



**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**Facultad de Estudios Superiores Zaragoza**

**Análisis de los requisitos regulatorios para obtener el registro sanitario de un medicamento genérico en México y Centroamérica.**

**TESIS**

Que para obtener el título de  
**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**

Carolina Huerta Veana

**DIRECTORA DE TESIS**

M. en F. Leticia Huerta Flores



Ciudad de México.

2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| ABREVIATURAS .....   | i  |
| INTRODUCCIÓN.....  | 1  |
| 1. MARCO TEÓRICO .....   | 3  |
| 1.1 Marco conceptual de la regulación sanitaria. ....  | 3  |
| 1.1.1. Calidad. ....   | 3  |
| 1.1.2. Seguridad y eficacia.....   | 4  |
| 1.2 Regulación sanitaria internacional. ....   | 5  |
| 1.3 Medicamentos genéricos, definición. ....   | 8  |
| 1.3.1 Derechos de propiedad intelectual y los medicamentos genéricos.....                          | 12 |
| 1.4 Bioequivalencia .....  | 17 |
| 1.4.1 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.....  | 18 |
| 1.4.2 Riesgo sanitario y su relación con la implementación de pruebas de intercambiabilidad.....   | 20 |
| 1.5 Panorama y regulación sanitaria de medicamentos genéricos en México y Centroamérica.....       | 24 |
| 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....   | 32 |
| 3. OBJETIVO GENERAL.....   | 33 |
| 4. METODOLOGÍA.....  | 33 |
| 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS.....  | 34 |
| 5.1 Requisitos para el registro sanitario de medicamentos genéricos en México y Centroamérica..... | 34 |
| 5.1.1 Información administrativa y legal (México y Centroamérica).....                             | 38 |
| 5.1.2 Información técnica o de calidad.....  | 45 |
| 5.1.3 Información de intercambiabilidad.....   | 52 |
| 6. CONCLUSIONES.....   | 64 |
| 7. REFERENCIAS .....   | 66 |

## ABREVIATURAS

|            |  |
|------------|--|
| ADPIC      | Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual.   |
| BPF        | Buenas Prácticas de Fabricación.   |
| CBPF       | Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.  |
| CLV        | Certificado de Libre Venta.  |
| COFEPRIS   | Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios.   |
| CPP        | Certificado de Producto Farmacéutico (por sus siglas en inglés, Certificate of Pharmaceutical Product)           |
| CTD        | Dossier Técnico Común (por sus siglas en inglés, Common Technical Dossier).                                      |
| DCI        | Denominación Común Internacional.  |
| DMF        | Expediente maestro del Fármaco (por sus siglas en inglés, Drug Master File)                                      |
| GATT       | Acuerdo General sobre Comercio y Aranceles (por sus siglas en inglés, General Agreement on Tariffs and Trade).   |
| ICH        | Conferencia Internacional de Armonización (por sus siglas en inglés, International Conference on Harmonisation). |
| IMPI       | Instituto Mexicano de Propiedad Industrial.  |
| IMS Health | Intercontinental Marketing Statistics Health.  |
| LGS        | Ley General de Salud.  |
| MI         | Medicamento Intercambiable.  |
| OMC        | Organización Mundial del Comercio.   |
| OMS        | Organización Mundial de la Salud.  |
| OPS        | Organización Panamericana de la Salud.   |
| RIS        | Reglamento de Insumos para la Salud.   |
| RLPI       | Reglamento de la Ley de la Propiedad Industrial.   |
| RTCA       | Reglamento Técnico Centroamericano.  |

## **INTRODUCCIÓN.**

Internacionalmente es bien conocido que todo medicamento que pretenda fabricarse y comercializarse en un determinado país requiere contar con un registro sanitario, el cual es una aprobación sanitaria que avala su seguridad, calidad y eficacia. El registro sanitario tiene una vigencia de 5 años prorrogables y es otorgado por las agencias sanitarias o ministerios de salud de cada país una vez que ha evaluado la información administrativa, científica y técnica que el laboratorio farmacéutico presenta en el expediente de registro o dossier del medicamento. El nivel de exigencia regulatoria respecto a los requisitos que deben presentarse en el dossier depende del tipo de medicamento a registrar (molécula nueva o genérico) y del grado de desarrollo de cada país. En algunos de ellos la aprobación del registro sanitario está condicionada a que el medicamento lo haya obtenido previamente en una lista de países considerados de referencia o de alto desarrollo regulatorio; mientras que en otros se debe presentar un dossier robusto.<sup>1</sup>

Hoy en día, existen muchas personas que no pueden obtener los medicamentos que requieren, ya sea porque no están disponibles en los centros de salud o porque tienen un precio elevado. Una estrategia para abatir costos en gastos de salud es el uso de los medicamentos genéricos. La Organización Mundial de la Salud (OMS), para asegurar que los países tengan acceso a medicamentos a precios razonables, recomendó desde 1970 el uso de listas de medicamentos esenciales para orientar la selección, registro y compras públicas de medicamentos, así como la implementación de políticas de medicamentos genéricos. Según la declaración de la Dra. Margaret Chan, directora general de la OMS (2007-2017): “Los países podrían ahorrarse alrededor de un 60 % de gastos farmacéuticos si en lugar de medicamentos de patente adquirieran medicamentos genéricos”.<sup>2</sup>

El mercado de medicamentos genéricos a nivel mundial va en crecimiento y la industria farmacéutica se enfrenta al reto de preparar expedientes de registro adaptados para cumplir con la variedad de requisitos que solicita cada agencia

sanitaria o ministerio de salud de los países donde desea comercializar sus productos. El área de asuntos regulatorios, donde se pueden desempeñar laboralmente los Químicos Farmacéuticos Biólogos, es la encargada de armar los expedientes de registro y mantenimiento regulatorio durante el ciclo de vida de los medicamentos, siempre en conformidad con los requisitos regulatorios de cada país.

El presente trabajo se centra en una investigación bibliográfica del panorama general de la regulación sanitaria de medicamentos genéricos en México y en los países que integran la región Centroamericana (Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Nicaragua y Panamá, con la finalidad de comprender y comparar los requisitos sanitarios que cada agencia sanitaria solicita para el registro de un medicamento genérico.

## **1. MARCO TEÓRICO**

### **1.1 Marco conceptual de la regulación sanitaria.**

La industria farmacéutica es el sector dedicado a la investigación, fabricación y distribución de medicamentos, cuyo objetivo principal es mejorar la salud de la población y prevenir enfermedades, por ello es una de las industrias más reguladas. La regulación farmacéutica se define como el conjunto de políticas en las que el Estado, actuando como autoridad sanitaria o como entidad reguladora de la actividad económica, incide en cada una de las fases del mercado farmacéutico, a fin de lograr los tres objetivos que en términos generales persigue toda política pública relacionada con los medicamentos, los cuales son:

1. Proteger y mejorar las condiciones de salud de la población a través del acceso a medicamentos seguros, eficaces y de calidad.
2. Promover que los medicamentos estén disponibles en el momento en que se requieren, que no existan barreras para su acceso y que el gasto en medicamentos sea óptimo, incluyendo su utilización en forma correcta y
3. Promover la introducción al mercado de nuevas alternativas terapéuticas.<sup>3</sup>

Con la finalidad de proteger la salud pública, los países cuentan con la figura de una agencia sanitaria cuya función es asegurar que la fabricación, importación, distribución, comercialización, prescripción y uso de los medicamentos sean reglamentados apropiadamente de acuerdo con la legislación en materia.

Las características que se mencionan a continuación son un común denominador que cualquier medicamento debe de cumplir para obtener su registro sanitario.

#### **1.1.1. Calidad.**

La calidad de un medicamento se define de manera general en las Normas de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) de medicamentos como la aptitud del

producto para su uso previsto. Este término incluye atributos como la identidad, potencia y pureza del medicamento. Asegurarla es responsabilidad de todos los implicados, desde la fabricación de los medicamentos hasta su almacenamiento, distribución y dispensación. Los fabricantes son responsables de desarrollar y fabricar un medicamento de buena calidad, apegándose a las BPF, lo que implica entre otras cosas, documentar sus procedimientos y actividades para garantizar la calidad del producto. Las agencias sanitarias deben asegurar que los medicamentos cumplan con las BPF, por medio de la vigilancia de éstas a través de inspecciones sanitarias conforme a las leyes o normas vigentes en materia.

Los laboratorios de control de calidad de los medicamentos son los responsables de comprobar, mediante pruebas apropiadas, que los medicamentos son de la calidad requerida. Cada agencia sanitaria debe tener acceso a un laboratorio de control de calidad que desempeñe también un papel importante en el proceso de registro y en la vigilancia de la calidad de los productos comercializados.<sup>3</sup>

### **1.1.2. Seguridad y eficacia.**

Como parte de la obtención del registro sanitario de un medicamento, es importante demostrar su seguridad y eficacia. Para la evaluación de un medicamento con un principio activo nuevo (medicamento innovador) se requiere información extensa para apoyar la solicitud de registro, a fin de garantizar su seguridad y eficacia. En particular, se requiere de investigación preclínica y clínica, es decir, descripciones detalladas de su composición química, mecanismo de acción, eficacia, efectos adversos, datos toxicológicos, estudios reproductivos y teratogénicos en animales, así como estudios clínicos en humanos que demuestren los aspectos farmacocinéticos, determinación de dosis y eficacia, entre otros.

Los medicamentos genéricos, al contener principios activos bien conocidos, no requieren presentar investigación preclínica como parte del dossier de registro, sino estudios de bioequivalencia (perfil de disolución o estudio de biodisponibilidad,

según corresponda) para demostrar que pueden ser intercambiables con el medicamento innovador o de referencia.<sup>3</sup>

## **1.2 Regulación sanitaria internacional.**

Hoy en día no existe una regulación de medicamentos armonizada a nivel global, no obstante, debido al aumento del comercio internacional de productos farmacéuticos y la consecuente complejidad de la regulación sanitaria relacionada con la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos, se han establecido varias iniciativas para promover la armonización de lineamientos y regulaciones farmacéuticas a nivel internacional con la finalidad de eliminar retrasos innecesarios en el desarrollo y disponibilidad de los medicamentos.

En su origen, el registro de medicamentos en diversos países suponía la obligación de que todos los nuevos medicamentos tenían que pasar por una fase de evaluación previa a su comercialización, por parte de las autoridades sanitarias. Esto implicaba la presentación de requisitos diversos y a su vez específicos para cada país, lo cual se traducía en una baja racionalización y armonización de los requerimientos exigidos entre los distintos países para determinar la seguridad, eficacia y calidad de un mismo medicamento. Con la finalidad de armonizar los requisitos regulatorios para obtener el registro sanitario de un medicamento en diferentes países, autoridades sanitarias de la Unión Europea, Estados Unidos y Japón, conformaron en 1990 la Conferencia Internacional de Armonización de requerimientos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano (ICH, por sus siglas en inglés). El propósito de esta conferencia, celebrada aproximadamente cada 2 años es hacer recomendaciones sobre cómo lograr una mayor armonización en la interpretación y aplicación de guías y requisitos técnicos para el registro sanitario de medicamentos.<sup>4</sup>

Los temas de armonización de la ICH están englobados dentro de 3 categorías que corresponden a los criterios a partir de los cuales se aprueba y autoriza un

medicamento: calidad, seguridad y eficacia. Para plasmar estos criterios, la ICH desarrolló un dossier técnico común (CTD, por sus siglas en inglés) para reportar estos datos a las autoridades reguladoras. El CTD pretende ser un dossier de registro común y válido a escala global, lo que supondría un beneficio para las compañías farmacéuticas y la población mundial. Si bien, hasta el día de hoy solo las agencias sanitarias de países miembros de la ICH admiten presentar un dossier en formato CTD para fines de registro de un medicamento, dicho formato es la base para construir los expedientes de registro en países no miembros de la ICH.

El CTD se estructura en 5 módulos, de los cuales el módulo 1 es específico de cada una de las regiones ICH y los módulos 2,3,4 y 5 son el formato común. En la Tabla 1, se describe en qué consiste cada módulo, así como su aplicación dependiendo el tipo de medicamento a registrar, ya sea medicamento nuevo o medicamento genérico.

**Tabla 1:** Estructura del documento técnico común (CTD) <sup>5</sup>

| ICH CTD  | Descripción   | Notas   |
|--|---|---|
| Módulo 1. Información regional y administrativa. | Contiene documentos específicos para cada región, no es parte estricta del CTD. Contiene documentos administrativos como: formato solicitud, documentos legales, etiquetado, etc. | Aplicable para medicamentos innovadores y medicamentos genéricos.   |
| Módulo 2. Resúmenes generales.                   | Este módulo resume a los módulos 3, 4 y 5. Incluye un resumen general de calidad, de la parte preclínica y clínica.   | Aplicable para medicamentos innovadores. En el caso de medicamentos genéricos se presenta el resumen del módulo 3 únicamente. |

| ICH CTD              | Descripción  | Notas   |
|----------------------|--|---|
| Módulo 3. Calidad.   | Este módulo se relaciona con la parte química, de fabricación y control tanto del principio activo, como del medicamento. También proporciona información sobre las materias primas. | Aplicable para medicamentos innovadores y medicamentos genéricos.   |
| Módulo 4. Seguridad. | Incluye los reportes de estudios preclínicos, tales como, datos de la evaluación farmacocinética y toxicológica del medicamento.   | Aplicable para medicamentos innovadores.  |
| Módulo 5. Eficacia.  | Incluye los reportes de los estudios clínicos.   | Aplicable para medicamentos innovadores. Para medicamentos genéricos se sustituyen los estudios clínicos por pruebas que demuestren que son equivalentes con el innovador o de referencia: perfil de disolución, prueba de bioequivalencia. |

Los cinco módulos que componen el CTD se representan gráficamente como una pirámide (Fig.1). En la base se encuentran los módulos 3, 4 y 5 que avalan la calidad, seguridad y eficacia respectivamente. El módulo 2 de los resúmenes se encuentra en el centro y la información administrativa que es específica de cada país se encuentra en la punta de la pirámide.

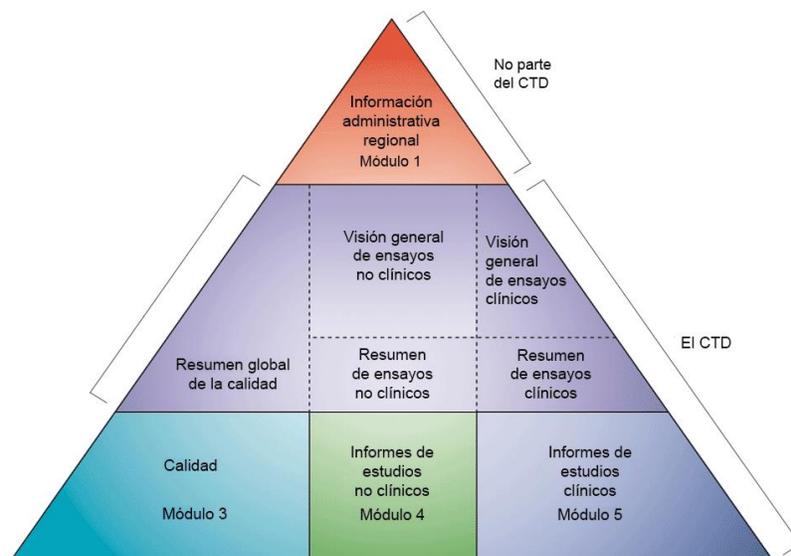


Fig. 1. Representación gráfica de los módulos que conforman el CTD.<sup>6</sup>

### 1.3 Medicamentos genéricos, definición.

Los medicamentos genéricos tienen múltiples definiciones. En 1996 la OMS proponía la noción de “medicamento de múltiples fuentes”, “medicamento competidor”, “medicamento similar”, “producto farmacéutico multiorigen” “medicamento intercambiable”. Hoy en día lo define como aquel medicamento vendido bajo la denominación del principio activo, siendo bioequivalente a la marca original. Para la OMS dos especialidades medicinales son bioequivalentes cuando siendo equivalentes o alternativas farmacéuticas sus biodisponibilidades después de la administración de la misma dosis molar son semejantes en tal grado que pueda esperarse que sus efectos sean esencialmente los mismos.<sup>7</sup>

Dos medicamentos son *equivalentes farmacéuticos* si contienen la misma cantidad molar del mismo principio activo y en la misma forma farmacéutica. La equivalencia farmacéutica no implica necesariamente equivalencia terapéutica, ya que las diferencias en las propiedades del estado sólido de los principios activos, los excipientes y/o el proceso de fabricación y otras variables pueden conllevar diferencias en el desempeño del producto.

Dos medicamentos son *alternativas farmacéuticas* si contienen el mismo principio activo, pero en diferente forma farmacéutica (p.ej. tabletas vs cápsulas), concentración y/o forma química (p. ej. Diferentes sales). Las alternativas farmacéuticas liberan la misma proporción activa por la misma vía de administración, pero no son equivalentes farmacéuticos. Pueden o no ser bioequivalentes o terapéuticamente equivalentes con el producto comparador.<sup>8</sup>

Dos medicamentos se consideran *equivalentes terapéuticos* si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y, después de su administración, en la misma dosis, sus efectos con respecto a eficacia y seguridad son esencialmente los mismos cuando se administran a pacientes mediante la misma vía de administración. Esto se demuestra mediante estudios de bioequivalencia. Los equivalentes terapéuticos son intercambiables.

Uno de los principales desafíos en la implementación de estrategias de medicamentos genéricos es la falta de una definición armonizada entre países. Cada uno lo define y regula de manera diferente dependiendo del nivel de desarrollo de su regulación sanitaria, por ejemplo, la obligatoriedad de demostrar bioequivalencia con el medicamento innovador o de referencia no es un requisito en todos los países para considerar a un medicamento como genérico según definición local.

En la tabla 2 se muestran las definiciones que cada uno de los países de la región centroamericana y México tienen para referirse a un medicamento genérico.

**Tabla 2. Definición de medicamento genérico en diferentes países.**

| País        | Definición de medicamento genérico o relacionada   |
|-------------|--|
| Panamá      | <p><b>Producto farmacéutico genérico:</b> medicamento de fuente múltiple que puede ser intercambiable con el producto de referencia. Usualmente es fabricado sin la licencia de la empresa innovadora y comercializado después de la expiración de la patente o los derechos de exclusividad.</p> <p><b>Producto farmacéutico de fuente múltiple:</b> medicamento que es equivalente farmacéutico, que puede ser o no equivalente terapéutico. Si desea ser intercambiable debe ser bioequivalente y cumplir con los mismos estándares de calidad, eficacia y seguridad requeridos para el producto de referencia.<sup>9</sup></p> |
| El Salvador | <p><b>Medicamento genérico:</b> medicamento que se registra y emplea con la Denominación Común Internacional del principio activo y que demuestra ser bioequivalente al medicamento de referencia.</p> <p><b>Medicamento genérico intercambiable:</b> medicamento que es terapéuticamente equivalente al producto comparador y que puede ser intercambiado con este en la práctica clínica.</p> <p><b>Medicamento multiorigen:</b> producto que es equivalente farmacéutico y puede o no ser equivalente terapéutico. Los medicamentos que son equivalentes terapéuticos son intercambiables.<sup>10</sup></p>                     |
| Costa Rica  | <p><b>Producto farmacéutico multiorigen:</b> Producto farmacéuticamente equivalente o alternativa farmacéutica que puede o no ser terapéuticamente equivalente. Los productos farmacéuticos multiorigen que son equivalentes terapéuticos son intercambiables.<sup>11</sup></p>  |
| Honduras    | <p><b>Medicamento multifuente:</b> Es aquel que debe satisfacer los mismos estándares de calidad, seguridad y eficacia aplicables al medicamento innovador.</p> <p><b>Medicamento similar:</b> Es el que contiene el mismo principio activo, presenta la misma concentración, forma farmacéutica, vía de administración, posología e indicación terapéutica del medicamento</p>  |

| País      | Definición de medicamento genérico o relacionada   |
|-----------|--|
|           | de referencia, pudiendo diferir solamente en características relativas al tamaño y forma del producto, debiendo ser siempre identificado por nombre comercial o de marca. <sup>12</sup>  |
| Nicaragua | <p><b>Medicamento genérico:</b> El que se distribuye o se expende sin ser identificado con un nombre de marca o patente, es decir con la denominación común internacional.</p> <p><b>Producto genérico de marca:</b> Medicamento distinguido con el nombre genérico o común, el cual se rotula en estrecha asociación con el nombre del laboratorio fabricante para indicar una relación entre ambos.</p> <p><b>Equivalente farmacéutico o equivalente genérico:</b> Medicamentos que contienen cantidades idénticas de principios activos; dos productos pueden tener la misma sal o éster del principio activo e idénticas formas de dosificación, pero no necesariamente contienen los mismos excipientes. En consecuencia, dos equivalentes farmacéuticos o equivalentes genéricos pueden mostrar diferentes biodisponibilidades y actividades farmacológicas. El sinónimo "Equivalente Genérico" ha sido sustituido por "Equivalentes Farmacéutico" según recomendación de la OMS.<sup>13</sup></p> |
| Guatemala | <b>Medicamento multiorigen:</b> producto que es equivalente farmacéutico y que puede o no ser equivalente terapéutico. Los medicamentos multiorigen que son equivalentes terapéuticos son intercambiables. <sup>14</sup>   |
| México    | <b>Medicamento genérico:</b> especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y que mediante las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus especificaciones farmacopeicas, perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento de referencia. <sup>15</sup>   |

### **1.3.1 Derechos de propiedad intelectual y los medicamentos genéricos.**

La producción, distribución, venta y acceso a medicamentos genéricos depende en gran medida de las normas de propiedad intelectual. El objetivo fundamental de la patente es permitir la explotación comercial rentable de una invención, el fármaco, que ha supuesto una considerable inversión. Por ello y para proteger la innovación, los estados conceden un periodo de exclusividad de explotación durante cierto tiempo a cambio de la descripción de la invención para que pase al acervo común una vez caducada la patente. Las patentes pueden proteger diferentes aspectos de un medicamento como el fármaco, la formulación o la forma farmacéutica.<sup>16</sup>

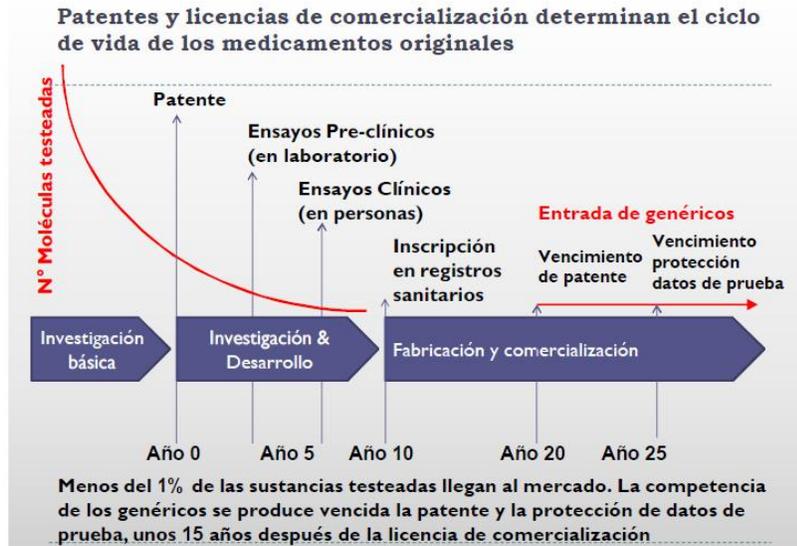
Aunque las normas de propiedad intelectual en el campo farmacéutico se aplican en los Estados Unidos y algunos países europeos desde hace más de 50 años, su aplicación en América Latina, el Caribe y la mayoría de los países en desarrollo comenzó en 1995, después de la creación de la Organización Mundial del Comercio (OMC) y la adopción del Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual Relacionado con el Comercio (ADPIC).<sup>17</sup>

El Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC), concluido en diciembre de 1994 dentro de la Ronda Uruguay del GATT (1986-1994), introdujo por primera vez elementos de protección de propiedad intelectual dentro del sistema multilateral de comercio. El Acuerdo, entre otras cosas, extendió la protección de patentes a las invenciones, tanto de productos o de procedimientos, en todos los campos de la tecnología, incluyendo aquellos que habían sido tradicionalmente excluidos, tales como, medicamentos y otros productos farmacéuticos, en todos los estados miembros de la Organización Mundial de Comercio (OMC) por un período mínimo de 20 años a partir de la fecha de presentación de la solicitud de una patente. Hasta aquel entonces eran numerosos los países que no protegían los productos farmacéuticos, mientras que en otros esta protección era significativamente menos exhaustiva.<sup>18</sup>

El período de protección de la patente comienza cuando se registra el compuesto en la oficina de patentes y no cuando aparece por primera vez en las farmacias (que puede llegar a ser 10 años después). Por lo tanto, las compañías farmacéuticas tienen un período limitado para recuperar los gastos de Investigación y Desarrollo (incluyendo el costo de probar todos los compuestos que no llegaron al final del Desarrollo).

Como la patente establece un lapso máximo para comercializar el medicamento en condiciones monopólicas, con frecuencia, las compañías farmacéuticas buscan retrasar el patentamiento de sus moléculas hasta lograr el máximo avance posible en el proceso de Investigación y Desarrollo. Sin embargo, ninguna molécula ingresa al proceso de ensayos sin haber sido patentada, ya que tiene que ser registrada al comienzo de las pruebas formales. Es por lo que resulta tan importante reducir el tiempo de las pruebas de los estudios clínicos (fases II y III) ya que cada día que se ahorra en las pruebas es un día extra de ventas con protección de patente. Para un fármaco término medio, cada día de demora después que se ha solicitado la patente cuesta un millón de dólares en ventas protegidas.<sup>19</sup>

En la Fig. 2 se observa la línea de tiempo desde que se registra la patente de un medicamento, hasta que sale al mercado la versión genérica una vez vencida la patente y en algunos casos una vez que también vence el periodo de protección de datos, concepto aplicado por las agencias sanitarias independientemente de la patente que consiste en la prohibición del uso de los datos de los resultados clínicos y preclínicos de la empresa que posee los derechos de patente en el proceso de autorizar la comercialización de un medicamento genérico durante un periodo que generalmente es de 5 años a partir de que el medicamento innovador entra al mercado.<sup>20</sup>



**Fig. 2.** Vinculación vencimiento de patente de un medicamento y la entrada del medicamento genérico.<sup>21</sup>

Dependiendo del estatus de la patente y la demostración de bioequivalencia, los medicamentos se pueden clasificar en las categorías mencionadas en la Tabla 3.<sup>18</sup>

**Tabla 3.** Categorías de medicamentos dependiendo el estatus de la patente y la demostración de bioequivalencia.

|  |  |  |
|--|--|--|
| <p><b>Medicamentos fabricados por el laboratorio que tiene la patente. (medicamentos de una sola fuente)</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Medicamento original de marca bajo patente</li> <li>- Medicamento original de marca con patente vencida</li> <li>- Genérico del laboratorio original. Utiliza la Denominación Común Internacional (DCI) y está fuera de patente.</li> </ul> |  |
| <p><b>Medicamentos de otros laboratorios (fuera de patente) (medicamentos multifuente)</b></p>                   | <p><b>Bioequivalente</b></p>   | <p>Medicamento genérico que se vende con nombre de DCI o con una marca</p>   |
|  | <p><b>No bioequivalente.</b></p>   | <p>Medicamento similar que se vende con nombre de DCI o nombre de marca.</p> |

Los medicamentos de una sola fuente suelen ser productos innovadores que se comercializan bajo la exclusividad de mercado que les otorga la protección de una patente, o aquellos que por alguna otra circunstancia son ofrecidos por un único oferente y mantienen exclusividad de mercado, tal es el caso de los medicamentos para enfermedades huérfanas.

En el caso de medicamentos de marca cuya patente ya venció (la cual otorgaba exclusividad para fabricar y comercializar); la marca es su distintivo para diferenciarlo de los diferentes productores, es un instrumento de protección legal para la empresa, se puede registrar y evitar que otros laboratorios competidores puedan utilizar el nombre con el que identifica un laboratorio a sus medicamentos y se aproveche de su prestigio sustentado en grandes inversiones de publicidad. Este tipo de medicamentos siguen comercializándose con su denominación distintiva y bajo una estrategia comercial de preservar la lealtad a la marca con el apoyo significativo de una fuerza de ventas (particularmente a través de representantes médicos).

Por otro lado, los medicamentos de fuente múltiple son aquellos fabricados y comercializados por más de un oferente. Típicamente, esto ocurre cuando al vencer la patente de un medicamento innovador, entran al mercado las versiones genéricas correspondientes. Los medicamentos genéricos se pueden comercializar bajo una marca comercial o solamente con la Denominación Común Internacional del principio activo. Los genéricos de marca son aquellos que también se comercializan con base en su denominación distintiva y con el apoyo de una fuerza de ventas bajo un modelo similar al de los productos originales de marca; con frecuencia estos productos tienen detrás una mayor inversión en la fase de desarrollo del producto dirigida a mejorar algunos atributos del medicamento, como la presentación.<sup>22</sup>

Los medicamentos multifuente no bioequivalentes se encuentran comúnmente en los países donde la regulación sanitaria no exige presentar pruebas de bioequivalencia al momento de solicitar el registro sanitario.

### **1.3.1.1. Flexibilidades en materia de patentes.**

Los Derechos de Propiedad Intelectual pueden tener profundas repercusiones sobre la asequibilidad y disponibilidad de los medicamentos ya que, durante la vigencia de la patente (20 años), el titular tiene un monopolio sobre el medicamento, imposibilitando la entrada de medicamentos genéricos como posible método de reducción de precios. Los sectores de población con menos ingresos o en situación de vulnerabilidad en los países en desarrollo no pueden pagar los precios de los medicamentos patentados. Para afrontar esto es necesario emplear algunas flexibilidades contempladas en el mismo Acuerdo ADPIC con el fin de facilitar el acceso a los medicamentos a un menor costo. Entre ellas se encuentran:

- **Licencias obligatorias y de uso gubernamental:** permite que un medicamento patentado sea fabricado por terceros autorizados por el gobierno, aun sin acuerdo de su titular, en caso de emergencia nacional o de extrema urgencia.

- **Importaciones paralelas:** consisten en la importación de un producto patentado desde otro país, una vez que el mismo ya ha sido introducido en el mercado por el titular. La utilización de esta flexibilidad depende del régimen de agotamiento de derechos, principio según el cual los derechos del titular de la patente con respecto a un producto se consideran agotados cuando dicho producto ha sido puesto en el mercado por el titular. Este mecanismo aprovecha la diferencia de precios de los medicamentos en los distintos países, importando medicamentos de terceros países a precios inferiores a los del mercado local, convirtiéndose en un beneficio para el consumidor final.

-**Cláusula bolar:** es un mecanismo para agilizar la entrada de genéricos al mercado, se trata de una excepción regulatoria que permite iniciar la solicitud de trámite de registro de un medicamento genérico algunos años antes de que venza la patente del medicamento, de manera que, durante estos últimos años de la vigencia de una patente, puede realizar los estudios y hacer las presentaciones necesarias ante la

autoridad regulatoria nacional para obtener una pre aprobación del medicamento. Esta disposición permite a una compañía genérica el ingreso al mercado inmediatamente después del vencimiento de la patente.<sup>23</sup>

#### **1.4 Bioequivalencia**

Las pruebas de bioequivalencia o intercambiabilidad sirven para demostrar que los medicamentos genéricos se comportan dentro del organismo de la misma manera que el medicamento innovador o de referencia. Según la naturaleza del medicamento y los listados publicados por algunas agencias regulatorias, la intercambiabilidad se puede demostrar, ya sea, por un perfil de disolución o bien, por un estudio de bioequivalencia. Dichas pruebas deben ser llevadas a cabo por laboratorios autorizados por las autoridades sanitarias de cada país, acorde a regulación local.

La OMS ha tratado de esclarecer el tema de la bioequivalencia y ha propuesto diferentes documentos al respecto. Considerando los avances sobre el conocimiento de los aspectos fisicoquímicos involucrados en el proceso de absorción del principio activo, que sentaron las bases para el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) y que demostraron la posibilidad de desarrollar ensayos *in vitro* (perfil de disolución) en lugar de estudios *in vivo* (estudio de bioequivalencia) en voluntarios humanos sanos, la OMS ha emitido los siguientes documentos:

- Anexo 7 del informe 40 del Comité de Expertos en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas “Productos farmacéuticos de fuentes múltiples (genéricos): Guía de los requerimientos de registro para establecer intercambiabilidad”, donde se plantea cuándo es necesario un estudio de bioequivalencia, cuándo se requiere que sean *in vivo* y bajo qué condiciones se admiten los estudios *in vitro*.

- Anexo 8 “Propuesta de exención de requerimientos de bioequivalencia *in vivo* para la lista modelo de la OMS de medicamentos esenciales de liberación inmediata, en formas sólidas de dosificación por vía oral” presenta la lista de medicamentos esenciales de la OMS clasificándolos según el SCB, con observaciones sobre la posibilidad de una bioexención para las pruebas *in vivo* y la aceptación de pruebas de bioequivalencia *in vitro*.<sup>23</sup>

### 1.4.1 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

Los estudios de bioequivalencia *in vivo* han sido considerados el estándar de oro para la demostración de la intercambiabilidad terapéutica de medicamentos genéricos. Sin embargo, este enfoque ha cambiado con la aplicación del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, en la práctica regulatoria. Este sistema, establecido en 1995, clasifica a los fármacos en 4 clases (Fig. 3) considerando su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal.

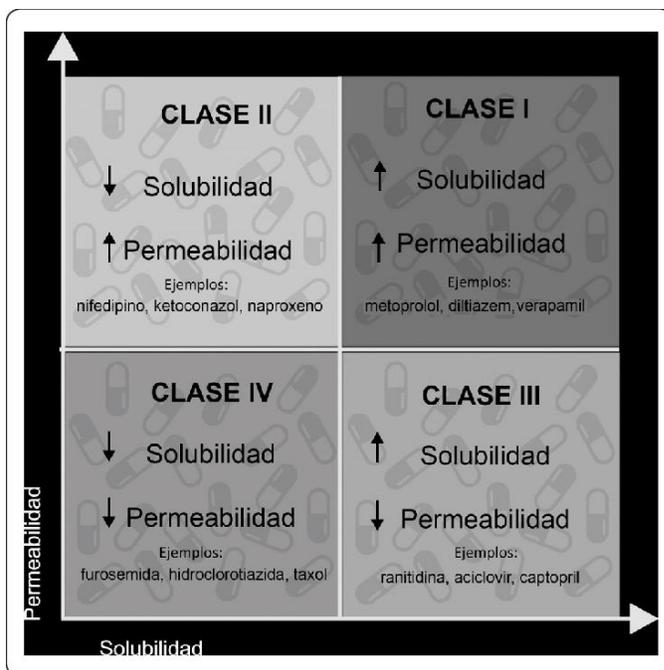


Fig 3: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.<sup>2</sup>

Una vez clasificado el fármaco es posible establecer si los ensayos de disolución *in vitro* pueden sustituir las pruebas de bioequivalencia *in vivo*, proceso conocido como bioexención.

Un medicamento puede optar por bioexención si:

- El principio activo demuestra que pertenece a los grupos I o III del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico. En el caso de los pertenecientes al grupo I de alta solubilidad y alta permeabilidad, la bioexención aplica porque se libera más del 85% en 30 minutos, mientras que en los del grupo III alta solubilidad y baja permeabilidad, aplica siempre y cuando cumpla ciertas características en cuanto a la rapidez de disolución y la similitud de los perfiles de disolución comparativos.
- El principio activo no pertenece al listado de estrecho margen terapéutico (dosis terapéutica muy cercana a la dosis tóxica, lo que puede provocar daño en el paciente e incluso la muerte).
- El medicamento no es de riesgo sanitario alto (alta probabilidad de provocar eventos adversos en el paciente o incluso ocasionar la muerte).
- El medicamento no contiene excipientes que puedan alterar el proceso de absorción del fármaco.

En los casos en que se cumplan los criterios de bioexención, el producto probará su intercambiabilidad mediante estudios *in vitro*.

La bioexención es una alternativa atractiva para el fabricante de medicamentos, puesto que permite acelerar el diseño de la formulación, acortar los tiempos de investigación para obtener antes el registro del medicamento genérico y prescindir de los estudios clínicos y del enorme gasto que éstos representan para un laboratorio.

#### **1.4.2 Riesgo sanitario y su relación con la implementación de pruebas de intercambiabilidad.**

La Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) constituyó un grupo de trabajo que estructuró una guía orientada a definir los requerimientos de los estudios de bioequivalencia, tomando como base los Anexos 7 y 8 de la OMS. La guía denominada “Marco para la realización de estudios de equivalencia” aprobada en 2008, recomienda la implementación gradual de las exigencias de demostración de bioequivalencia, priorizando los estudios *in vivo* según el riesgo sanitario de los medicamentos. Estos criterios se complementan con las bioexenciones basada en el SCB.<sup>23</sup>

Se debe comprender que la bioequivalencia no solo se relaciona con medicamentos para padecimientos menores, como un dolor de cabeza, sino que también se aplica a medicamentos para controlar enfermedades crónicas como hipertensión, problemas cardiovasculares, convulsiones, diabetes y otros padecimientos en los que está en riesgo la vida. Todas estas enfermedades requieren de dosis precisas de medicamentos y con la eficacia precisa, dado que el organismo se mantiene estable mientras reciba estos componentes; caso contrario, los pacientes se exponen a graves complicaciones que incluso pueden provocar la muerte. Por lo anterior, la bioequivalencia se pide en el ámbito internacional a productos que representen un riesgo sanitario.

Se considera **riesgo sanitario** a la estimación de la probabilidad de que un producto farmacéutico represente un peligro para la salud desde el punto de vista de su bioequivalencia, contemplando criterios epidemiológicos, clínicos, farmacocinéticos, fisicoquímicos y asociados con su forma farmacéutica. Se definen distintas categorías de riesgo sanitario, utilizando como ejemplo la lista de principios activos definida por la OMS y se asigna un puntaje que va del uno al tres, de acuerdo con los siguientes criterios:

- **Riesgo sanitario alto:** se refiere a la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad que resulten amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves (muerte, hospitalización del paciente, prolongación de la hospitalización, discapacidad significativa o persistente, incapacidad o amenaza de muerte), cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica. Para los fines de la selección, a este nivel de riesgo se le asignó un puntaje de 3 (tres).

- **Riesgo sanitario intermedio:** se refiere a la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad no amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas, no necesariamente graves, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica. Para los fines de la selección, a este nivel de riesgo se le asignó un puntaje de 2 (dos).

- **Riesgo sanitario bajo:** se refiere a la probabilidad de aparición de una complicación menor de la enfermedad y/o de reacciones adversas leves, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica. Para los fines de la selección, a este nivel de riesgo se le asignó un puntaje de 1 (uno).

En la Tabla 4 se enlistan los principios activos clasificados en conformidad con su riesgo para la salud y su puntaje establecido por la OMS. Con base en esta lista, la cual debe actualizarse constantemente, es que cada país debe considerar su propio mercado farmacéutico nacional y desarrollar su propia adaptación de la metodología.

**Tabla 4.** Principios activos clasificados conforme a riesgo sanitario por la OMS.<sup>24</sup>

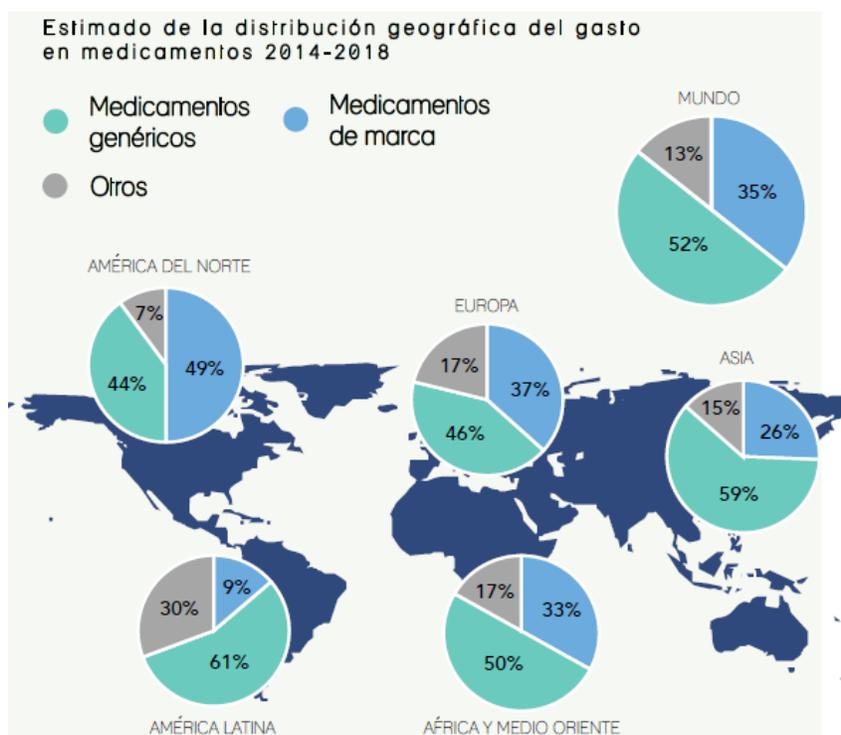
| PRINCIPIO ACTIVO   | RIESGO SANITARIO | PRINCIPIO ACTIVO      | RIESGO SANITARIO |
|--------------------|------------------|-----------------------|------------------|
| Ácido valproico    | 3                | Eritromicina          | 2                |
| Carbamazepina      | 3                | Espironolactona       | 2                |
| Ciclosporina       | 3                | Etinilestradiol       | 2                |
| Digoxina           | 3                | Etopósido             | 2                |
| Etambutol          | 3                | Flucitosina           | 2                |
| Etosuximida        | 3                | Fludocortisona        | 2                |
| Fenitoína          | 3                | Furosemida            | 2                |
| Griseofulvina      | 3                | Haloperidol           | 2                |
| Carbonato de litio | 3                | Hidroclorotiazida     | 2                |
| Oxcarbazepina      | 3                | Indometacina          | 2                |
| Procainamida       | 3                | Isoniazida            | 2                |
| Quinidina          | 3                | Ketoconazol           | 2                |
| Teofilina          | 3                | Levodopa + Inhib DDC. | 2                |
| Tolbutamida        | 3                | Levonorgestrel        | 2                |
| Verapamilo         | 3                | Levotiroxina          | 2                |
| Warfarina          | 3                | Metotrexato           | 2                |
| 6-marcaptopurina   | 2                | Metildopa             | 2                |
| Amilorida          | 2                | Metoclopramida        | 2                |
| Amitriptilina      | 2                | Metronidazol          | 2                |
| Amoxicilina        | 2                | Nitrofurantoína       | 2                |
| Atenolol           | 2                | Norestisterona        | 2                |
| Azatioprina        | 2                | Oxamniquina           | 2                |
| Biperideno         | 2                | Paracetamol           | 2                |
| Ciclofosfamida     | 2                | Penicilamina          | 2                |
| Cimetidina         | 2                | Piperazina            | 2                |
| Ciprofloxacino     | 2                | Piridogstimina        | 2                |
| Clofazimina        | 2                | Procarbazina          | 2                |
| Clomipramina       | 2                | Prometazina           | 2                |
| Cloramfenicol      | 2                | Propranolol           | 2                |
| Clorpromazina      | 2                | Propiltiouracilo      | 2                |
| Co-trimoxazol      | 2                | Pirimetamina          | 2                |
| Dapsona            | 2                | Quinina               | 2                |
| Dietilcarbamazina  | 2                | Rifampicina           | 2                |
| Doxiciclina        | 2                | Salbutamol, sulfato   | 2                |

| <b>PRINCIPIO ACTIVO</b> | <b>RIESGO<br/>SANITARIO</b> |
|-------------------------|-----------------------------|
| Tamoxifeno              | 2                           |
| Tetraciclina            | 2                           |
| Acetazolamida           | 1                           |
| Ácido fólico + sulfato  | 1                           |
| Alopurinol              | 1                           |
| Folinato de calcio      | 1                           |
| Captoprilo              | 1                           |
| Clomifeno               | 1                           |
| Cloxacilina             | 1                           |
| Dexametasona            | 1                           |
| Diazepam                | 1                           |
| Dinitrato de isosorbida | 1                           |
| Fenoximetilpenicilina   | 1                           |
| Fitomenadiona           | 1                           |
| Ibuprofeno              | 1                           |
| Levamisol               | 1                           |
| Mebendazol              | 1                           |
| Mefloquina              | 1                           |
| Nalidixico, ácido       | 1                           |
| Niclosamida             | 1                           |
| Nifedipina              | 1                           |
| Nistatina               | 1                           |
| Pirantelo               | 1                           |
| Pirazinamida            | 1                           |
| Praziquantel            | 1                           |
| Sulfasalazina           | 1                           |

Todo producto genérico que de acuerdo con los criterios sanitarios sea clasificado como de riesgo sanitario y se encuentre en el listado priorizado de las agencias regulatorias, debe demostrar la equivalencia terapéutica para su registro, a través de documentación relacionada con estudios *in vivo* o *in vitro*, según aplique.

### 1.5 Panorama y regulación sanitaria de medicamentos genéricos en México y Centroamérica.

Según estimaciones de IMS Health and Corporate Research, el consumo de medicamentos genéricos a nivel global está muy relacionado con el gasto destinado a estos productos. La información reportada de 2014 a 2018 muestra que el gasto mundial en medicamentos corresponde a 52 % del gasto en genéricos, mientras que las medicinas de marca cuentan con un 35 %. En la Fig. 4 se puede observar que la participación de los medicamentos genéricos varía según la región y que fluctúa entre el 44% y el 61% del gasto en medicamentos.<sup>25</sup>



**Fig. 4** Participación de medicamentos genéricos y de marca por región mundial, en el periodo de 2014 a 2018.

El crecimiento global del mercado de medicamentos genéricos se ha visto favorecido por:

- La utilidad financiera derivada del uso de los genéricos como mecanismo para disminuir el gasto farmacéutico.
- El vencimiento de la protección comercial de los medicamentos de patente.
- El crecimiento de la demanda de los medicamentos genéricos en mercados emergentes.
- Las necesidades médicas resultado de la prevalencia de enfermedades en la población y el envejecimiento demográfico.

Las iniciativas de distintas regiones enfocadas en la producción de medicamentos genéricos orientados a cubrir las demandas de salud y estimular su uso contra las enfermedades crónicas.

Independientemente de la participación de los medicamentos genéricos a nivel mundial, algunas economías emergentes representan oportunidades de negocio para los fabricantes de dichos productos. Grandes multinacionales farmacéuticas muestran interés por el mercado de genéricos en países emergentes, como los de Latinoamérica, donde la gente debe pagar los medicamentos que necesita y no dispone de recursos para adquirir los medicamentos de patente.

#### **1.2.1.1 México**

La industria farmacéutica mexicana ocupa el número 11 a nivel mundial y la categoría de medicamentos genéricos ha ido aumentando rápidamente. Conforme a una investigación del 2018 llevada a cabo por el IMS Health (empresa que proporciona servicios de investigación de mercado a las empresas farmacéuticas), los medicamentos genéricos representan 9 de cada 10 ventas de medicamentos en México.<sup>26</sup>

Del año 2011 al 2018, la COFEPRIS implementó el programa “*estrategia de liberación de genéricos para el ahorro de las familias mexicanas*”, el cual tuvo como base el aprovechamiento de los medicamentos genéricos. Esta iniciativa se

fundamentó en que los medicamentos fueran equivalentes, seguros, eficaces y de calidad; que se relacionaran con las principales causas de mortalidad; que la patente hubiese expirado y que representaran ahorros significativos. El listado de fármacos liberados a través de dicha estrategia se conformó de 16 paquetes que suman 589 registros de medicamentos genéricos, correspondientes a 43 principios activos que perdieron su patente, dando un ahorro al sector público de 26,102 millones de pesos.<sup>27</sup>

Por otro lado, cabe mencionar que el sistema regulatorio mexicano es uno de los más desarrollados en América Latina, prueba de esto es que en julio de 2012 la COFEPRIS logró el reconocimiento de la OPS/OMS como una Autoridad Reguladora Nacional de Referencia Regional nivel IV, para América Latina y el Caribe en materia de medicamentos y vacunas, lo cual significa que es una autoridad reguladora competente y eficiente en el desempeño de las funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos y vacunas.<sup>28</sup>

El auge de los medicamentos genéricos y el desarrollo de su regulación comenzó en marzo de 1998 con la publicación en el Diario Oficial de la Federación de la Norma de Emergencia NOM-EM-003-SSA1-1998 Medicamentos genéricos intercambiables. Criterios y requisitos de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad y requisitos que deben sujetarse los terceros autorizados. En el mismo año, en el mes de agosto se publica por primera vez el Catálogo de medicamentos genéricos intercambiables, en el Diario Oficial de la Federación, el cual incluye 74 medicamentos, producidos por 30 laboratorios farmacéuticos. Poco después de un año, el 07 de mayo de 1999 se publica formalmente la 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.

El 10 de abril del 2000, se publica la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA-1993, Etiquetado de medicamentos, donde se establecen los lineamientos para el

etiquetado de medicamentos genéricos intercambiables, en la cual destaca que los medicamentos genéricos intercambiables que cumplan con los lineamientos establecidos por la NOM-177-SSA-1998 deberán contener en su empaque primario y secundario, las siglas G.I (Genérico Intercambiable). Hasta ese entonces el estudio de bioequivalencia era voluntario, pero el 24 de febrero de 2005 se reforma el artículo 376 de la Ley General de Salud (LGS) donde hace referencia a la renovación quinquenal de los registros sanitarios, cuya vigencia hasta ese entonces era por un plazo indefinido y se adiciona el requisito de presentar la prueba de intercambiabilidad en conformidad con lo dispuesto en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998.<sup>29</sup>

El 20 de diciembre de 2007 se reforma el artículo 2 del Reglamento de Insumos para la Salud estableciéndose que las etiquetas de envase primario y secundario podrán contener la leyenda o símbolo de Medicamento Genérico Intercambiable hasta el 24 de febrero de 2010. Desde ese entonces desaparece el término “medicamento genérico intercambiable” quedando únicamente como “medicamento genérico”. El requisito obligatorio de presentar estudios de bioequivalencia como parte del expediente de prórroga de registro sanitario garantiza que todos los medicamentos genéricos son intercambiables.<sup>30</sup>

El 20 de septiembre de 2013, se actualiza y publica en el Diario Oficial de la Federación, la NOM-177-SSA1-2013 Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. En esta Norma se indica que los medicamentos genéricos deben cumplir con las pruebas de intercambiabilidad señaladas por el Consejo de Salubridad General. En conformidad con el artículo 73 del Reglamento de Insumos para la Salud, el Consejo de Salubridad General y la Secretaría de Salud, mediante publicación en el Diario

Oficial de la Federación, determina las pruebas de intercambiabilidad, que deberán aplicarse y se indican en el Acuerdo que determina el tipo de pruebas para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos. Su última actualización fue el 19 de septiembre de 2017 y contempla un listado de 2440 medicamentos a los que deben aplicárseles pruebas de intercambiabilidad para considerarlos como medicamentos genéricos.<sup>31</sup> Adicionalmente, el Consejo de Salubridad General ha publicado algunas guías aplicables a casos especiales, tales como:

- Guía de estudios de bioequivalencia de medicamentos sólidos orales de liberación modificada.
- Guía para la evaluación de la intercambiabilidad de medicamentos que contienen fármacos de estrecho margen terapéutico y dosis crítica.

#### **1.2.1.2 Centroamérica.**

En Centroamérica el mercado de “medicamentos genéricos” se consolidó previamente a la adopción de los Acuerdos y normas de propiedad intelectual, por ello resultó difícil adoptar la definición clásica de que un medicamento genérico es el que se comercializa después de haber caducado las patentes que lo amparaban. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) publicó en 2011 una guía para que los países latinoamericanos implementaran el uso de medicamentos genéricos como una contención del gasto en salud pública.<sup>23</sup> Desde entonces, ha exhortado a los países de la región centroamericana a trabajar en conjunto y con la ayuda de agencias regulatorias más avanzadas de países como, México, Brasil y Colombia con la finalidad de robustecer sus prácticas regulatorias y establecer acuerdos que garanticen la disponibilidad de medicamentos eficaces, seguros y de calidad ante la falta de una regulación sanitaria robusta respecto a los medicamentos genéricos.

Aproximadamente el 70 % de los medicamentos vendidos en la región Centroamericana consiste en medicamentos importados, siendo México uno de los principales proveedores. Según datos disponibles y en palabras del entonces titular de la COFEPRIS, Mikel Arreola, hasta el año 2014, los países de Centroamérica se

veían obligados a adquirir solamente medicamentos de patente porque no contaban con una capacidad regulatoria para aprobar genéricos, pagando un precio hasta 65% más alto que el costo de los genéricos. El gasto de bolsillo promedio de Centroamérica se situaba en casi 37 %, mientras que el promedio de otros países con agencias certificadas por la Organización Panamericana de la Salud ascendía a 25 %. Desde hace algunos años, Guatemala y El Salvador reconocen los registros sanitarios de medicamentos otorgados por autoridades sanitarias de países cuyas agencias sanitarias han sido certificadas como nivel IV por la Organización Panamericana de la Salud, como es el caso de la COFEPRIS. La modalidad se denomina registro por homologación y conlleva un aproximado de 30 días para obtener la resolución ya que se reconoce que una autoridad sanitaria de referencia ha evaluado la seguridad, calidad y eficacia de un medicamento con base en un dossier robusto. Esto se traduce en la entrada de medicamentos genéricos seguros y eficaces en mercados que no cuentan con un marco regulatorio lo suficientemente desarrollado para garantizar por si mismos la aprobación de medicamentos con altos estándares de calidad.<sup>14,32,33.</sup>

En cuanto a regulación sanitaria se refiere, en junio de 2014 como parte del esfuerzo de las agencias sanitarias de Nicaragua, Costa Rica, Guatemala, El Salvador y Honduras para unificar los requisitos de registro sanitario de medicamentos en la región centroamericana, entró en vigor el RTCA 11.03.59.11 Reglamento Técnico Centroamericano. Productos farmacéuticos, medicamentos de uso humano. Requisitos de registro sanitario. Este documento establece las condiciones y requisitos bajo los cuales se otorgará el registro sanitario de los medicamentos para uso humano y aplica a medicamentos que se fabrican o importan para su comercialización en territorio centroamericano. El alcance del Reglamento es tanto para medicamentos innovadores como para genéricos y se refiere a estos últimos como medicamentos multiorigen que se definen como equivalentes farmacéuticos que pueden o no ser equivalentes terapéuticos.

El Reglamento indica que una solicitud de registro sanitario para la cual no se presente información sobre seguridad y eficacia debe ser considerada como una solicitud para el registro de un medicamento multiorigen. Las autoridades sanitarias podrán otorgar el registro sanitario de un medicamento multiorigen que:

- a) Sea un equivalente farmacéutico de un producto que tenga las siguientes características:
  - Que la autoridad reguladora cuente con los datos sobre seguridad y eficacia
  - Se haya otorgado previamente un registro sanitario en el Estado Parte a registrar y
  - Que no se encuentre protegido por patentes o datos de prueba
  
- b) Sea un producto farmacéutico que cumpla con las siguientes condiciones:
  - Que el producto innovador no haya sido registrado en el país y que la autoridad sanitaria considere como una excepción o en caso de necesidades médicas.
  - Que el solicitante presente un documento emitido o publicado por una autoridad reguladora de cualquier país, que demuestre que existe un producto innovador que ha sido autorizado para su comercialización en ese país. Este documento deberá demostrar una relación riesgo beneficio favorable del producto a registrar. La autoridad reguladora del Estado Parte podrá exigir que el producto innovador cuente con un plazo mínimo de comercialización que demuestre la relación riesgo beneficio favorable del producto a registrar. En relación con la protección de datos de prueba se aplicará la legislación nacional específica establecida para estos efectos.
  - Que exista información internacionalmente reconocida (publicada en libros oficiales o por autoridades reguladoras estrictas o de referencia), que garantice la seguridad y eficacia del producto farmacéutico a registrar.<sup>34</sup>

Adicionalmente algunos de los países de la región como Costa Rica, Panamá y el Salvador cuentan con reglamentos o normas locales respecto a requisitos de bioequivalencia. Las agencias sanitarias de estos países tienen un listado de medicamentos para los que se requiere presentar pruebas de equivalencia terapéutica conforme a riesgo sanitario.

Por otro lado, como complemento al RTCA 11.03.59.11 los siguientes reglamentos norman varios aspectos de la regulación sanitaria de medicamentos:

- RTCA 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Reglamento de validación de métodos analíticos para la evaluación de la calidad de los medicamentos.
- RTCA 11.02.02:04 Productos Farmacéuticos. Etiquetado de productos farmacéuticos para uso humano.
- RTCA 11:01:04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano.
- RTCA 11:03:56:09 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la calidad.

Al contar con una regulación sanitaria unificada, es posible que una vez que se haya obtenido el registro sanitario en uno de los países de la región, se pueda registrar en los demás bajo una modalidad que se conoce como registro por reconocimiento mutuo.<sup>35</sup>

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La problemática que representa el registro de medicamentos alrededor del mundo se ha observado desde que las primeras empresas farmacéuticas tuvieron la necesidad de registrar un mismo producto en diferentes países y de esta forma incrementar sus ventas y presencia en mercados extranjeros. En la actualidad no se puede concebir a una gran empresa farmacéutica sin un área encargada de analizar mercados externos para posicionar medicamentos que generen más venta, productos que finalmente deberán contar con un registro sanitario para poder ser comercializados. Para lo anterior es imprescindible que la empresa farmacéutica cuente con un área encargada de compilar y someter la información requerida para obtener el registro de estos productos ante los Ministerios de Salud correspondientes, dicha área se denomina Asuntos Regulatorios.

Las normativas internacionales y los cambios dados por las autoridades de salud locales exigen profesionales cada vez más preparados en temas legales y técnicos relacionados al registro de productos farmacéuticos. Es aquí donde el Químico Farmacéutico Biólogo tiene un campo de trabajo en el área de asuntos regulatorios, ya que ahora, además de un médico que sustente la información clínica del expediente, se requiere que un Químico Farmacéutico revise, organice, analice y dé formato al dossier o expediente de registro, para someterlo ante las autoridades de Salud y así obtener el registro sanitario, lo cual es el paso más crítico dentro del proceso de comercialización de un nuevo producto farmacéutico.

En el presente trabajo se presenta una comparativa de los requisitos regulatorios que debe cumplir un medicamento genérico para obtener su registro sanitario en México y en los países de la región de Centroamérica (Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica y Panamá) con el objetivo de tener un panorama general de la información técnica y administrativa que la industria farmacéutica debe de presentar a las autoridades sanitarias de cada uno de estos países para obtener la autorización que le permita comercializar sus productos farmacéuticos.

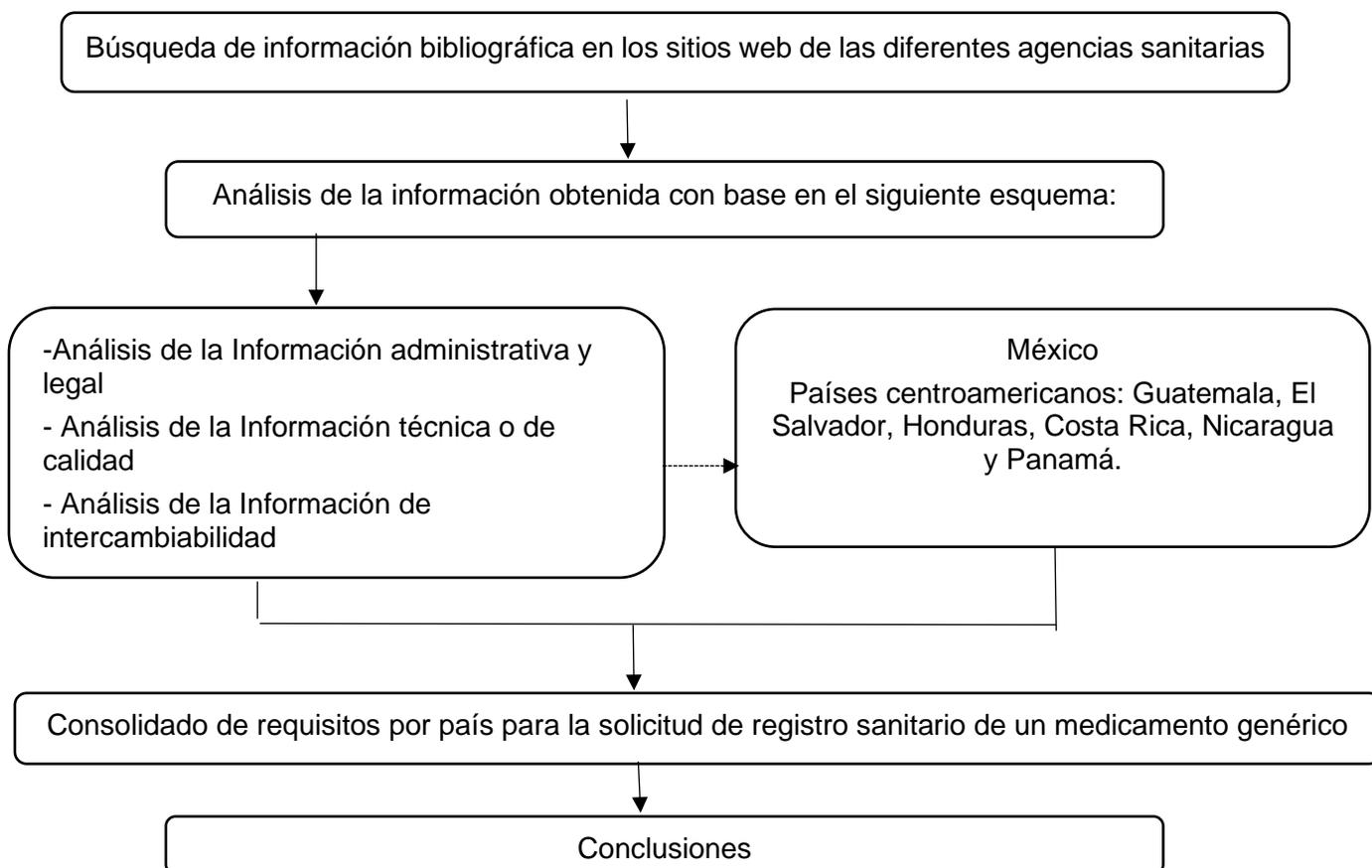
### 3. OBJETIVO GENERAL.

Investigar y Analizar los requisitos regulatorios para obtener el registro sanitario de un medicamento genérico en México y los países de la región centroamericana (Guatemala, Honduras, Nicaragua, Costa Rica, El Salvador y Panamá), con el propósito de compararlos en cuanto a nivel de exigencia regulatoria.

### 4. METODOLOGÍA.

Se realizó una búsqueda exhaustiva de información bibliográfica a través de internet en los sitios web de las agencias sanitarias, así como de documentos oficiales publicados sobre: política de medicamentos genéricos, guías de bioequivalencia etc. Se analizaron los documentos y se elaboró una tabla comparativa de los requisitos sanitarios para registrar un medicamento genérico en cada uno de los países mencionados. En la Fig. 5 se muestra la descripción de la metodología:

**Fig 5.** Diagrama de flujo



## 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS.

Si bien hoy en día cada país ha establecido incentivos para la producción, comercialización y uso de medicamentos genéricos, se observan grandes variaciones entre ellos, particularmente en lo relacionado con la definición (Tabla 2) y al nivel de exigencia de requisitos regulatorios como la prueba de bioequivalencia.

### 5.1 Requisitos para el registro sanitario de medicamentos genéricos en México y Centroamérica.

Todos los países deben garantizar que los medicamentos cumplen los mismos estándares de calidad, seguridad y eficacia; los requisitos para garantizar la calidad son exactamente los mismos para innovadores y genéricos, y todos los fabricantes deben cumplir con las buenas prácticas de manufactura, las normas de etiquetado, y realizar análisis que permitan demostrar la calidad de sus productos. La diferencia radica en las pruebas necesarias para demostrar seguridad y eficacia.

La compilación de la regulación sanitaria relacionada con los medicamentos genéricos en México y los países centroamericanos se hizo a través de las páginas web oficiales de cada una de las autoridades sanitarias, como se muestra en la Tabla 5.

**Tabla 5.** Autoridades sanitarias y regulación de medicamentos por país.

| País   | Autoridad sanitaria   | Regulación de medicamentos consultada   |
|--------|---|---|
| México | Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)<br><b>Sitio web:</b> <a href="https://www.gob.mx/cofepris">https://www.gob.mx/cofepris</a> | - Reglamento de Insumos para la Salud (RIS). Publicado el 4 de febrero de 1998 en el Diario Oficial de la Federación y Reformado el 14 de marzo de 2014.<br>- Ley general de Salud (LGS). Publicada por primera vez el 7 de febrero de 1984 en el Diario Oficial de la Federación y reformada el 24 |

| País | Autoridad sanitaria | Regulación de medicamentos consultada  |
|------|---------------------|--|
|      |                     | <p>de enero de 2020.</p> <p>-NOM 177-SSA1-2013 Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.</p> <p>- Lineamientos que establecen los requisitos para el reconocimiento y selección de un medicamento de referencia (CAS/1/OR/1149/2018).</p> <p>-Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos y se definen los criterios que deberán aplicárseles, actualizado en el Diario Oficial de la Federación el 19 de septiembre de 2017.</p> <p>-Guía de estudios de Bioequivalencia de medicamentos sólidos de liberación modificada.</p> <p>- Guía para la evaluación de la intercambiabilidad de medicamentos</p> |

| País        | Autoridad sanitaria  | Regulación de medicamentos consultada   |
|-------------|--|---|
|             |  | que contienen fármacos de estrecho margen terapéutico y dosis crítica.  |
| Guatemala   | Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines<br><b>Sitio Web:</b><br><a href="https://medicamentos.mspas.gob.gt/">https://medicamentos.mspas.gob.gt/</a> | - Reglamento para el control sanitario de los medicamentos y productos afines (1999).<br>- Norma técnica 65-2010 Registro Sanitario de referencia. (2010)<br>- RTCA 11.03.59:11. Reglamento Técnico Centroamericano. Productos farmacéuticos, medicamentos de uso humano. Requisitos de registro sanitario. (2014)  |
| Nicaragua   | Ministerio de Salud, Dirección General de Regulación Sanitaria<br><b>Sitio web:</b> <a href="http://www.minsa.gob.ni">http://www.minsa.gob.ni</a>                                    | Ley no. 292 de Medicamentos y Farmacias (1998)<br>-RTCA 11.03.59:11. Reglamento Técnico Centroamericano. Productos farmacéuticos, medicamentos de uso humano. Requisitos de registro sanitario. (2014)  |
| El Salvador | Dirección Nacional de Medicamentos<br><b>Sitio web:</b><br><a href="https://www.medicamentos.gob.sv">https://www.medicamentos.gob.sv</a>   | - Ley de medicamentos (2012).<br>- Reglamento general de la Ley de medicamentos (2012).<br>-RTCA 11.03.59:11. Reglamento Técnico Centroamericano. Productos farmacéuticos, medicamentos de uso humano. Requisitos de registro sanitario. (2014)<br>-Reglamento técnico Salvadoreño RTS 11.02.01:15. Productos farmacéuticos. Medicamentos de uso humano. Bioequivalencia e intercambiabilidad (2017). |
| Honduras    | Agencia Regulatoria Sanitaria (ARSA)<br><b>Sitio web:</b>  | - Reglamento para el control sanitario de productos, servicios y  |

| País       | Autoridad sanitaria   | Regulación de medicamentos consultada   |
|------------|---|---|
|            | <a href="http://www.arsa.gob.hn">http://www.arsa.gob.hn</a>   | establecimientos de interés sanitario (2005).<br>-RTCA 11.03.59:11. Reglamento Técnico Centroamericano. Productos farmacéuticos, medicamentos de uso humano. Requisitos de registro sanitario. (2014)   |
| Costa Rica | Ministerio de Salud.<br><b>Sitio web:</b><br><a href="http://www.ministeriodesalud.go.cr">www.ministeriodesalud.go.cr</a> | - Decreto 28466-S Reglamento de Inscripción, control, importación y publicidad de medicamentos. (2000)<br>-Decreto N° 32470-S. Reglamento para el registro sanitario de los medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica (2005).<br>-RTCA 11.03.59:11. Reglamento Técnico Centroamericano. Productos farmacéuticos, medicamentos de uso humano. Requisitos de registro sanitario. (2014) |
| Panamá     | Ministerio de Salud.<br><b>Sitio web:</b><br><a href="http://www.minsa.gob.pa">http://www.minsa.gob.pa</a>                | - Ley 1 de 2001 Sobre medicamentos y otros productos para la salud humana.<br>-Decreto ejecutivo N°6 por el cual se reglamenta el capítulo IV, del título II de la Ley 1 de 10 de enero de 2001, relativo a equivalencia terapéutica (2005).<br>-RTCA 11.03.59:11. Reglamento Técnico Centroamericano. Productos farmacéuticos, medicamentos de uso humano. Requisitos de registro sanitario. (2014)      |

Con base en la revisión de las normativas mencionadas se encontró que en todos los países el común denominador es que la información que se debe presentar en

el dossier de registro de un medicamento genérico se divide en los siguientes rubros:

- Información administrativa y legal
- Información técnica o de calidad
- Información de intercambiabilidad

### **5.1.1 Información administrativa y legal (México y Centroamérica).**

En todos los países, los documentos legales deben estar vigentes al momento de su presentación o en caso de que no presenten fecha de validez, tendrán la que les otorgue la autoridad sanitaria del país donde se presentan. Se deben presentar en original o copia certificada ante Notario Público, debidamente apostillados o notarizados en conformidad con la legislación de cada país y traducidos al idioma español por perito traductor en caso de que aplique.

En este rubro de documentos administrativos y legales se encuentran los siguientes documentos:

- **Formato solicitud:** Documento específico para cada país en el que conforme al formato establecido se deben declarar datos generales para la obtención del registro sanitario, tales como, datos del medicamento: principio activo, concentración, forma farmacéutica, indicación terapéutica, tipo de medicamento, presentación; razón social y dirección del fabricante, acondicionador y distribuidor del medicamento. Debe ir firmado por el representante legal o responsable sanitario en el caso de México y firmado por el farmacéutico responsable y abogado en los países centroamericanos.
- **Comprobante de pago de derechos por solicitud de registro sanitario:** Este pago debe hacerse a la cuenta de la dependencia regulatoria y la tarifa debe concordar con el tipo de trámite. En los países centroamericanos se hacen dos pagos, uno por concepto de solicitud de registro sanitario y otro por concepto de análisis de producto por parte del laboratorio que forma parte de la agencia regulatoria. En Costa Rica no aplica el análisis de producto

durante el trámite de solicitud, sino que se hace con muestras tomadas del primer lote comercial.

- **Aviso de responsable sanitario:** documento a través del cual se da a conocer a la autoridad sanitaria los datos del profesional responsable de garantizar que los medicamentos son fabricados conforme a la normatividad aplicable. Sirve para corroborar la firma del responsable sanitario que avalará toda la documentación técnica del dossier. En Centroamérica no figura este documento.
- **Licencia sanitaria:** Es un documento que permite la operación de establecimientos relacionados con la fabricación, preparación, almacenamiento y venta de medicamentos y materias primas relacionadas con ellos. Debe contener la razón social y domicilio del establecimiento, se debe presentar vigente y debe contar con la línea de fabricación autorizada.
- **Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación (CBPF):** Documento expedido por la autoridad sanitaria del país en el cual se encuentra ubicado el laboratorio fabricante, donde se certifica que este cumple con las Buenas Prácticas de Fabricación. En México se solicitan tanto para el fármaco como para el producto terminado. Se debe presentar en original o copia certificada, autenticada, vigente y traducido por perito traductor. La COFEPRIS reconoce los Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación de ciertas autoridades sanitarias, conforme a listado publicado. En caso de que el solicitante del registro no cuente con este documento emitido por alguna autoridad reconocida, deberá solicitar una visita in-situ con el fin de que la COFEPRIS verifique que el fabricante cumple con los lineamientos de las Buenas Prácticas de Fabricación.

En Centroamérica solamente se pide CBPF para el medicamento y se puede omitir en medicamentos de fabricación extranjera cuyo Certificado de Libre Venta (CLV) sea tipo OMS y declare que se cumple con las Buenas Prácticas

de Manufactura. Para garantizar la calidad de los medicamentos, las autoridades sanitarias centroamericanas podrán verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación por los medios que considere necesarios, incluyendo la inspección de los laboratorios fabricantes establecidos dentro y fuera de los países Centroamericanos, o bien, podrá solicitar a las autoridades sanitarias de referencia regional, la verificación del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación de laboratorios farmacéuticos que ellos hayan inspeccionado.

- **Información para prescribir o monografía del producto:** En México se deben presentar dos juegos de la información para prescribir en sus versiones amplia y reducida, por duplicado para su autorización, elaborada de acuerdo con los lineamientos del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Salud. Para medicamentos genéricos se debe presentar la comparativa contra la información para prescribir del medicamento de referencia y deberá ser igual o equivalente. En Centroamérica el documento equivalente a la información para prescribir es la monografía del producto.
- **Proyectos de marbetes o de etiquetado:** se deben presentar para el envase primario y secundario, así como para el instructivo en caso de que el medicamento lo requiera. Para México el etiquetado debe estar conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012 Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios, mientras que en los países centroamericanos se debe seguir el RTCA 11.01.02:04 Productos Farmacéuticos. Etiquetado de productos farmacéuticos para uso humano.
- **Convenio de fabricación entre el titular del producto y el fabricante, cuando aplique:** Aplica para el caso de maquilas.

Para medicamentos de fabricación extranjera, además de lo anterior:

- **Carta de representación:** la carta de representación es un documento que se debe presentar cuando el medicamento a registrar es de fabricación extranjera, el titular en el país de origen debe emitir esta carta y debe mencionar todas las atribuciones legales que le confiere al laboratorio establecido en el país donde se registrará el medicamento, para responder ante las autoridades sanitarias en cualquier asunto relacionado con el medicamento durante toda la vigencia de este. Este documento se debe presentar en original o copia certificada, autenticada, vigente y traducido por perito traductor.
- **Certificado de Libre Venta o Certificado de Producto Farmacéutico tipo OMS.** Su presentación aplica únicamente para productos de fabricación extranjera. Debe ser expedido por la autoridad de salud correspondiente y en dicho documento deberá constar que el producto, cuyo registro sanitario se solicita, se vende y consume sin ninguna restricción en el país de origen. La persona natural o jurídica que aparece en el CLV como titular del registro en el país de origen, es quien solicitará el registro del medicamento, caso contrario deberá presentarse el documento legal en el que el titular cede a un tercero los derechos sobre el registro sanitario en el país concerniente. Se debe presentar en original o copia certificada, legalizada o apostillada, vigente y traducido por perito traductor.

Para registro bajo modalidad de eliminación de requisito de planta en México, se debe presentar:

- **Licencia o certificado que acredite que la empresa cuenta con permiso para fabricar medicamentos.**
- **Poder del representante legal en el país donde se solicita el registro sanitario:** Documento que acredita al representante legal en México.
- **Unidad de farmacovigilancia:** documento en el que el Centro Nacional de Farmacovigilancia de COFEPRIS reconoce la unidad de farmacovigilancia

que se da de alta como parte de los requisitos para ser titular de un medicamento fabricado en el extranjero, bajo la modalidad de eliminación de requisito de planta. Con este documento se asegura que la empresa titular cuenta con un responsable profesional que debe asegurar que todas las reacciones adversas a los medicamentos recibidas en su Unidad de Farmacovigilancia, serán enviadas a la autoridad sanitaria. En Centroamérica no figura este documento.

- **Aviso de funcionamiento del distribuidor:** Documento dado de alta para establecimientos que no requieren de autorización sanitaria y que almacenan y distribuyen medicamentos no controlados.
- **Información de patente:** Para solicitar el registro sanitario de un medicamento genérico además de cumplir con los requisitos de seguridad, calidad y eficacia que solicita la autoridad sanitaria, se debe corroborar en la instancia correspondiente que no se infrinjan derechos de patente. La vinculación entre las autoridades sanitarias y de Propiedad Industrial para el tema de productos farmacéuticos es conocida en el medio como “linkage”. Tiene como objetivo verificar que los nuevos registros sanitarios otorgados por la autoridad no infrinjan ningún derecho vigente en un documento de patente. Esta vinculación ha sido impulsada a nivel internacional por compañías farmacéuticas titulares de documentos de patente, con el objetivo de evitar la comercialización de medicamentos genéricos ilegales que infrinjan los derechos de los que son propietarios.

En México la autoridad en Propiedad Industrial es el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI). El sistema “linkage” fue establecido en septiembre de 2003, por medio de un decreto presidencial el cual reformó simultáneamente el Reglamento de Insumos para la Salud (RIS) y el Reglamento de la Ley de la Propiedad Industrial (RLPI).

La reforma al RIS se refiere a la inclusión del artículo 167 BIS, en el cual se establecen dos vías para demostrar el no infrincimiento de derechos de patente por parte del solicitante del registro sanitario:

- 1) Anexar a la solicitud de registro sanitario la documentación que demuestre que el solicitante es el titular de la patente de la sustancia o ingrediente activo, o bien, que cuenta con la licencia correspondiente para su comercialización.
  
- 2) Manifiestar bajo protesta de decir verdad, que de acuerdo con el listado de medicamentos alopáticos vigentes bajo la protección de Propiedad Industrial y referenciado en el artículo 47 bis del RLPI, se cumple con las disposiciones aplicables en materia de patentes (no infrincimiento durante vigencia) respecto a la sustancia o ingrediente activo objeto de la solicitud de registro sanitario.

Para el segundo caso, es obligación de la COFEPRIS solicitar la cooperación técnica del IMPI a través del formato para la consulta de patentes a fin de verificar la existencia de patentes vigentes reivindicando el principio activo, el IMPI cuenta con 10 días hábiles para emitir su respuesta. En caso de que se detecten documentos de patente que puedan ser infrincidos, COFEPRIS notificará al solicitante para que este demuestre que es el titular de la patente o que cuenta con la licencia respectiva en un plazo determinado (no menor a 5 días hábiles). Es importante resaltar que, de acuerdo con esta reforma, es posible solicitar el registro de un medicamento genérico mientras la patente correspondiente se encuentre a no más de tres años de su vencimiento; esto es, siempre que su objetivo sea realizar estudios, pruebas o producción experimental (cláusula bolar) para ahorrar tiempo en la entrada del genérico a mercado. Para este caso, el registro sanitario se otorgará inmediatamente al concluir la vigencia de la patente.

La inclusión del artículo 47 bis al RLPI, establece la obligación del IMPI a publicar un listado de los medicamentos alopáticos que cuentan con protección vigente. En el listado es requisito que se incluyan: 1) denominación genérica (nombre comercial), 2) identidad farmacéutica, 3) número del registro de patente y 4) fecha de vencimiento de la patente. Este listado es publicado en la gaceta de patentes vigentes de medicamentos desde noviembre de 2003.<sup>36</sup>

Dentro de la regulación centroamericana consultada, únicamente El Salvador y Costa Rica abordan el tema de la patente de la siguiente manera:

- *El Salvador*

El interesado o usuario puede acudir personalmente o por medio de su apoderado a realizar una búsqueda de patentes de medicamentos en la base de datos de la Dirección de Propiedad Intelectual. De igual manera, el interesado podrá solicitar a la Dirección de Propiedad Intelectual, mediante el formulario autorizado, si existe o no patente del medicamento que pretende registrar. Este mecanismo no es de carácter obligatorio, pues bastará la declaración jurada ante Notario, donde se garantice que el medicamento a registrar no tiene patente vigente en el Salvador.

Para solicitar el acceso de medicamentos a la población, la agencia regulatoria de El Salvador autorizará el inicio del trámite de una solicitud de registro de un producto farmacéutico que se encuentre protegido por medio de una patente. Iniciado el trámite, el solicitante podrá realizar actividades de importación, almacenamiento y uso de materia prima, así como la realización de estudios encaminados a la obtención del registro sanitario. No obstante, la comercialización solo será autorizada a partir de la fecha en que la patente expire.<sup>13</sup>

- *Costa Rica*

El solicitante o el representante legal del solicitante del registro sanitario, deberá indicar mediante declaración jurada emitida ante notario público, la existencia o no

de cualquier patente de producto o de procedimiento vigente en Costa Rica que cubran el producto farmacéutico para el cual se haya presentado la solicitud, así como su número y fecha de expiración.

El solicitante de un producto farmacéutico genérico deberá presentar una declaración jurada emitida ante notario público, indicando que ha revisado la lista de registros sanitarios otorgados para productos farmacéuticos previamente registrados y que está presentando la solicitud de registro sanitario dentro de los 12 meses previos al vencimiento del plazo de protección de los datos de prueba o en cualquier momento después de la expiración de dicho plazo.

Durante el periodo de protección de datos de prueba de un producto farmacéutico nuevo, la agencia regulatoria podrá otorgar un certificado de registro temporal, con las siglas temp., de un producto farmacéutico multiorigen, el cual no otorgará un derecho de comercialización. El registro temporal no se podrá otorgar si existe una patente vigente del correspondiente producto farmacéutico nuevo. Una vez vencida la protección de datos de prueba y a petición del solicitante, la agencia sanitaria eliminará las siglas temp., del registro sanitario para que se pueda comercializar, dicho registro tendrá una vigencia de 5 años, renovable por plazos iguales.<sup>11</sup>

### **5.1.2 Información técnica o de calidad.**

#### **5.1.2.1 México.**

Consiste en la información técnica y científica surgida durante el proceso de fabricación del medicamento, que demuestra la identidad y pureza de los componentes de este.

En México se divide en los cuatro rubros siguientes, pero en Centroamérica solo se exige la información inherente al medicamento.

- a) Información inherente al fármaco
- b) Información inherente a los excipientes
- c) Información inherente al medicamento
- d) Información inherente al sistema contenedor-cierre.

#### **a) Información inherente al fármaco**

Se debe presentar el drug master file (DMF) que contiene la información relacionada con la síntesis u obtención del fármaco. Este documento es emitido por el fabricante del fármaco y debe contener los siguientes apartados: información general, información de fabricación, caracterización, especificaciones, método analítico, certificado de análisis y estudio de estabilidad.

Para el caso de México, se debe presentar además la siguiente información del fármaco emitida por el fabricante del medicamento: especificaciones, método analítico con validación si aplica y certificado de análisis.

#### **b) Información inherente a los excipientes.**

Se debe presentar para todos los excipientes utilizados en la formulación del medicamento, tanto los que estén presentes como los que se eliminen durante el proceso de fabricación. Los requisitos son los siguientes:

- Fotocopia de la monografía de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) o de alguna otra farmacopea reconocida en la que se basaron para el análisis.
- Especificaciones (de acuerdo con la monografía farmacopeica o en su caso especificaciones internas).
- Método analítico conforme a las especificaciones.

- Validación de los métodos analíticos que no sean farmacopeicos, los cuales se hayan modificado respecto a lo descrito en las farmacopeas y para aquellos métodos analíticos desarrollados por el fabricante del medicamento (deben cumplir con las guías de validación).
- Certificados analíticos emitidos por el fabricante del medicamento y por los proveedores de los excipientes contenidos en la formulación.
- Para el caso de excipientes de origen animal se debe presentar declaración del proveedor relacionada con agentes adventicios (encefalopatía esponjiforme).

Los números de lote de los certificados de análisis de los excipientes deben corresponder con los lotes descritos en las órdenes de fabricación de los lotes de producto terminado sometidos en el estudio de estabilidad.

### **c) Información inherente al medicamento.**

Para México se debe presentar lo siguiente:

- Desarrollo farmacéutico: se debe proporcionar una breve descripción de la forma farmacéutica del medicamento, formulación, proceso de fabricación y controles en proceso.
- Fórmula cuali-cuantitativa expresada por unidad de dosificación, en el caso de sales o ésteres se debe expresar el equivalente en forma de base. Debe indicar todos los excipientes utilizados en la fabricación, estén o no estén presentes en el producto final, conforme a nombre reconocido por la FEUM o reconocido internacionalmente.

- Información de fabricación: Descripción y diagrama de flujo del proceso de fabricación, incluyendo controles en proceso.
- Protocolo y reporte de validación del proceso de fabricación del medicamento.
- Copia de las carátulas de las órdenes de fabricación y de acondicionamiento de los lotes correspondientes a los estudios de estabilidad.
- Especificación de liberación y de vida útil del medicamento, con referencias farmacopeicas o la justificación técnica cuando no sean farmacopeicas.
- Método analítico.
- Validación del método analítico cuando no sea farmacopeico o adecuabilidad cuando sea farmacopeico para demostrar reproducibilidad.
- Certificado de análisis, para medicamentos de fabricación extranjera se debe presentar tanto el emitido por el fabricante del medicamento como el emitido por el solicitante del registro sanitario.
- Estudio de estabilidad de acuerdo con la NOM-073-SSA-2015 Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios. Se debe presentar protocolo, reporte de resultados y evidencia analítica (cromatogramas, espectrogramas) generada al tiempo inicial y al tiempo final disponible del estudio, para 3 lotes trazables con la información presentada en el dossier de registro. Para medicamentos genéricos las condiciones del estudio se muestran en la Tabla 6.

**Tabla 6:** condiciones del estudio de estabilidad para medicamentos genéricos.<sup>37</sup>

| Tipo de estudio                      | Condiciones de almacenamiento                                | Periodo mínimo a presentar para la solicitud de registro | Frecuencia de análisis |
|--------------------------------------|--|--|------------------------|
| Estabilidad acelerada                | 40 °C ± 2 °C/ 75 % ± 5 % HR                                  | 3 meses  | 0,1 y 3 meses          |
| Estabilidad a condición intermedia** | 30 °C ± 2 °C/ 65 % ± 5 % HR                                  | 6 meses  | 0,3 y 6 meses          |
| Estabilidad a largo plazo*           | 25 °C ± 2 °C/ 60 % ± 5 % HR o<br>30 °C ± 2 °C/ 65 % ± 5 % HR | 12 meses   | 0,3,6,9 y 12 meses.    |

\* Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a 25 °C ± 2 °C/ 60 % ± 5 % HR o 30 °C ± 2 °C/ 65 % ± 5 % HR.

\*\* Si 30 °C ± 2 °C/ 65 % ± 5 % HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a condición intermedia.

#### **d) Información inherente al sistema contenedor-cierre**

- Especificaciones del envase primario y secundario
- Método analítico del envase primario
- Resultados de pruebas de hermeticidad para el envase primario, de los lotes utilizados en el acondicionamiento de los lotes sometidos a estudio de estabilidad.
- Descripción y dimensiones del empaque secundario.

- Certificado de análisis del empaque primario, tanto de proveedor como del fabricante del medicamento.

#### 5.1.2.2. Centroamérica.

Si bien los requisitos de calidad exigidos por las agencias regulatorias de Centroamérica son mucho menos en comparación con los requeridos por la agencia de México, vale la pena resaltar algunas peculiaridades que deben cumplir <sup>34</sup>:

- **Fórmula cualitativa y cuantitativa** completa del medicamento, avalada por el profesional responsable en el laboratorio fabricante o titular. Se debe declarar lo siguiente:
  - a. Todos los componentes del medicamento, descritos conforme a denominación común internacional y las unidades deben estar dadas según el Sistema Internacional de Medidas. En caso de principios activos en forma de sales, se deberá declarar la cantidad equivalente de la molécula a la que se refiere la dosis terapéutica. Cuando sea aplicable, se deberán declarar los excesos de principios activos y la presencia de disolventes orgánicos clase 2 o 3. No se permitirá el registro de medicamentos que utilicen disolventes orgánicos Clase 1 en su proceso de fabricación.
  - b. Composición cualitativa de las cápsulas vacías, cuando aplique.
  - c. Composición de las tintas de impresión cuando aplique.

Dicha fórmula podrá estar contemplada en el Certificado de Libre Venta o en el Certificado del Producto Farmacéutico, lo que eximirá del cumplimiento de este requisito.

- **Especificaciones de calidad del medicamento.** Especificaciones organolépticas, físicas, químicas, biológicas y microbiológicas para el control de calidad del medicamento. Conforme a RTCA 11.03.47:07 Productos

Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Verificación de la Calidad.<sup>38</sup>

- **Método de análisis.** Referencia de los métodos de análisis del medicamento. En caso de que no se haya publicado en una farmacopea oficial deberá presentarse el método analítico con las pruebas según el RTCA 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Verificación de la Calidad.
- **Validación del método de análisis.** Presentarlo conforme al RTCA 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Reglamento de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos<sup>39</sup>, para aquellos métodos que no sean farmacopeicos.
- **Estabilidad.** Reporte de estabilidad conforme a RTCA 11:01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de estabilidad de Medicamentos para uso humano.<sup>40</sup> El estudio debe ser efectuado en 3 lotes del producto que correspondan a la formulación a registrar, en los diferentes tipos de empaque primario a comercializar. Las condiciones de evaluación a largo plazo corresponden a la zona climática IV ( $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$ ), pero para la solicitud de registro se pueden presentar únicamente los resultados de los seis meses de estabilidad acelerada. El reporte debe estar firmado por el profesional responsable del estudio.
- **Un ejemplar de producto terminado** con vencimiento no menor a un año al momento de presentar la solicitud de registro.

En los países de la región centroamericana, la evaluación del dossier consta de dos partes, evaluación documental del expediente de registro por parte de la agencia sanitaria y análisis del producto farmacéutico para evaluar la calidad de este, el cual se lleva a cabo por laboratorios nacionales que son parte de las agencias sanitarias.

Como parte del trámite de registro se debe presentar un expediente para análisis de laboratorio que consta de lo siguiente:

- Fórmula cualitativa y cuantitativa.
- Certificado de análisis de producto terminado correspondiente al lote de las muestras presentadas para el análisis.
- Método de análisis del medicamento.
- Muestras de producto terminado. El número de muestra a presentar es conforme a lo establecido en el Anexo A del RTCA, verificación de la calidad, deberán presentarse en su empaque original de comercialización junto con el proyecto de empaque definitivo como se comercializará en el país.
- Estándares primarios de las sustancias relacionadas y/o productos de degradación cuando la metodología lo requiera.

### **5.1.3 Información de intercambiabilidad.**

#### **5.1.3.1 México.**

En México para registrar un medicamento genérico es obligatorio demostrar la equivalencia terapéutica de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM 177-SSA1-2013 Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las

pruebas de biocomparabilidad. En esta Norma se establece que los medicamentos genéricos deben cumplir con el Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos, actualizado periódicamente por el Consejo de Salubridad General y en el cual se señalan las definiciones de los tres niveles de evaluación para los medicamentos: <sup>41,42</sup>.

- Prueba A: No requiere someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia (únicamente se debe demostrar el cumplimiento con las pruebas de calidad indicadas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos).
- Prueba B: Prueba *in vitro*. Perfil de disolución
- Prueba C: Prueba *in vivo*. Estudio de bioequivalencia.

Las pruebas de intercambiabilidad deben realizarse por laboratorios terceros autorizados por COFEPRIS.

### **5.1.3.3 Centroamérica.**

Como ya se ha mencionado, entre los países centroamericanos existe una diferencia en cuanto a nivel de exigencia regulatoria para presentar estudios de intercambiabilidad dentro del dossier de solicitud de registro de un medicamento genérico. Conforme a la regulación sanitaria consultada para cada país, se puede establecer que hay 2 bloques:

- 1) Países centroamericanos con agencias sanitarias que exigen pruebas de intercambiabilidad para medicamentos genéricos: Costa Rica, Panamá y El Salvador.
- 2) Países centroamericanos con agencias sanitarias laxas que no exigen pruebas de intercambiabilidad para medicamentos genéricos y que no

cuentan con regulación sanitaria al respecto: Guatemala, Honduras y Nicaragua.

A continuación, se presentan las particularidades en cada país:

### **Costa Rica**

Para el registro sanitario de productos farmacéuticos de riesgo sanitario, deberán presentarse estudios de equivalencia terapéutica. La exigencia de los requisitos de estudios *in vivo* en seres humanos y de estudios de perfiles de disolución comparativo, se hará según lo establecido en el Decreto 32470-S Reglamento para el registro sanitario de medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica. Conforme a este reglamento todo producto multiorigen que sea clasificado como de riesgo sanitario y se encuentre en el listado priorizado, debe demostrar equivalencia terapéutica para su registro a través de estudios *in vivo* e *in vitro*, según aplique:

1) Productos que requieren demostrar su bioequivalencia a través de documentación de estudios *in vivo* e *in vitro*. Estos productos podrán ser considerados equivalentes terapéuticos cuando demuestren la bioequivalencia con documentación de estudios *in vivo* e *in vitro* y presenten lo dispuesto en este reglamento.

2) Productos a los que se les exigirá provisionalmente la presentación de documentos de bioequivalencia *in vitro*, pero que posteriormente deberán demostrar su bioequivalencia *in vivo*. Dichos productos no podrán ser considerados equivalentes terapéuticos hasta tanto no demuestren la bioequivalencia *in vivo* y presenten lo dispuesto en el reglamento.

3) Productos que requieren demostrar su bioequivalencia únicamente a través de documentación de estudios *in vitro*. Los productos incluidos en esta sección podrán

ser considerados equivalentes terapéuticos cuando demuestren la bioequivalencia in vitro y presenten los requisitos necesarios.<sup>43</sup>

Para demostrar la bioequivalencia de un producto multiorigen o un producto innovador de origen alternativo, se debe presentar a la agencia sanitaria la siguiente documentación:

1) Informe final del estudio utilizado para obtener la certificación de bioequivalencia.

2) Documento emitido por la autoridad sanitaria o el organismo autorizado para tal efecto en el país de origen, en el que se certifique que el centro o los centros de investigación involucrados cumplen con la normativa de Buenas Prácticas de Laboratorio establecida en dicho país, o bien con la normativa recomendada por la OMS en esta materia. Si el país donde se realizó el estudio no emite lo solicitado, se permitirá presentar un Certificado emitido por la autoridad sanitaria del país donde están ubicados los centros involucrados en el estudio, que indique que están autorizados para llevar a cabo ese tipo de estudios.

3) Documento emitido por la autoridad sanitaria o el organismo autorizado para tal efecto en el país de origen, en el que se certifique que el estudio fue realizado cumpliendo con la normativa de la ICH en materia de Buenas Prácticas Clínicas, sólo en el caso de estudios de bioequivalencia in vivo. En caso de que el país donde se realizó el estudio no emita dicho documento, se permitirá la presentación de una declaración jurada del investigador principal que indique explícitamente que se ha cumplido con las Buenas Prácticas Clínicas.

4) Documento emitido por la autoridad sanitaria del país de origen en el que se certifique que el medicamento en cuestión ha demostrado la bioequivalencia con respecto al producto que dicho país ha elegido referencia, a través de estudios in vivo e in vitro, según aplique cumpliendo lo dispuesto en el listado priorizado. En caso de que el país donde se realizó el estudio no emita dicho documento, se

permitirá la presentación de una declaración jurada del investigador principal que indique explícitamente que el medicamento en cuestión ha demostrado la bioequivalencia con respecto al producto de referencia, a través de estudios in vivo e in vitro, según aplique cumpliendo lo dispuesto en el listado priorizado.

Dicha documentación deberá ser presentada por única vez, independientemente de si se trata de un registro por primera vez o de una renovación, siempre y cuando el medicamento en cuestión no haya sufrido cambios que requieran realizar nuevos estudios, en cuyo caso deberá atenderse las disposiciones en materia de cambios post registro. En el caso de fabricación por terceros, esta documentación deberá ser emitida por el país del titular del producto.

A excepción del informe final mencionado, todos los demás documentos requeridos, deben presentarse debidamente legalizados si vienen firmados desde el exterior. En el caso de que el producto de referencia con el que se demuestra la bioequivalencia no sea exactamente igual al definido como tal por la agencia sanitaria, se deberán presentar además los resultados del estudio comparativo de perfiles de disolución entre los dos productos de referencia, en el cual se concluya explícitamente que no existen diferencias significativas entre ambos medicamentos.

## **Panamá.**

En la Ley 1 de 10 de enero de 2001 sobre Medicamentos y Productos para la Salud Humana, publicada en el sitio web de la agencia sanitaria de Panamá, el capítulo IV está destinado a la equivalencia y eficacia terapéutica. En este capítulo se indica que se prohíbe importar, distribuir, prescribir, comercializar o proporcionar un medicamento como intercambiable si no ha cumplido con la presentación de estudios apropiados para demostrar equivalencia terapéutica. Así mismo indica que la autoridad sanitaria elaborará y publicará una lista con la clasificación de productos intercambiables.

En el decreto ejecutivo N° 6 del 2005, por el cual se reglamenta el capítulo IV, del título II de la Ley 1 de 10 de enero de 2001, relativo a equivalencia terapéutica, se establece el principio de gradualidad de la aplicación de intercambiabilidad a los productos que lo requieren, basándose en la relación riesgo/beneficio y en el concepto de riesgo sanitario.

Por otro lado, dicho decreto menciona que existen 2 modalidades para el reconocimiento de medicamentos con equivalencia terapéutica: el reconocimiento abreviado y el reconocimiento regular.<sup>9</sup>

Mediante el reconocimiento abreviado se reconoce la equivalencia terapéutica de medicamentos que hayan sido aprobados como intercambiables por organismos internacionales o por agencias sanitarias de reconocido prestigio, siempre y cuando el producto farmacéutico cuente con registro sanitario vigente y la información del producto de prueba y el de referencia coincidan con lo presentado en el país donde se le otorgó la intercambiabilidad.

El reconocimiento regular se aplica a los medicamentos que soliciten por primera vez la certificación de intercambiabilidad y no clasifiquen para el reconocimiento abreviado. Para esto se debe presentar Certificado de Buenas Prácticas de fabricación, vigente y legalizado, documento oficial de aprobación de equivalencia terapéutica, debidamente legalizado en caso de documento proveniente del extranjero; protocolo y resultados del estudio, documentación que demuestre la equivalencia terapéutica según la categoría del producto y documentación que justifique la solicitud de exención de estudios *in vivo* (si procede).

La certificación de intercambiabilidad de medicamentos tendrá la vigencia del registro sanitario y se mantendrá con la renovación de este, siempre y cuando no existan informes en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia que evidencien problemas de calidad, seguridad o eficacia. Los medicamentos cuya intercambiabilidad haya sido demostrada y aprobada por la agencia sanitaria, serán

identificados mediante la adición de las siglas MI (Medicamento Intercambiable) en la Certificación de intercambiabilidad, además de que, el fabricante podrá colocar en la etiqueta en forma visible las mismas siglas.

### **El Salvador.**

Conforme al reglamento técnico salvadoreño RTS 11.02.01:15 Productos Farmacéuticos, Medicamentos de uso humano, Bioequivalencia e intercambiabilidad, al momento de la solicitud de registro sanitario de un medicamento genérico que contenga uno o más principios activos incluidos en el listado de los que requieren demostrar bioequivalencia, se deberán presentar resultados de estudios de bioequivalencia o el perfil de disolución según corresponda. En el caso de productos que al momento no cuenten con estudios de intercambiabilidad, los presentarán al renovar el registro sanitario.<sup>44</sup>

### **Guatemala.**

En la Norma técnica 65-2010 Registro sanitario de referencia, se indica que en caso de que durante la solicitud de registro de un medicamento no se presenten estudios de seguridad y eficacia, se solicitarán estudios de equivalencia terapéutica según normativa vigente, sin embargo, en el portal de la agencia sanitaria de este país no existe normativa que establezca las medidas que deben ser consideradas para realizar un estudio de intercambiabilidad.<sup>8</sup>

### **Honduras.**

En el reglamento para el control sanitario de productos, servicios y establecimientos de interés sanitario publicado en el sitio web de la agencia sanitaria de Honduras, no se habla al respecto de estudios de intercambiabilidad, únicamente se define la palabra bioequivalencia y se menciona que los criterios para cumplir con ella se

encuentran establecidos en la norma técnica, pero lo cierto es que no existe publicada una norma técnica al respecto.<sup>12</sup>

## Nicaragua.

En la Ley No. 292 de Medicamentos y farmacias publicada en el portal web de la agencia sanitaria de Nicaragua no se habla nada al respecto de intercambiabilidad, únicamente se define a un equivalente farmacéutico o equivalente genérico y se comenta que pueden tener diferentes biodisponibilidades.<sup>13</sup>

### 5.1.4. Consolidado de requisitos

El consolidado de los requisitos a presentar en cada país para la solicitud de registro de un medicamento genérico se presenta en la Tabla 7.

**Tabla 7.** Matriz de requisitos para solicitar el registro sanitario de un medicamento genérico en México y los países de Centroamérica.

| Requisitos   | México | Guatemala | Nicaragua | Costa Rica | El Salvador | Honduras | Panamá |
|--|--------|-----------|-----------|------------|-------------|----------|--------|
| <b>Información administrativa y legal</b>  |        |           |           |            |             |          |        |
| Formato solicitud  | √      | √         | √         | √          | √           | √        | √      |
| Comprobante de pago de derechos  | √      | √         | √         | √          | √           | √        | √      |
| Copia de licencia sanitaria  | √      |           |           |            |             |          |        |
| Copia de Aviso de responsable sanitario  | √      |           |           |            |             |          |        |
| Proyectos de etiqueta <sup>1</sup>   | √      | √         | √         | √          | √           | √        | √      |
| Información para prescribir <sup>2</sup>   | √      | √         | √         | √          | √           | √        | √      |
| Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante del fármaco <sup>3</sup> | √      | √         | √         | √          | √           | √        | √      |

| Requisitos   | México | Guatemala | Nicaragua | Costa Rica | El Salvador | Honduras | Panamá |
|--|--------|-----------|-----------|------------|-------------|----------|--------|
| Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante del medicamento <sup>3</sup> | √      | √         | √         | √          | √           | √        | √      |
| Certificado de libre venta o Certificado de producto Farmacéutico <sup>4</sup>             | √      | √         | √         | √          | √           | √        | √      |
| Carta de representación emitida por el titular al representante legal <sup>5</sup>         | √      | √         | √         | √          | √           | √        | √      |
| Licencia que acredite que la empresa cuenta con permiso para fabricar <sup>6</sup>         | √      |           |           |            |             |          |        |
| Unidad de farmacovigilancia  | √      |           |           |            |             |          |        |
| Copia de Aviso de funcionamiento del distribuidor  | √      |           |           |            |             |          |        |
| Información de patente del fármaco <sup>7</sup>  | √      |           |           |            |             |          |        |
| <b>Información de calidad</b>  |        |           |           |            |             |          |        |
| <b>Fármaco</b>   |        |           |           |            |             |          |        |
| Drug master file (parte abierta) <sup>8</sup>  | √      |           |           |            |             |          |        |
| Monografía farmacopeica  | √      |           |           |            |             |          |        |
| Certificado analítico <sup>9</sup>   | √      |           |           |            |             |          |        |
| <b>Excipientes</b>   |        |           |           |            |             |          |        |
| Información respecto a prevención de agentes adventicios para aditivos de origen animal.   | √      |           |           |            |             |          |        |
| Especificaciones   | √      |           |           |            |             |          |        |
| Método analítico y validación si aplica  | √      |           |           |            |             |          |        |
| Certificado analítico <sup>9</sup>   | √      |           |           |            |             |          |        |

| Requisitos   | México | Guatemala | Nicaragua | Costa Rica | El Salvador | Honduras | Panamá |
|--|--------|-----------|-----------|------------|-------------|----------|--------|
| <b>Producto terminado</b>  |        |           |           |            |             |          |        |
| Fórmula cuali-cuantitativa   | √      | √         | √         | √          | √           | √        | √      |
| Descripción del proceso de fabricación   | √      |           |           |            |             |          |        |
| Carátulas de las ordenes de fabricación. <sup>10</sup>                                       | √      |           |           |            |             |          |        |
| Carátulas de las ordenes de acondicionamiento <sup>10</sup>                                  | √      |           |           |            |             |          |        |
| Protocolo de validación del proceso de fabricación   | √      |           |           |            |             |          |        |
| Monografía del medicamento   | √      |           |           |            |             |          |        |
| Especificaciones   | √      | √         | √         | √          | √           | √        | √      |
| Método analítico y validación si aplica  | √      | √         | √         | √          | √           | √        | √      |
| Certificado de análisis <sup>9</sup>   | √      | √         | √         | √          | √           | √        | √      |
| Método y resultados de prueba de hermeticidad.   | √      |           |           |            |             |          |        |
| Estudio de estabilidad <sup>11</sup>   | √      | √         | √         | √          | √           | √        | √      |
| Evidencia analítica generada al inicio y al final del estudio de estabilidad (cromatogramas) | √      |           |           |            |             |          |        |
| <b>Sistema contenedor cierre</b>   |        |           |           |            |             |          |        |
| Descripción y capacidad del envase primario  | √      |           |           |            |             |          |        |
| Descripción y capacidad del envase secundario  | √      |           |           |            |             |          |        |
| <b>Información de seguridad y eficacia.</b>  |        |           |           |            |             |          |        |
| Protocolo y Reporte de perfil de disolución o estudio de Bioequivalencia <sup>12</sup>       | √      |           |           | √          | √           |          | √      |
| <b>Requisitos adicionales</b>  |        |           |           |            |             |          |        |
| Estándares primarios de las sustancias   |        | √         | √         | √          | √           | √        | √      |

| Requisitos  | México   | Guatemala   | Nicaragua  | Costa Rica  | El Salvador | Honduras    | Panamá      |
|---|--|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| relacionadas/productos de degradación cuando la metodología lo requiera, junto con copia del certificado de análisis. <sup>13</sup> |  |             |            |             |             |             |             |
| Muestras de producto terminado <sup>13</sup>  |  | √           | √          |             | √           | √           | √           |
| Ejemplar de producto terminado <sup>14</sup>  |  |             | √          |             |             | √           | √           |
| Monto a pagar por derechos de solicitud de registro sanitario   | \$79,646.00  | \$10,300.00 | \$9,700.00 | \$10,000.00 | \$ 35,000   | \$11,000.00 | \$29,000.00 |
| <b>Tiempo de respuesta de la Autoridad Sanitaria</b>  | 3 meses por tercero autorizado.<br>>1 año por ingreso directo a COFEPRIS | 3 meses     | 4 meses    | 8 meses     | 3 meses     | 5 meses     | 8 meses     |

1. Para el caso de México se pide el proyecto de marbete conforme a la NOM-072-SSA1-2012 etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios. En Centroamérica se piden los artes (dibujos) del empaque con leyendas conforme al RTCA 11.01.02:04 de etiquetado de productos farmacéuticos.
2. En Centroamérica se conoce como monografía del producto y contiene la descripción científico-técnica del perfil de seguridad y eficacia de un medicamento.
3. En el caso de México, \*El Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del fármaco y medicamento deberá ser emitido por la autoridad sanitaria del país de origen. COFEPRIS tiene un convenio de reconocimiento de buenas prácticas de fabricación de las siguientes agencias regulatorias extranjeras: Food and drug administration (FDA de los Estados Unidos de América), Health Canada (de Canadá), European Medicines Agency (EMA de la Unión Europea), Pharmaceutical and Food Safety Bureau (de Japón) y Therapeutics Good Administration (TGA de Australia). Para cubrir el requisito de Buenas prácticas de fabricación, se consideran válidos los Certificados de Producto Farmacéutico emitidos por la FDA y Health Canadá, toda vez que no emiten Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación como tal. En caso de que se presente un certificado de Buenas Prácticas de Fabricación emitido por la agencia sanitaria del país de origen, y este provenga de países con los cuales COFEPRIS no tenga celebrados acuerdos de reconocimiento en materia de buenas prácticas de fabricación, se deberá tramitar la visita *in situ* para que COFEPRIS verifique el cumplimiento de estas.
4. El Certificado de producto farmacéutico se acepta de países adheridos al esquema de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional de la OMS, este Certificado incluye las Buenas Prácticas de Manufactura de los laboratorios fabricantes. En caso de que el país no esté adscrito al esquema de certificación de la OMS deberá presentar el Certificado de Libre Venta (CLV) en el que se certifica que el producto farmacéutico a que se refiere el certificado tiene su registro vigente y está autorizado para la venta o distribución

en ese país, así como el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura. Aplica para medicamentos de fabricación extranjera.

5. En caso de que el solicitante del registro no sea el titular.
6. Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera.
7. Declaración de que no hay una patente vigente del fármaco/medicamento que se pretende registrar.
8. Información del fármaco que comprende: fabricación, nomenclatura, caracterización, especificaciones, método analítico, certificado de análisis, estabilidad, sistema contenedor cierre.
9. Para México se debe proporcionar el certificado de análisis de todas las materias primas, emitido por el fabricante del medicamento y el del proveedor y los números de lote deben corresponder a los utilizados para fabricar los 3 lotes sometidos a estabilidad. Para Centroamérica únicamente se presenta el certificado de análisis del producto terminado y de cualquier lote.
10. De los 3 lotes presentados en el estudio de estabilidad.
11. En México es conforme a la NOM-073-SSA1-2015 Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios. Se debe presentar al menos 3 meses de estabilidad acelerada y el avance de la estabilidad a largo plazo, en condiciones de zona climática II o IV ( $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{HR}$  o  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{HR}$ ). En Centroamérica se debe presentar el estudio de estabilidad acelerada concluido a 6 meses y el avance de estabilidad a largo plazo, conforme al RTCA 11.01.04:10 Estudio de estabilidad de medicamentos para uso humano, a condiciones climáticas zona IVa ( $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{HR}$ ).
12. En México el estudio de bioequivalencia debe ser realizado por un laboratorio tercero autorizado por COFEPRIS, y el tipo de prueba es conforme a lo que dicta el Acuerdo para determinar el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos y se definen los criterios que deberán aplicárseles, cuya actualización se publica en el Diario Oficial de la Federación. El protocolo debe ser autorizado previamente por COFEPRIS. En los países centroamericanos, debido a que no cuentan con la capacidad para tener laboratorios de este tipo, se acepta el reporte de bioequivalencia emitido por algún laboratorio reconocido por una autoridad sanitaria de referencia a nivel internacional. Dicho reporte aplica únicamente para los medicamentos que aparezcan publicados en los listados priorizados de las diferentes autoridades sanitarias.
13. Requisitos solicitados para que el laboratorio de la agencia sanitaria lleve a cabo el análisis de calidad del medicamento como parte del proceso de autorización el registro sanitario. El número de muestras depende de la forma farmacéutica y se indica en el RTCA 11.03.47:07 Verificación de la Calidad. En el caso de Costa Rica se solicitan una vez que se ha otorgado el registro sanitario y como parte del primer lote de importación.
14. Se presenta como parte del expediente de registro. En el caso de Guatemala y El Salvador, no se solicitará el requisito ya que se utilizan las muestras de análisis. En el caso de Costa Rica no se solicitará el requisito para el proceso de registro.

## 6. CONCLUSIONES

- A través de la búsqueda en los sitios web de las agencias sanitarias, se logró compilar y analizar la regulación sanitaria relacionada con el registro de medicamentos genéricos en México y los países Centroamericanos: Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Nicaragua y Panamá.
- En los países considerados, se observó que la regulación de medicamentos genéricos y la definición atribuida a estos es específica por país, algunos de ellos, como México cuentan con una regulación estricta que obliga a que todo medicamento genérico presente pruebas de intercambiabilidad como parte de la solicitud de registro, además de una gran cantidad de requisitos técnicos para todos los componentes del medicamento y del medicamento en sí que permitan demostrar su calidad.
- En los países Centroamericanos la información técnica solicitada es la mínima indispensable para demostrar la calidad del medicamento y solo se limita a la del medicamento como producto terminado. En cuanto a Intercambiabilidad, los países Centroamericanos se pueden dividir en dos bloques dependiendo del nivel de exigencia, por un lado, está el grupo de Costa Rica, Panamá y El Salvador que solicitan pruebas de intercambiabilidad a aquellos medicamentos que figuran en sus listas de medicamentos de riesgo sanitario y por otro lado, se encuentra el grupo de Guatemala, Honduras y Nicaragua que no exigen pruebas de intercambiabilidad ya que en su regulación no se menciona nada respecto a la obligación de presentar este requisito para registrar un medicamento genérico.

- Para las compañías farmacéuticas cada solicitud de registro de un medicamento genérico en los diferentes países analizados necesita planearse y ejecutarse conforme a los requisitos de cada país. El área de asuntos regulatorios, pieza clave para la solicitud y obtención del registro sanitario y campo de trabajo de los químicos farmacéuticos biólogos, es la encargada de compilar, revisar y estructurar la información para conformar el dossier de registro de un medicamento que cumpla en su totalidad con la regulación sanitaria del país donde se pretende registrar.

## 7. REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud, DOC IV-4 Gt/Registro de medicamentos informe y propuesta sobre: requisitos comunes para el registro de medicamentos, 2005, p. 4-22.
2. Becerril Ruiz VH, Ortiz Reynoso M, Santillán Benítez JG Historia de la regulación de los medicamentos genéricos en México:1977 a la fecha. TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas. [internet] 2018; 21 (1):88-100. doi: 10.22201/fesz.23958723e.2018.0.144.
3. Organización mundial de la salud. Cómo desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional [internet]. Ginebra. 2002.102 p. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5410s/1.html>
4. Montpart E, Martín M.P. Las conferencias Internacionales de Armonización y el Common Technical Document (CTD), Elsevier [internet] 2003, 22(8) 118-126. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-las-conferencias-internacionales-armonizacion-el-13051505>.
5. Jitendra K. Overview of drug registration requirements for pharmaceuticals in emerging market. Journal of drug delivery & therapeutics [internet]. 2013 [citado 03 may 2018]; 3 (2): 227-232. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/303279229>
6. Sitio web de la ICH <http://www.ich.org/products/ctd.html>
7. Aranda M, Rosasco M, La farmacia de los medicamentos genéricos, Revista colombiana Ciencias Químicas Farmacéuticas, Vol. 48(2), 357-371, 2019, Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v48n2/0034-7418-rccqf-48-02-357.pdf>

8. Norma Técnica 65-2010 Registro Sanitario de Referencia, Guatemala, 17 de noviembre de 2010.
9. Decreto ejecutivo por el cual se reglamenta el capítulo IV, del título II de la Ley 1 de 10 de enero de 2001, relativo a equivalencia terapéutica, 21 de febrero de 2005.
10. Reglamento técnico salvadoreño. Productos farmacéuticos. Medicamentos de uso humano. Bioequivalencia e intercambiabilidad (primera actualización). RTS 11.02.01:16.
11. Reglamento de inscripción, control, importación y publicidad de medicamentos n° 28466-s.
12. Reglamento para el control sanitario de productos, servicios y establecimientos de interés sanitario, del 21 de septiembre de 2005.
13. Ley de medicamentos y farmacias, N°292.
14. Norma técnica 077-2018. Reconocimiento de registro sanitario de medicamentos aprobados por agencias regulatorias nivel IV según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) como base para tramitar homologación de registro en Guatemala, julio 2018.
15. Secretaría de Salud. Reglamento de Insumos para la Salud. 1998. Publicado el 04 de febrero de 1998 en el Diario Oficial de la Federación y Reformado el 14 de marzo de 2014.
16. Segura L, Medicamentos genéricos: su importancia económica en los sistemas públicos de salud y la necesidad de estudios in vitro para establecer su bioequivalencia, Revista Pensamiento Actual, [internet] 2017; 17 (28):108-120. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/pensamiento-actual/article/view/29549>

17. Vacca González CP, Fitzgerald JF, Bermúdez JAZ. Definición de medicamento genérico ¿un fin o un medio? Análisis de la regulación en 14 países de la Región de las Américas. Rev. Panamá Salud Publica [internet]. 2006 [citado 06 may 2018]; 20 (5):314-23
18. Homedes N, Ugalde A. Política de medicamentos multiorigen en América Latina: encuesta de 10 países. WHO bulletin. [internet] 2005; 83(1): 64-70. Disponible
19. Lema S. Acceso a los medicamentos: las patentes y los medicamentos genéricos. Las consecuencias de considerar al medicamento como un bien de mercado y no social, Revista de Bioética y Derecho, [internet] 2015; 34: 81-89. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/bioetica/n34/articulo7.pdf>
20. Reglamento para la protección de datos de prueba de nuevos productos farmacéuticos. Diario Oficial de la Federación, Tomo 379 (118); 2008.
21. Diego Petrecolla, Condiciones de competencia en el sector de medicamentos de Centroamérica y Panamá, informe final. Grupo Centroamericano de Política de Competencia (enero 2011). [http://www.mineco.gob.gt/sites/default/files/Inversion%20y%20Competencia/condiciones\\_de\\_competencia\\_en\\_el\\_sector\\_medicamentos\\_ca\\_y\\_pan.pdf](http://www.mineco.gob.gt/sites/default/files/Inversion%20y%20Competencia/condiciones_de_competencia_en_el_sector_medicamentos_ca_y_pan.pdf)
22. Fundación Mexicana para la Salud. Descripción del sector farmacéutico en México, 2012. Ciudad de México: Funsalud, [internet] 2013. Disponible en: [www.funsalud.org.mx](http://www.funsalud.org.mx).
23. Organización Panamericana de la Salud, Guía para la implementación de estrategias de medicamentos genéricos en los países de América Latina y El Caribe como mecanismo para mejorar el acceso a los medicamentos, octubre 2010. [http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2010/MT\\_OPSEGenericos\\_consulta\\_102510.pdf](http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2010/MT_OPSEGenericos_consulta_102510.pdf)

24. Organización Panamericana de la Salud. Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos. Washington, D.C.: OPS; [internet] 2011. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Series-Red-PARF-8-span.pdf>
25. Medicamentos genéricos mexicanos. Oportunidades de exportación. Proméxico, p.6-7. Disponible en <http://mim.promexico.gob.mx/work/models/mim/Resource/152/1/images/medicamentos-genericos.pdf>
26. El mercado farmacéutico Latinoamericano crece un 9 % al año, Global Health Intelligence [internet] 2018; Disponible en: <https://globalhealthintelligence.com/es/analisis-de-ghi/el-mercado-farmaceutico-latinoamericano-crece-en-un-9-al-ano/>
27. Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios. Blog. Se libera el décimo sexto paquete de medicamentos genéricos. Disponible en: <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/se-libera-el-decimo-sexto-paquete-de-medicamentos-genericos-154813?idiom=es>
28. Comunicado de Prensa No. 235, 02 jul 2012 [http://www.salud.gob.mx/ssa\\_app/noticias/datos/2012-07-02\\_5804.html](http://www.salud.gob.mx/ssa_app/noticias/datos/2012-07-02_5804.html).
29. Ley general de Salud (LGS). Publicada por primera vez el 7 de febrero de 1984 en el Diario Oficial de la Federación y reformada el 24 de enero de 2020.
30. Gutiérrez Godínez J. Los medicamentos genéricos: ¿más barato por lo mismo? Elementos 81 (2011) 41-47. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/294/29415671005.pdf>

31. Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos y se definen los criterios que deberán aplicárseles, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 19 de septiembre de 2017.
32. Decreto No. 34, Reglamento especial para el reconocimiento de registros sanitarios extranjeros, Diario Oficial de la Federación, San Salvador 27 de febrero de 2013.
33. Dirección Nacional de Medicamentos, Guía del usuario/Unidad de registro. Procedimiento para solicitar el reconocimiento de registros sanitarios extranjeros según lo dispuesto en el D.E No. 34 del 26 de febrero de 2013 publicado en el Diario Oficial tomo 398 número 43 de fecha 04 de marzo de 2013.
34. Reglamento Técnico Centroamericano, RTCA 11.03.59.11, Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso humano, Requisitos de registro sanitario.
35. Resolución No. 333-2013 (COMIECO-LXVI). Consejo de Ministros de Integración económica, diciembre 2013. Disponible en: <http://www.mineco.gob.gt>
36. Clarke, Modet & C, ¿Cómo se vincula el registro sanitario con la Propiedad Industrial en México?, 17 de diciembre 2015. Disponible en: <https://www.clarkemodet.com/news-posts/como-se-vincula-el-registro-sanitario-con-la-propiedad-industrial-en-mexico/>
37. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios.
38. RTCA 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Verificación de la Calidad.

39. RTCA 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Reglamento de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos
40. RTCA 11:01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de estabilidad de Medicamentos para uso humano.
41. Norma Oficial Mexicana NOM 177-SSA1-2013 Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.
42. Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos, Diario Oficial de la Federación, 7 de octubre de 2016.
43. Decreto 32470-S. Reglamento para el registro sanitario de los medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica. Diario Oficial de la Federación N° 149, Costa Rica.
44. RTS 11.02.01:15 Productos Farmacéuticos, Medicamentos de uso humano, Bioequivalencia e intercambiabilidad.