibilidad). Como resultado, las concentraciones plasmáticas del principio activo alcanzadas con una y otra formulación pueden ser diferentes. Las diferencias en las concentraciones plasmáticas se traducen en una intensidad de los efectos, tanto terapéuticos como tóxicos, distinta. Estas diferencias pueden ser de tal magnitud que pongan en peligro la vida de los pacientes. Por lo tanto para que dos formulaciones sean consideradas intercambiables, se debe verificar que, además de contener el mismo principio activo, y la misma dosis, tengan la misma biodisponibilidad.

La importancia de realizar estudios de bioequivalencia, es que si demuestra que dos formulaciones son bioequivalentes, se puede prescribir una u otra, sin detrimento de la calidad de atención del paciente. (21)

## 10. DISCUSION

Los medicamentos genéricos es uno de los grandes temas que nos interpelan en el área farmacéutica, por esta razón, se realizó este trabajo y en el cual se presenta un panorama general de aspectos que involucran, tanto la denominación, la armonización de normas y estándares de calidad, la bioequivalencia, el marco regulatorio, las patentes, el mercado, la comercialización y la presencia de los medicamentos genéricos, así como los pros y contras del tema.

De esta forma, los medicamentos existentes en el mercado farmacéutico, si se considera su denominación o marca, pueden diferenciarse en dos grandes categorías principalmente: los *medicamentos innovadores* y los *genéricos*.

Cuando una nueva entidad química es descubierta, la primera medida que se toma es la obtención de su patente. Una vez desarrollado el medicamento correspondiente y obtenida la autorización de comercialización, nos encontraremos en la primera etapa de la vida del producto: "**Medicamento de una única fuente o medicamentos innovadores**", es decir, un solo laboratorio puede producir y comercializar en exclusiva el producto con una marca propia y registrada. Transcurrido el periodo, legalmente establecido, de vigencia de los derechos de la patente, el cual recientemente ha sido ampliado a través del Certificado Complementario de Protección, nos encontramos en la segunda etapa de la vida del producto: "**Medicamento multifuente**", es decir, cualquier laboratorio puede producir y comercializar un producto bioequivalente al original. Aquí existen los medicamentos llamados "*Medicamentos genéricos de marca*" y los "*Medicamentos genéricos*".

En esta segunda etapa, se observó que existen simultáneamente en el mercado tres tipos de productos diferentes conteniendo el mismo principio activo: el producto original, las copias con marca comercial y los genéricos, estos últimos se distinguen y deben ser comercializados bajo la Denominación Común Internacional del principio activo.

Un **medicamento genérico**, en su definición más aceptada internacionalmente, tiene cuatro características esenciales:

- ✓ Tiene el mismo principio activo, la misma dosis, la misma forma farmacéutica y aporta la demostración de su bioequivalencia terapéutica con el medicamento original. Es decir, aporta las mismas garantías de calidad, seguridad y eficacia.
- ✓ La patente del principio activo ha caducado.
- ✓ Se comercializa utilizando la Denominación Común Internacional (D.C.I.) seguida del nombre del Laboratorio titular o fabricante.
- ✓ Su precio de venta es inferior al del medicamento original.

En definitiva, un medicamento genérico es más barato que el medicamento innovador correspondiente, pero esta diferencia de precio se produce como consecuencia de los menores costos de investigación y de promoción en que se incurren: en ningún caso como consecuencia de garantías de calidad, seguridad y eficacia inferiores.

En México la Legislación incorpora unas siglas a la denominación del genérico, otorgadas exclusivamente a los *Medicamentos Genéricos Intercambiables* (GI), siglas que son el distintivo que garantiza la calidad y la bioequivalencia, es decir la intercambiabilidad del producto. Por lo tanto, los Medicamentos Genéricos Intercambiables (GI) son medicamentos que han demostrado con pruebas de intercambiabilidad (equivalencia química, pruebas de disolución, bioequivalencia y biodisponibilidad) ser idénticos al medicamento original y por tanto de absoluta seguridad para el médico que los prescribe y el paciente que los recibe.

Es de gran importancia el cumplimiento de normas de calidad en la producción y distribución de los medicamentos, ya que está estrechamente relacionada con la inocuidad y la eficacia del producto, así como con la salud y seguridad del consumidor. Como se observó, los controles inadecuados o deficientes en la fabricación pueden dar como resultado productos de baja potencia o una formulación errónea, que puede ocasionar una biodisponibilidad insuficiente con lo cual se ve afectada la recuperación del consumidor.

Además de la calidad del medicamento genérico, es necesario y obligado demostrar y garantizar que su seguridad y eficacia no se han modificado, y que por lo tanto, la sustitución de un producto de marca por el genérico no supone ningún riesgo para el paciente. Esto es lo que se denomina bioequivalencia terapéutica.

En efecto, la investigación farmacológica establece que dos medicamentos pueden tener la misma sustancia activa, con la misma valoración y pureza, y sin embargo no ser igualmente efectivos o seguros, es decir, no ser de la misma calidad. Por lo tanto, para que un medicamento pueda considerarse de buena calidad debe estar elaborado con procedimientos técnicos adecuados que cumplan en forma estricta normas internacionales de fabricación como las Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas Clínicas, Código de Prácticas de Mercadotecnia Farmacéutica, etc.

Resulta fácil comprender que si tras la administración de dos formulaciones con un mismo principio activo y dosis se obtienen concentraciones iguales en sangre, los efectos terapéuticos serán también los mismos. Por lo tanto, la bioequivalencia se evalúa a través del estudio comparativo de las concentraciones alcanzadas tras la administración tanto del genérico como de su producto de marca de referencia o innovador, o lo que es lo mismo, a través del estudio de la biodisponibilidad de ambos productos.

Como se mencionó, la biodisponibilidad refleja el fármaco disponible en el organismo y se define como la cantidad y la velocidad a las que un principio activo alcanza la circulación sanguínea. Estos estudios se llevan a cabo con un diseño bastante definido (cruzado, aleatorizado) y que se realizan en individuos sanos, tratando de esta forma de minimizar o controlar factores de influencia sobre la biodisponibilidad distintos a los derivados de las formulaciones, para así poder compararlos. Tratándose de un genérico, el principio activo administrado a los voluntarios es bien conocido y ha sido ampliamente utilizado.

En definitiva, si la conclusión de un estudio de este tipo es que el medicamento genérico y el medicamento de referencia son bioequivalentes, significa que son productos *intercambiables*.

El hecho de que, en este momento histórico, como se observa, los más importantes principios activos y por lo tanto los productos farmacéuticos de mayor incidencia de todos los países desarrollados están perdiendo la protección de su patente, esto hace que las expectativas de los genéricos aumente.

Hablar de genéricos es hablar de derechos de Propiedad Industrial. Una vez que la patente de un producto farmacéutico ha caducado, cualquier laboratorio puede producir y comercializar una versión del mismo, siempre y cuando dicho laboratorio pueda probar que su versión es terapéuticamente equivalente.

La Ley de Patentes o Propiedad Industrial, como se mencionó, consiste en la protección legal que se le da a todas aquellas creaciones que día con día se presentan y redundan tanto en un beneficio económico para sus creadores como para los consumidores y usuarios. Estas creaciones pueden ser un producto nuevo, mejora a una máquina o aparato y en la industria farmacéutica concretamente un medicamento nuevo.

En consecuencia, también es determinante poseer un excelente conocimiento de las patentes vencidas y de las que están por vencer (ver anexo 3) para realizar futuros proyectos de inversión que, en muchos casos, tienen que prepararse con varios años de anticipación.

La importante presencia de este tipo de medicamentos en los países más desarrollados y las expectativas que los mismos despiertan allí donde todavía no existen, se derivan de dos razones:

- A) Las reformas sanitarias y su objetivo de controlar el gasto farmacéutico, y
- B) La pérdida de los derechos de patente de los principios activos más importantes.

Las reformas sanitarias se derivan de la necesidad objetiva de controlar el crecimiento del gasto sanitario en general, y la factura de medicamentos en particular.

En Japón el registro, aprobación, autorización, fabricación, importación o venta de un medicamento lo evalúa el Ministerio de Salud y Bienestar (MHW, por sus siglas en inglés), en Estados Unidos el órgano encargado de esta tarea es la FDA y en la Unión Europea uno es la EMEA (Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos) y otra que es la EGA (Asociación Europea de Medicamentos Genéricos).

Sin embargo la introducción decidida de los medicamentos genéricos en México, en un marco legal para los *Medicamentos Genéricos Intercambiables* (GI) y el inicio de su comercialización son los principales aspectos positivos del proceso.

A raíz de las últimas modificaciones realizadas a la Ley General de Salud y su reglamento, así como la publicación de la NOM - 177 - SSA1 - 1998 e inclusión de la misma en la Farmacopea, donde se determinará la intercambiabilidad de los GI, los laboratorios fabricantes de medicamentos de capital nacional apoyan el programa de medicamentos GI, promovido por el Poder Ejecutivo Federal a través de la Secretaría de Salud.

La razón fundamental que explica esta situación como se observó, está relacionada con los intereses económicos que están en juego. Intereses que han condicionado la posición que a lo largo de los últimos años ha mantenido el conjunto de la

industria frente al fenómeno de los medicamentos genéricos y que ha evolucionado desde el rechazo y la descalificación de los mismos, hasta su aceptación y participación en el incipiente mercado, con el objetivo de controlar su desarrollo.

Los medicamentos genéricos tienen un papel importante en el mercado farmacéutico, tanto desde un punto de vista social como económico al permitir reducir el elevado costo de las especialidades farmacéuticas.

Además en algunos países en desarrollo, incluyendo América Latina, participan en forma creciente en la industria farmacéutica y en especial en el proceso de manufactura de las empresas transnacionales del sector. Con la creciente presión por reducir los costos de los medicamentos se podría determinar una mayor competencia entre los países, en razón de que la mayor parte de estas inversiones provienen de los países desarrollados, donde también se llevan a cabo la mayoría de los diferentes tipos de pruebas, la investigación y el desarrollo e incluso los gastos de comercialización. Los medicamentos genéricos, se comercializan ya sea mediante la compra de licencias pero sobre todo por la expiración de las patentes, como se ha mencionado.

Uno de los cambios más trascendentes ha sido la paulatina liberación de los precios de productos farmacéuticos, principalmente los medicamentos. Comenzando por los medicamentos de consumo popular y siguiendo con la totalidad de la industria farmacéutica, se autorizaron aumentos con tasas fijas mensuales, hasta llegar cerca del precio del producto "líder" que consideraban los fabricantes. No obstante, en la actualidad sigue rigiendo una fórmula que establece un precio máximo a los medicamentos.

En México algunos aspectos de fabricación y normativos han tenido un profundo impacto en las actividades farmacéutica y farmoquímica: como los cambios en la Ley de la Propiedad Industrial, la Ley General de Salud y la Liberación Comercial y de Inversión Extranjera, incluyendo aspectos del Tratado de Libre Comercio de América del Norte (TLC), han sido de gran importancia para la comercialización de los medicamentos genéricos.

La regulación de medicamentos y el sector farmacéutico en general es una de las funciones inherentes del estado. En México, esta función se encuentra bajo la responsabilidad de la Secretaría de Salud (SSA), la cual debe asegurar que los medicamentos que se encuentren en el mercado sean seguros, eficaces y de calidad. Además, la SSA debe asegurar que los medicamentos existan y que quien los prescribe y los venda cuenten con la información necesaria y veraz para su uso racional. Así, se dictan medidas y políticas que permiten el control y vigilancia de los medicamentos en todos los niveles, desde la producción, importación, comercialización y consumo.

La legislación exige que los pacientes presenten las recetas en el momento de la venta. No obstante, de existir una falta de control de los medicamentos en el momento de la venta, se transforma de un acto profesional en uno meramente comercial. La actitud de las personas frente al consumo de los medicamentos confirma el papel simbólico que juega el medicamento como elemento casi mágico en el tratamiento de la salud.

La necesidad de controlar las actividades de la industria farmacéutica ha ido en aumento con el desarrollo de la misma, con los avances en materia de atención a la salud y con el desarrollo social y económico. Al ser los medicamentos importantes auxiliares en la atención a la salud, el control debe ser enfocado a una utilización apropiada y racional

de los medicamentos. Este objetivo aún no es fácil de conseguir debido a la gran cantidad de factores que componen al desarrollo de medicamentos: la producción, importación y exportación de insumos, promoción publicitaria, receta y venta de medicamentos.

Es primordial mencionar que uno de los principales factores para cambiar el ambiente regulatorio fue promovido por la ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements For Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Este proyecto reunió a autoridades regulatorias y expertos de la Industria Farmacéutica de la Unión Europea, Japón y Estados Unidos; con el propósito de encontrar vías para armonizar las guías técnicas y requisitos para el registro de medicamentos.

También se advirtió que en las industrias farmacéutica y farmoquímica destacan en las últimas décadas como uno de los sectores de mayor intensidad de capital y con los coeficientes más altos de investigación y desarrollo sobre ventas totales. Recientes métodos de innovación y la búsqueda de nuevos medicamentos – en general se observa un profundo cambio en las ventas totales de la farmacéutica y su orientación – han tenido un relevante impacto en estas industrias. Asimismo, se observa en el plano internacional una creciente homologación en torno a la eficacia, seguridad (toxicidad aceptable) y calidad en los medicamentos. Esta estandarización repercute en la totalidad de los segmentos de la farmacéutica y la farmoquímica.

Como se revisó en cuanto a las empresas transnacionales, éstas continúan profundizando su reestructuración global. Una de las principales consecuencias de este proceso determina que un sitio sea seleccionado como el adecuado para desarrollar ciertos procesos o incluso el producto farmacéutico final a escala global. Desde la perspectiva de estas empresas, México es evaluado como un muy buen prospecto para realizar futuras inversiones dentro de sus respectivas estrategias globales. Por su parte, las empresas de capital mayoritariamente mexicano, han expandido sus ventas e instalaciones durante la década de los ochenta – mediante varios apoyos gubernamentales – y canalizan sus productos farmacéuticos al mercado del gobierno.

El poder adquisitivo, el PIB por habitante y el nivel de desarrollo de las respectivas sociedades no sólo afectan a los sistemas de seguridad social, sino también a las industrias farmacéutica y farmoquímica. El mercado de estas industrias puede generar la tendencia a la baja de la tasa de natalidad a nivel internacional y en México, lo que causa una demanda de nuevos productos farmacéuticos, en general, de mayor precio. Con frecuencia, sobre todo en los países de menor PIB por habitante, los mercados, a causa de restricciones presupuestarias, no responderán necesariamente a la oferta de los productos de mayor innovación, sino por los de menor costo; y donde surgen los medicamentos genéricos.

También es trascendental determinar que para que un medicamento genérico entre a un mercado, es importante la terapia al cual va dirigido, la forma farmacéutica, o principio activo; es decir que el área terapéutica es primordial para determinar el éxito de un medicamento genérico.

Como vimos en algunos países europeos, así como el anglosajón llevan bastante delantera, la suficiente como para que los genéricos representen un porcentaje considerable en el consumo de medicamentos.

La estructura de la industria farmacéutica se establece de acuerdo a su grado de concentración, que puede determinar en gran medida su desempeño con respecto a las ganancias, precios, a la mercadotecnia, innovación tecnológica, entre otras. En general la industria farmacéutica se divide en tres grandes subsectores: a) la farmaquímica, b) los medicamentos, c) los productos auxiliares para la salud. Es relevante su mención porque entre un 20% y 30% de los gastos totales en el sector salud se refiere a la industria.

Aunque actualmente los medicamentos éticos comprenden cerca del 85% del total del valor de productos farmacéuticos en Japón, los Estados Unidos cuentan con el más grande mercado para productos farmacéuticos y cuenta con una tercera parte del mercado farmacéutico global en ventas.

Y en el análisis de la presencia de medicamentos genéricos en los países más desarrollados y sus índices de investigación, sugiere precisamente la conclusión contraria: es decir, aquellos países que tienen mayores índices de investigación farmacéutica (Estados Unidos, Alemania, Dinamarca, Finlandia), son los que presentan índices más altos de medicamentos genéricos. De este modo es interesante ver que el porcentaje total de prescripciones para los medicamentos genéricos ha incrementado de un 36% a un 42% desde 1995; en la Unión Europea el promedio de medicamentos genéricos prescritos fue para Alemania (39%), Dinamarca (38%), Finlandia (32%) y Japón (5%), esperando que su porción del mercado aumente a un futuro.

En relación al uso de los medicamentos genéricos, se estima que el gran impacto se dará principalmente en la economía del individuo, y también que el surgimiento de un mercado de genéricos funciona como mecanismo de autorregulación del mercado.

Se destaca que el médico es un factor influyente en la comercialización de los medicamentos, ya que al prescribirlos, podría hacerlo como medicamentos de "marca" o como genérico. Y la implantación de una política de medicamentos genéricos debe llevar a que los medicamentos sean rotulados y descritos de la manera más válida desde el punto de vista científico y que su promoción no signifique exclusivamente la de una marca comercial registrada sin mención de su verdadera constitución.

Todo lo anterior demuestra la necesidad de incrementar con mayor efectividad y control, la orientación e información tanto a los profesionales de la salud como a los consumidores, sobre las prácticas correctas y responsables del autocuidado de la salud y el uso de los medicamentos.

El papel del profesional farmacéutico a nivel internacional ha estado cambiando en las dos últimas décadas, incluyendo ser cada vez más parte del equipo que participa en proporcionar cuidados en la salud, ya sea en el hospital, la farmacia comunitaria, el laboratorio, en organizaciones profesionales o en instituciones de educación superior. Los farmacéuticos son, hoy en día, orientadores responsables sobre el cuidado diario de la salud y constituyen una figura clave en la cadena de aprovisionamiento de medicamentos. Su educación y capacitación los prepara para proporcionar información sólida acerca de estos productos.

Los farmacéuticos debemos ser conscientes de que se necesita ayudar al Sistema de Salud en la contención del gasto. Y que no somos ajenos ni como farmacéuticos ni como consumidores a esta problemática. De igual manera el sistema de salud debe ser consciente, para que se desarrolle una verdadera política de uso racional del

medicamento, se deben arbitrar sistemas que propicien una mayor coordinación y una mayor comunicación entre todos los profesionales de la salud, solo así se conseguirá una eficiente asistencia sanitaria y optimizaremos los recursos disponibles para el bienestar de los ciudadanos. Podemos mencionar que aquí el farmacéutico es uno de los elementos esenciales, que forman parte del equipo de salud.

Dada la importancia que tiene la salud para el bienestar del ser humano, es necesario, por último, fortalecer aún más la equidad financiera del sistema.

Es necesaria una interacción proactiva creciente con las agencias reguladoras para influenciar en las legislaciones tanto directamente como a través de asociaciones comerciales y asociaciones profesionales. Las revisiones de las Buenas Prácticas de Manufactura deben ser diseñadas para mejorar la seguridad del consumidor o paciente y la consistencia de la calidad.

## 11. CONCLUSIONES

Los antecedentes de los estudios realizados en México en años anteriores y los resultados de este trabajo coinciden en la identificación de ciertas áreas que representan en la actualidad puntos de atención por parte no sólo de organismos internacionales sino también nacionales para la consolidación de los medicamentos genéricos en México.

Por lo tanto, se concluye que al realizar el análisis se logró presentar un panorama general del marco legal nacional como internacional, el mercado de los medicamentos su presencia a nivel internacional, sus pros y contras:

- El crecimiento de la industria de los medicamentos genéricos principalmente en los Estados Unidos, Japón y la Comunidad Europea, ha originado que se realice una toma de decisión para introducir los medicamentos genéricos a México.
- Se puede consolidar el mercado de genéricos en México de la misma forma en que se encuentran en otros países. El establecimiento gradual y ordenado de un mercado de medicamentos genéricos que cumplan con los requisitos de calidad, seguridad y eficacia con el propósito de beneficiar la salud y economía de los sectores sociales con menos recursos.
- Hay una mayor racionalidad al prescribir e identificar apropiadamente los medicamentos utilizando las denominaciones comunes.
- La principal ventaja que tienen los medicamentos genéricos es la obtención de medicamentos con la misma calidad que los medicamentos innovadores y con un precio más económico.
- Actualmente se han dado cambios de fondo encaminados a lograr una regulación más ágil que provea mayores y mejores resultados, pero, es importante que existan medidas y políticas que permitan el control y vigilancia de los medicamentos en todos los niveles, desde la promoción, información, comercialización y consumo, en especial de los medicamentos genéricos.
- Se debe disminuir los tiempos de revisión para los medicamentos genéricos y desarrollar estándares de bioequivalencia para nuevas formas de dosificación.

- Una ventaja de los medicamentos genéricos es que no se requiere repetir los estudios clínicos y la investigación en animales de los ingredientes activos o de la forma farmacéutica final para demostrar su seguridad y efectividad.
- La existencia de patentes garantiza la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos.
- La propiedad industrial es un valioso elemento de apoyo para la competitividad de las empresas farmacéuticas.
- El mercado de los medicamentos genéricos, puede llegar a convertirse en un mercado competitivo, el cual ha contribuido con el sector farmacéutico.
- Se debe incrementar la información al consumidor de las cualidades de los medicamentos genéricos.
- A pesar de la existencia de los medicamentos genéricos en México, su presencia es mínima frente al mercado total y su reputación entre los profesionales de la salud y los pacientes o consumidores aún no es del todo favorable.
- Se deben mejorar los programas de farmacovigilancia.
- La armonización de los requisitos técnicos para el desarrollo y registro de medicamentos genéricos representa múltiples ventajas:
  - Reducir los requisitos para el registro
  - Permite el desarrollo de los medicamentos a menor costo
  - Su comercialización se realice más rápido
  - Agiliza la ampliación del mercado farmacéutico

# ANEXOS

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**NOTA:** Algunos de los anexos son solicitudes que se requieren en otros países, y se colocaron en este apartado íntegramente.

1. The process of selecting an INN should be initiated during that period of investigation when the compound is undergoing clinical study in human subjects. Please indicate the date when clinical trials began:  
*La procédure de sélection d'une DCI débute pendant la période d'investigation au cours de laquelle la substance fait l'objet d'études cliniques sur des sujets humains. Veuillez indiquer à quelle date ont débute les essais cliniques:*

2. This proposal is made on the understanding that insofar as is known, none of the suggested names is either registered or pending registration.

*En présentant cette proposition, le signataire déclare qu'à sa connaissance aucune des dénominations suggérées n'a été déposée ou n'est sur le point de l'être.*

3. Permission is granted to the WHO Secretariat to secure a Chemical Abstract Name and registry number for the compound, its corresponding free acid, base or alcohol.

*L'autorisation est accordée à l'OMS par la présente d'introduire dans le registre du Chemical Abstracts Service un numéro à la substance faisant l'objet de la demande ou à l'acide libre, base ou alcool correspondant.*

**ADDITIONAL COMMENTS:**

**RÉMARQUES**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Date .....

Signature .....

The processing of a request for an International Nonproprietary Name (INN) is subject to the payment of a fixed fee of US\$ 3000. Payment by bankers certified cheque must be included with each request, made payable to:

World Health Organization  
Avenue Appian  
CH-1211 Geneva 27  
Switzerland

No request for an INN will be processed without payment having been received by WHO. To avoid delays in processing, the INN request and accompanying cheque should be sent by regular mail or special delivery to the INN programme, c/o Quality Assurance & Safety: Medicines (HTP/EDM) at the above address. Electronic transfer of fees, or any other means of payment than by bankers certified cheque, will not be accepted.

*Additional information may be given overleaf/Plus d'information complémentaire à fournir au verso.  
 Conditions and Explanatory Notes overleaf/Conditions et notes explicatives au verso.*



## Anexo 2.

## MANUAL OF POLICIES AND PROCEDURES

CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH

MAPP 5210.2

## ATTACHMENT A

APPLICATION REASSIGNMENT AUTHORIZATION FORM  
OFFICE OF GENERIC DRUGS

ANDA#	DRUG	FIRM

- REASSIGN FROM: \_\_\_\_\_  
DATE OF ORIGINAL ASSIGNMENT: \_\_\_\_\_
- DATE OF REASSIGNMENT: \_\_\_\_\_  
REASON FOR REASSIGNMENT: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ DATE: \_\_\_\_\_  
TEAM LEADER (SIGNATURE)

\_\_\_\_\_ CONCUR: \_\_\_\_\_ NOT CONCUR: \_\_\_\_\_  
BIOEQUIVALENCE DIVISION  
DIRECTOR (SIGNATURE) DATE: \_\_\_\_\_

*A COPY OF THIS FORM SHOULD BE PLACED IN EACH APPLICATION AND IN THE DIVISION FILE*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Anexo 3

Vencimiento de patentes en Japón, Gran Bretaña, Alemania  
y Estados Unidos\*

## Vencimiento de algunas patentes en Japón

Nombre	Fecha de expiración	Solicitante	Número de patente	Estado
Aciclovir	Junio 15, 2000	The Wellcome Foundation Ltd.	JP1090820	Concedida
Cefteram Pivoxil	Diciembre 13, 2000	Toyama Chemical	JP1335688	Cancelada
Diclofenezina	Abril 4, 2000	Sankyo	JP1170243	Concedida
Midazolam	Septiembre 10, 2000	Roche	JP1060402	Concedida
Triclabendazole	Junio 5, 2000	Ciba Geigy	JP1295666	Concedida

## Vencimiento de algunas patentes en Gran Bretaña

Nombre	Fecha de expiración	Solicitante	Número de patente	Estado
Famotidine	Julio 9, 2000	Co Ltd.	GB2055800	Concedida
Fluoxetine	Enero 8, 2000	Eli Lilly & Company	GB1493961	Concedida
Nafifine	Enero 6, 2000	Sandoz AG	GB1579879	Concedida
Oxaprozim	Diciembre 31, 2000	John Wyeth and Brother Ltd.	GB1542315	Concedida
Subactam and Ampicillim	Agosto 26, 2000	Pfizer Inc.	GB2000138	Concedida

## Vencimiento de algunas patentes en Alemania

Nombre	Fecha de expiración	Solicitante	Número de patente	Estado
Enrofloxacin	Enero 19, 2003	Bayer AG	DE3166619	Solicitada
Fosinopril Sodium	Julio 3, 2005	E.R. Squibb & Sons, Inc.	DE3169744	Concedida
Nafarelin Acetate	Junio 10, 2005	Syntex (USA) Inc.	DE3069013	Solicitada
Ondansetron	Febrero 25, 2005	Glaxo Group Limited	DE3502508	Solicitada
Simvastatin	Mayo 6, 2003	Merck & Co., Inc.	DE3173042	Solicitada

TEMA  
FALLA DE ORIGEN

Continuación

## Anexo 3

Vencimiento de algunas patentes en Estados Unidos

Nombre	Fecha de expiración	Solicitante	Número de patente
Anistreplase	Agosto 25, 2000	Beecham Group Ltd.	US4285932
Aspartame	Enero 11, 2000	General Foods Corp.	US4009291
Cefinetazole Sodium	Octubre 27, 2000	Merck & Co. Inc.	US4297488
Itraconazole	Mayo 12, 2000	Janssen Pharm. NV	US4267179
Terazosin Hydrochloride	Febrero 17, 2000	Abbot Laboratories	US4251532

\* Referencia (7)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Continuación

Anexo 3

**Los 20 medicamentos más utilizados en Estados Unidos y  
vencimiento de sus patentes\***

Marca comercial	Medicamento genérico	Indicación	Propietario de la patente	Fecha de expiración	Ventas estimadas**
Prilosec	Omeprazol	Úlceras duodenales	Astra Merck	4/01/01	3,100
Prozac	Clorhidrato de fluoxetina	Depresión	Lilly	2/02/01	2,600
Zocor	Simvastatina	Hipercolesterolemia	Merck	12/24/05	1,600
Claritin	Loratadina	Alergias	Schering-Plough	4/21/04	1,100
Vasotec	Maleato de enalapril	Hipertensión	Merck	2/22/04	1,000
Biacin	Claritromicina	Infección respiratoria	Abbott	5/23/03	760
Pravachol	Pravastatina	Hipercolesterolemia	Bristol-Myers Squibb	10/20/05	750
Pepcid	Famotidina	Úlceras duodenales	Merck	10/17/00	720
Cipro	Clorhidrato de ciprofloxacina	Infección	Bayer	11/20/03	700
Mevacor	Lovastatina	Hipercolesterolemia	Merck	6/15/01	700
Zithromax	Azitromicina	Infección	Pfizer	10/14/05	600
Glucophage	Clorhidrato de metformina	Diabetes	Bristol-Myers Squibb	3/03/00	510
Hytrin	Terazosina	Hipertensión	Abbott	2/17/00	500
Zestril	Lisinopril	Hipertensión	Zeneca	12/30/01	490
Relafen	Nabumetone	Artritis	SmithKline Beecham	12/13/02	425
Zofran	Ondansetron	Nausea	Glaxo Wellcome	6/25/05	425
Buspar	Buspirona	Ansiedad	Bristol-Myers Squibb	5/22/00	420
Axid	Nizatidina	Úlceras duodenales	Lilly	4/12/02	410
Ceflin	Axetil cefuroxima	Infección	Glaxo Wellcome	5/12/00	400
Diflucan	Fluconazol	Infección	Pfizer	1/29/04	400

\* Referencia (67)

\*\* Información proporcionada por IMS Health, Totowa, N.J.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Anexo 4

Referencia	Dirección electrónica
1	<a href="http://www.ratiopharm.es/infogenericos/boletin.htm">http://www.ratiopharm.es/infogenericos/boletin.htm</a>
2	<a href="http://www.fda.gov">http://www.fda.gov</a>
3	<a href="http://www.cinfa.com/generico/garantia.html">http://www.cinfa.com/generico/garantia.html</a>
4	<a href="http://www.nihs.go.jp./drug/be-guide(e)/be97.html">http://www.nihs.go.jp./drug/be-guide(e)/be97.html</a>
5	<a href="http://www.bancomext.com">http://www.bancomext.com</a>
6	<a href="http://strategis.gc.ca">http://strategis.gc.ca</a>
7	<a href="http://Webgenericos.com">http://Webgenericos.com</a>

TEMAS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 13. BIBLIOGRAFIA

1. **Una perspectiva biofarmacéutica.** Informacéutico. Vol. 7, No. 8, Julio 2000.
2. **Industria Farmacéutica. Se vitaminan con inversión...** El Asesor de México. Junio 26 – Julio 2 de 2000.
3. López M. Tesis. Q.F.B. **Impacto de los medicamentos genéricos intercambiables en México.** Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Cuautitlán Izcalli, Estado de México.
4. Verengo M. **“Elementos Técnicos de una política de medicamentos genéricos”.** Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología para la Atención de la Salud. División de sistemas y servicios de salud. OPS/OMS
5. Moreno G. **Principales obstáculos de la entrada a un Mercado de Genéricos en la Industria Farmacéutica Nacional.** Tesis de Economía. UNAM.1996.
6. **Armonización de la Reglamentación Farmacéutica en las Américas** 52ª Sesión del Comité Regional. OPS/OMS. CD42/13, Rev.1
7. **“Las Industrias Farmacéutica y Fermoquímica en México y el Distrito Federal”** Gobierno del Distrito Federal. Secretaría de Desarrollo Económico.
8. Kapp – Kubel S. **Essential Drugs and Medicines Policy.** Quality Assurance and Safety of Medicines. World Health Organization. CH – 1211 Geneva 27, Switzerland.
9. Remington A. **Farmacía.** Tomo 1 y 2. 19ª Edición. Ed. Médica Panamericana.
10. **Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.** Tomo I y II. Secretaría de Salud. 7ª Edición. México 2000.
11. **Investigaciones Innovadoras en la Industria Farmacéutica.** Federación Internacional de la Industria del Medicamento. Ginebra, Suiza. 1997.
12. **Medicamentos Genéricos: una primera toma de contacto.** Cinfa. 1997
13. **El papel desempeñado por los productos genéricos.** Federación Internacional de la Industria del Medicamento. Ginebra, Suiza. 1997
14. Beers D. **Generic and Innovator drugs.** A guide to FDA approval requirements. Fifth Edition. 1994. Aspen Law and Business.
15. **Prontuario de Medicamentos Genéricos Intercambiables.** Secretaría de Salud. Consejo de Salubridad General. Septiembre de 1999.
16. Mathieu M. **New Drug Development : A Regulatory Overview.** Third Edition, 1990. Parexel International Corporation.

7. Getzen T. **Health Economics. Fundamentals and Flow of Funds.** Ed. John Wiley and Sons, Inc. 1997.
18. **Pharmaceutical Industry Profile.** PhRMA Annual Survey, 1999 – 2000. Capítulo 3, 4, 5, 7 y 8.
19. **Registro de medicamentos y Armonización.** Federación Internacional de la Industria del Medicamento. Ginebra Suiza, 1997.
20. **Aseguramiento de la Calidad de los Medicamentos.** International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations, 1998.
21. **Consideraciones prácticas de los Procesos de Evaluación de los Medicamentos Genéricos Intercambiables.** Curso – taller. Asociación Mexicana de Farmacología, A. C. (AMEFAR). Nov. 26 y 27 de 1999. México, D. F.
22. **Calidad Farmacéutica: El futuro – una perspectiva global.** Informacéutico Vol. 3, No. 5, Dic 96 – ene 97.
23. **WHO Good Manufacturing Practices: Main Principles for Pharmaceutical Products.** Geneva, World Health Organization. WHO Technical Report Series.
24. Wechsler J. **Batallas por la Bioequivalencia.** Pharmaceutical Technology Julio – agosto 1998.
25. Farré M. y Roset P. **Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.** Laboratorios Géminis del grupo Novartis.
26. Sporn D. **FDA Ensures of Generic Drugs.** The Government Approval Process. January 2000. Director of FDA's Office of Generic Drugs.
27. Pidgen A. **Bioequivalence and Generic Prescribing: An Industrial View.** Journal Pharmaceutical Pharmacology, 1996, 48: 11 – 16.
28. Midha K., Rawson M., Hubbard J. **Bioequivalence: Switchability and Scaling.** European Journal of Pharmaceutical Sciences, 6 (1998) 87 – 91.
29. Murphy J., Pharm D, FCCP. **Generic Substitution and Optimal Patient Care.** Journal of the American Medical Association, Vol. 159. No. 5, March 8, 1999.
30. **USP XXIII.** The United States Pharmacopeia. The National Formulary, 1995.
31. Welling P., Tse F., Dighe S. **Pharmaceutical Bioequivalence.** Drugs and the Pharmaceutical Sciences. Vol. 48. Marcel Dekker, Inc. 1991
32. 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. Diario Oficial. Viernes 7 de mayo de 1999. (Primera Sección)

33. Swarbrick J. **La disolución in vitro, la biodisponibilidad de fármacos y la espiral de la ciencia.** Pharmaceutical Technology. Julio – septiembre 1997.
34. Moore J., Flanner H. **Mathematical Comparison of Dissolution Profiles.** Pharmaceutical Technology, June 1996.
35. **Bioequivalencia y productos genéricos.** Guía para estudios de bioequivalencia de productos genéricos. Informacéutico Vol. 4, No. 4, Agosto – septiembre 97. Artículo Técnico.
36. D'Alessio R. **II Conferencia Panamericana de Armonización de Reglamentación Farmacéutica. Conclusiones.** HSP/ HSE. Organización Panamericana de Salud.
37. Román F. **Innovación y desarrollo farmacéutico.** Asociación Farmacéutica Mexicana, A. C. 1990.
38. **Documentos emitidos por la Federación Internacional de Asociaciones de Fabricantes Farmacéuticos (IFPMA)** 1998. IFPMA issues: Copyright ©1997.
39. Shein – Chung Chow, PhD. **An Overview of the Regulatory approval Process In Drug Development.** Drug Information Journal Vol.32, 1998.
40. **Scientific and Regulatory Issues.** Documentos emitidos por la Asociación Nacional de Fabricantes Farmacéuticos (NAPM).
41. **Content and Format of an Abbreviated New Drug Application (ANDA).** Guidance for Industry. Organization of an ANDA. U.S. Department of Health and Human Services Food and Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). February, 1999. OGD #3. Guidance for Industry. Draft Guidance. April 18, 1997.
42. Truax E. **Juicio Político. Lo pone en marcha el Secretario de Salud, Dr. Juan Ramón de la Fuente.** Macroeconomía. Programa de medicamentos genéricos intercambiables. Periódico "Reforma".
43. Solórzano L. Director General de Insumos para la Salud. **Posición de la SSA como institución reguladora de los medicamentos.** Secretaría de Salud.
44. Conferencia impartida por Q.F.B. Aguilar G. y Q.F.B. Romero S. en el XXXIII Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas. **Replanteamiento de la regulación sanitaria en México.** Informacéutico. Vol. 7 No. 6 Enero 2001.
45. **Approval and Licensing System for Drugs, Quasi – drugs and Cosmetics.** Annual Report on Health and Welfare ,1999. Japan Pharmaceutical Association.
46. Yoshikawa A. **Japanese Deregulation. What you Should Know. Prescription for Japan 's Ailing.** Drug Industry: Regulation and Deregulation. National Bureau of Economic Research. Japan Information Access Project, June 24, 1997.

47. Wecker F. and Company. **Life Sciences Branch Health Industries**. Japan Information Team. 2001 – 01 – 19.
48. Hanawa H. **Generic Drugs. Industry Sector Analysis (ISA)**. Japan, Tokyo, 1999. International Copyright, U. S. & Foreign Commercial Service and U.S. Department of State, 1999.
49. Hoff S., Ph.D. **The Regulatory Environment for the New Millenium**. Drug Information Journal, Vol. 34.
50. Hennings G., Ph.D. **Marketing authorizations of Medicinal Products in the European Union: Past, Present and Future**. Drug Information Journal, Vol. 34.
51. Perry G. Director European Generic Association. **Generic Medicines: How to Ensure Their Effective Contribution to Health Care**. Eurohealth Vol. 2 No. 3 September 1996.
52. **European Generic Medicines Association**. International Generic Pharmaceutical Alliance. Brussels Belgium. 2001.
53. **What are Generics. Generics and Marketing Authorizations**. European Generic Medicines Association, 1997.
54. Healy E., Kaitin K., Ph.D. **The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Centralized Procedure for Product Approval : Current Status**. Drug Information Journal, Vol. 33 1999.
55. Kunin S. **Patent Term Restoration Program: Overview** . U. S. Patents and Trademark Office.
56. **Propiedad Intelectual: Patentes y productos farmacéuticos**. Federación Internacional de la Industria del Medicamento. Ginebra, Suiza, 1997.
57. Heckel G. **Ley de patentes e Impacto económico sobre la farmacología clínica**. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Vol. 26. No. 2 Junio – julio 95.
58. Q.F.B. Soto R. **Propiedad Industrial en el área farmacéutica**. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Vol. 31, No. 4 octubre – diciembre 2000
59. Tamayo Z. **Sobre dosis**. Revista Expansión. Julio 16, 1997.
60. **Globalización, acuerdos comerciales y acceso a medicamentos**. Oficina de Coordinación AIS LAC. Diciembre, 1999.
61. **Summary of Federal Laws with particular effects on the U. S. Generic Drug Industry**. National Association of Pharmaceutical Manufacturers.
62. Friederichz III P. **Patentes**. En Farma. Vol. 2, No. 1, Año 2001.

63. Orozco Y. Tesis. Maestro en Economía. **La Industria Farmacéutica Mexicana**. Centro de Investigación y Docencia Económicas, A. C. CIDE. México, D. F. 1998.
64. **Comisión Communication on the Single Market in Pharmaceuticals**. COM (98) 58 Final. Brussels, 25<sup>th</sup> November 1998.
65. DiMasi J. Ph.D. **New Drug Innovation and Pharmaceutical Industry Structure: Trends in the output of pharmaceutical firms**.
66. **The Japanese Chamber of Commerce and Industry of New York. Inc.** Pharmaceutical Industry 1999.
67. Colchamiro R. **Generic Drugs: The Patent Wars Rage On**. American Druggist.com, September 1999.
68. J. Weichsler. **Drug Wars: Battles over Generics and Price**. Pharmaceutical Technology, June 1996.
69. S. J. Berwin & Co. **Policy Relating to Generic Medicines in the OEDC Countries**. Draft Final Report prepared for the European Commission DG III By *ve/r/a*. YRCR, December 1998.
70. Nilsson J. Ph.D. et al. **Use of Generic Drugs and Effects of the Reference Price System in Sweden**. Drug Information Journal, Vol. 34, 2000.
71. **Taller de Automedicación Responsable en América Latina en una Sociedad Global de Información**. Proyecto Infopharma en América Latina. Informe Técnico. Septiembre, 1999. México, D. F.
72. Scott F. **Entry. Decisions in the Generic Pharmaceutical Industry**. Working Paper Series. National Bureau of Economic Research, Inc.
73. Cano A. **Negocios. Antibióticos baratos minan salud de laboratorios y pacientes**. Periódico "El Financiero" Viernes 23 de febrero de 2001.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN