



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS JURÍDICAS Y POLÍTICAS
ESCUELA DE DERECHO**

**ALCANCE DE LOS MECANISMOS ESTABLECIDOS PARA EL
CUMPLIMIENTO DE LAS NORMAS DE BIOEQUIVALENCIA
(Garantía de calidad, seguridad y eficacia del medicamento genérico)**

Trabajo para optar a la categoría de profesor titular
de la Universidad de Carabobo

Autora: Thais Elena Font Acuña

Valencia, noviembre 2014

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	8
CAPITULO I. EL PROBLEMA.....	11
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	11
1.2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	13
1.2.1. Objetivo general.....	13
1.2.2. Objetivos específicos	13
1.3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	14
1.4. DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	14
CAPITULO II. MARCO TEÓRICO.....	15
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	15
2.2.1. Los Medicamentos.....	18
2.2.1.1. Conceptos básicos.....	18
2.2.1.2. Clasificación de los medicamentos	21
2.2.1.2.1. Innovaciones farmacológicas	22
2.2.1.2.2. Medicamentos genéricos.....	24
2.2.2. Estudios de Bioequivalencia.	27
2.2.2.1. Concepto	27
2.2.2.1. Propósito.....	29
2.2.2.3. Formas de demostrar la equivalencia	29
2.2.2.4. Criterios para la realización de los estudios de BE según la OPS/OMS.....	31
2.2.2.5. Criterios para la selección de los productos de referencia o de comparación.....	34
2.2.3. Marco normativo de los estudios de Bioequivalencia	34
2.2.3.1. Normas internacionales	34

2.2.3.2. Normativa nacional	38
2.2.4. Mecanismos de control establecidos por las autoridades sanitarias venezolanas para garantizar el cumplimiento de los estudios de Bioequivalencia	41
2.2.4.1. El Registro Sanitario de especialidades farmacéuticas. Tramite.	44
2.2.4.1.1 Documentación de equivalencia necesaria para autorizar el registro de medicamentos genéricos en Venezuela	47
2.2.4.2. Vigilancia post-comercialización	49
2.2.4.3. La Farmacovigilancia	50
2.2.4.4. Acreditación de los Centros Especializados en pruebas de BE	51
2.2.4.4.1. Inspecciones en las instalaciones donde se realizan pruebas de BE	53
2.2.4.5 Controles adicionales.....	54
2.2.4.5.1. Audiencias y consultas	55
2.2.4.5.2. Renovación del Registro Sanitario	55
2.2.4.5 3. Cambios post-registro	56
2.2.5. Perspectivas sobre el cumplimiento de los estudios de BE en Venezuela	56
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.....	69
3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN	70
3.1.1. Investigación teórica	71
3.1.2. Investigación descriptiva.....	71
3.1.3. Investigación documental bibliográfica	72
3.2. DATOS Y FUENTES DE INVESTIGACIÓN	73
3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	75
3.3.1. La observación.....	76
3.3.2. Arqueo bibliográfico	76
3.3.3. Técnica del fichaje	77

3.3.4. El subrayado.....	78
3.4. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.....	79
3.4.1. Resumen de texto.....	79
3.4.2. Resumen analítico.....	79
3.4.3. Análisis crítico.....	80
CAPÍTULO IV. CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES	83
4.1. CONCLUSIONES.....	83
4.2. RECOMENDACIONES	86
REFERENCIAS	87

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS: Organización Mundial de la Salud

BE: Bioequivalencia

NJRPF: Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos

INHRR: Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel

NVBDBE: Normas Venezolanas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos

BE/BD: Bioequivalencia y Biodisponibilidad

BPM: Buena Práctica de Manufactura

FDA: Food and Drug Administration

EMA: Agencia Europea del Medicamento

OPS/OMS: Organización Panamericana de la Salud de la Organización Mundial de la Salud

RED PARF: Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica

SCB: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

JRPF: Junta Revisora de Productos Farmacéuticos

LM: Ley de Medicamentos

MPPS: Ministerio del Poder Popular de la Salud

GSRC: Gerencia Sectorial de Registro y Control

F-RCDM-023: F-RCDM-023 Solicitud para el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos

URMM: Unidad de Recepción de Muestras de Medicamentos

F-RCDM-017: F-RCDM-017 Informe para la Admisión de las Solicitudes de Registro Sanitario de Especialidades Farmacéutica

UREF: Unidad de Recepción de Especialidades Farmacéuticas

F-RCDM-019: F-RCDM-019 Constancia de Recepción de Solicitudes de Registro Sanitario de Especialidades Farmacéuticas

FV: Farmacovigilancia

CENAVIF: Centro Nacional de Farmacovigilancia

CEEB: Centro Especializado en Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia

RS: Registro Sanitario

UECEB: Unidades Especiales Contratadas para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia

BPL: Buenas Prácticas de Laboratorio

UEEB: Unidades Especiales para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia

UCEB: Unidades Clínicas para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

UBAMEB: Unidades Bioanalíticas de Medicamentos para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia

UAEB: Unidades de Análisis Estadístico para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia

IVIC Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas

INTRODUCCIÓN

La necesidad de los medicamentos para el restablecimiento de la salud constituye una realidad tan evidente que no amerita mayor explicación. No así los requerimientos de calidad, seguridad y eficacia que deben cumplirse en la elaboración de los fármacos para garantizar el referido derecho fundamental.

La producción de medicamentos corresponde básicamente a dos tipos de empresas: las innovadoras y las de genéricos. Las primeras realizan una gran inversión de tiempo y dinero en investigaciones para demostrar la seguridad y eficacia del nuevo producto (pruebas clínicas y preclínicas) lo que determina que el costo de dicha inversión se traslade al precio del medicamento¹ haciéndolo muy poco accesible a la población de menos recurso económico.

En cuanto a las compañías de genéricos, como estas no realizan investigaciones de tal envergadura la comercialización de su producto se realiza a un menor precio. Ello no significa que los medicamentos genéricos no cumplan las normas de garantías. Estos laboratorios también deben demostrar a las autoridades sanitarias, por una parte, la calidad de su producto avalando todo el proceso de manufactura o fabricación. En cuanto a su seguridad y eficacia, en lugar de realizar los costosos estudios clínicos y preclínicos² solo les corresponde realizar los estudios de bioequivalencia, en otras palabras, sólo deben demostrar que su producto genérico puede ser intercambiable por el medicamento innovador.

¹ Como empresa mercantil necesita recuperar su inversión para continuar desarrollando su actividad

² Esta es una de las razones por la cual los medicamentos genéricos suelen ser menos costosos que el innovador.

Sobre la base de estas diferencias de costos y a los fines de garantizar el acceso a los medicamentos, lo cual es una política mundial, el Estado venezolano ha venido desarrollando, desde hace unos veinte años, la industria de los genéricos para atender a la población de menos recursos. Ahora bien, dada esta función pública que cumplen los medicamentos genéricos, surgen algunas interrogantes: ¿la Normativa Venezolana de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos (NVBDBE) dictada en 2006 está siendo acatada por las empresas productoras de genéricos?, ¿se han desarrollado mecanismos efectivos por las autoridades sanitarias para el cumplimiento de los citados estudios? Lograr responder tales interrogantes nos permitirá formarnos un criterio sobre la garantía al derecho a la salud en materia de genéricos. No es suficiente que el Estado garantice la existencia del medicamento genérico³, lo fundamental es que estén produciendo en la salud del paciente el mismo beneficio terapéutico que ofrece el medicamento innovador que ha actuado de referencia.

Con fundamento a lo expuesto, la presente investigación se propone analizar el tema bajo el título: ALCANCE DE LOS MECANISMOS ESTABLECIDOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS NORMAS DE BIOEQUIVALENCIA: (Garantía de calidad, seguridad y eficacia del medicamento genérico).

³ La masificación de los medicamentos, según Trina Navas Blanco constituye una situación muy cercana a la realidad de los países pobres, sin embargo por el principio de equidad y de no vulnerar la distribución de las cargas y los beneficios de la sociedad en el momento de la toma de decisiones, obliga a recordar: 1) que todos los ciudadanos del mundo deben recibir opciones terapéuticas que garanticen su seguridad y eficacia, no se trata del costo solamente, es el costo beneficio -efectividad el que realmente importa, 2) La responsabilidad de los gobiernos del mundo en garantizar el acceso al medicamento de calidad, **exigiendo a sus fabricantes los estándares necesarios para garantizar la salud más perfecta posible para los pueblos del mundo.** Afirma que esto es factible si se cumplen todos los reglamentos y legislaciones disponibles; y que en los casos de no existir esta reglamentación, la solución es crearlos a partir de los principios éticos. *Uso racional del medicamento.* Revista de *Medicina Interna. Caracas. Volumen 25, 2009 p. 8.* [Documento en línea]. Disponible: http://www.svmi.web.ve/wh/revista/V25_N1.pdf [consultado el 21 septiembre de 2014]. En oposición a la argumentación expuesta vemos, años más tarde, declaración del Presidente de la CANAMEGA, Jorge Rivas quien señaló el 1 de marzo de 2012: *Venezuela supera a EEUU en distribución de medicamentos.* [Documento en línea]. Disponible: http://www.consulvenemontreal.org/rep/files/Boletin_Consulado_50.pdf [consultado el 1 octubre de 2014]

Dicho estudio está conformado por cuatro capítulos cuyos contenidos básicos son:

El *Capítulo I* relativo al problema, donde se identifica y justifica el objeto de estudio, se establecen los objetivos de la investigación, se explica la relevancia o pertinencia del estudio del objeto y se delimita su investigación.

El *Capítulo II*, contiene todo el marco teórico conformado en primer lugar por los antecedentes, donde se citan y comentan los trabajos utilizados en apoyo a la investigación. En segundo término se desarrollan las bases teóricas constituido por los siguientes temas:

1. Los medicamentos y su clasificación
2. Un análisis del significado de Bioequivalencia (BE)
3. Normativa internacional y nacional que regulan los estudios de BE.
4. Mecanismos desarrollados por el Estado para garantizar el cumplimiento de los estudios BE y,
5. Algunos criterios sobre su efectividad.

Seguidamente en el *Capítulo III* relativo a la metodología se especifica el tipo de investigación, así como las técnicas e instrumentos de recolección de datos utilizados y el procedimiento de análisis manejado para el examen de la información consultada.

Finalmente el *Capítulo IV* contentivo de las conclusiones y recomendaciones que condujeron la presente investigación.

CAPITULO I

EL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los genéricos constituyen una estrategia que se ha planteado la Organización Mundial de la Salud (OMS) para que los países pobres o de bajo desarrollo económico, social y tecnológico accedan a los medicamentos.

A fin de que esta política efectivamente sea una estrategia que beneficie a la salud de la población la Organización ha procurado desde hace muchos años concientizar a los países del mundo sobre la necesidad de realizar los estudios de BE, o sea las pruebas que demuestran que el medicamento genérico tiene la misma calidad, seguridad y eficacia que el medicamento innovador o de marca.

Tal ha sido la importancia que han adquirido dichos estudios que hoy día en la mayoría de los países del mundo la autorización de comercialización de un medicamento genérico supone cumplido los referidos estudios de BE⁴.

En Venezuela desde hace aproximadamente veinte años la política de acceso al medicamento se fundamentó en los genéricos. Efectivamente, desde 1994 se estableció como estrategia de salud pública la comercialización del medicamento genérico en atención a que su costo es menor que el del innovador, por lo que resulta económicamente más accesible no sólo para las personas de menos recursos, sino también para el

⁴ Como se cumplen? implementando medidas de seguridad, controles; informando su importancia, haciendo del conocimiento público (transparencia) del sistema implementado para ello, realizando estudios estadísticos, creando laboratorios, preparando personal especializado, sancionando a los infractores.

Estado. Ello no significa que se esté comprometiendo su nivel de calidad, seguridad y eficacia ya que las autoridades sanitarias deben exigir las citadas pruebas de BE.

En este sentido, en 1998, con la creación de las Normas de la Junta Reguladora de Productos Farmacéuticos (NJRPF), documento técnico del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel (INHRR), se inició formalmente su requerimiento. Sin embargo, es en el año 2006 cuando, con la publicación en Gaceta Oficial de las NVBDDE tales estudios se constituyen en un requisito legal en nuestro país. En consecuencia, es de suponer que desde entonces el Estado ha mejorado los mecanismos existentes o ha desarrollado nuevas estructuras para su cumplimiento, sin embargo, ello se ignora.

Tal afirmación se fundamenta en que no hay información oficial sobre el tema. Se desconoce, por una parte, que mecanismos efectivamente están actuando en ese sentido. Solo se conoce los controles tradicionales como el Registro Sanitario (RS) y la farmacovigilancia (FV).

También se ignora sobre la efectividad de estos mecanismos. Por ejemplo, no se sabe de alguna publicación permanente donde las autoridades encargadas determinen qué empresas de genéricos han cumplido cabalmente con tales requisitos, cuáles no lo han hecho, cuántas han sido sancionadas por dicha omisión, cuáles de los mecanismo de control han resultado efectivo y cuáles no, cuántos usuarios se han visto afectados por el incumplimiento de las normas de BE, cuál ha sido el nivel o grado de afectación, etc.

Medir estos indicadores permitiría a las autoridades sanitarias competentes establecer si continuar, eliminar o corregir los mecanismos que se vienen utilizando. Así mismo, el acceso a dicha información abriría la posibilidad a que personas, instituciones u organizaciones, conocedoras del

tema, colaboren con el Estado aportando sus experiencias o pericia en el tema.

El acceso a esta información no es una concesión que concede el Estado a los ciudadanos. La salud es una garantía constitucional y como tal todos tenemos derecho a exigir su cumplimiento, y en particular, a demandar transparencia en el manejo de la información que se involucre en este orden.

1.2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.2.1. Objetivo general

- Analizar el alcance de los mecanismos establecidos para el cumplimiento de las normas de BE; como garantía de calidad, seguridad y eficacia del medicamento genérico.

1.2.2. Objetivos específicos

- Definir que son medicamentos y establecer sus tipos según la función de la empresa productora.
- Comprender en qué consiste el medicamento genérico.
- Analizar las pruebas de BE y entender su necesidad de cumplimiento en el medicamento genérico.
- Citar las reglas internacionales de mayor trascendencia que disciplina los estudios de BE y examinar la normativa que los regula en Venezuela.
- Identificar los mecanismos establecidos por las autoridades sanitarias venezolanas para garantizar el cumplimiento de los estudios de BE.
- Indagar si los estudios de BE son efectivamente observados en Venezuela.

1.3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Se justifica el estudio del medicamento genérico porque constituye una estrategia de salud pública que ha asumido el Estado venezolano desde hace aproximadamente 20 años para garantizar el acceso de los medicamentos a la población venezolana de menos recursos.

Pero además su examen adquiere mayor relevancia porque desde el año 2006 Venezuela cuenta con las NVDBE que responde a una acción internacional sobre la necesidad de exigir obligatoriamente a las empresas de medicamentos genéricos que su producto cumpla los estándares de calidad, seguridad y eficacia. En consecuencia, su estudio trasciende a un interés colectivo: la salud del ser humano.

1.4. DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

En atención al planteamiento expuesto, el análisis se concreta a examinar los conceptos de medicamento genérico y los de pruebas de BE así como de los mecanismos establecidos en el país para el cumplimiento de dichas pruebas, todo ello con fundamento a la normativa sobre BE de fármacos utilizados en seres humanos.

Igualmente la presente investigación está delimitada en el tiempo. Aun cuando el espacio temporal del tema abarca un periodo aproximado de veinte años (1994-2014) el estudio se concentra a los últimos ocho años en razón a que, es a partir de 2006 cuando se dictan normas sobre BE en Venezuela.

Finalmente, al referirnos al Estado se analizan los actos más significativos que ha desarrollado el Gobierno Nacional para reglar (normas) y ejecutar (mecanismos) el cumplimiento de los estudios de BE en los medicamentos genéricos.

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Tomando en consideración que en esta sección de la investigación se contempla la relación de hechos, datos, informaciones, hallazgos, aportes y contenidos en diferentes publicaciones relacionados con la presente investigación, en primer lugar se menciona a **Luis Moreno Exebio** (2004) del Área de Investigación, Centro Nacional de Control de Calidad, Instituto Nacional de Salud del Perú quien publicó el artículo *Aspectos Éticos de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos farmacéuticos contenidos en las legislaciones de América Latina*⁵.

El autor plantea como objetivo identificar los criterios éticos establecidos en algunos países con normatividad vigente en bioequivalencia y biodisponibilidad (BE/BD) y determinar si tales criterios protegen adecuadamente a los sujetos que participan en estos estudios. Como metodología para recabar la información utiliza la técnica de la encuesta (vía *e-mail*) la cual formula a los responsables en materia de BE/BD de las agencias reguladoras de medicamentos de Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, México, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela.

El autor concluye en que: 1) las normativas vigentes recogen de manera desigual los aspectos éticos necesarios para proteger a los participantes en estos estudios; 2) uniformar las exigencias éticas permitiría

⁵ Presentado en Revista Acta Bioethica v.10 n.2 Santiago 2004 Versión On-line ISSN 1726-569X. [Documento en línea]. Disponible: <http://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2004000200012> [consultado el 1 marzo de 2014].

desarrollar de manera más rápida la legislación en aquellos países que aún no la tienen y 3) consolidar los esfuerzos de armonización regulatoria de los productos farmacéuticos en la Región.

Si bien el presente trabajo no está orientado al aspecto ético de los estudios de BE la investigación del citado autor aportó información sobre los instrumentos internacionales que rigen la materia. Así mismo, contribuyó de en la orientación respecto a los antecedentes normativos en Venezuela sobre los estudios de BE.

Placencia Medina, Maritza Dorilla (2010) en tesis denominada *La Bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos/multifuentes: estudio comparativo en países Latinoamericanos*⁶ se planteó como objetivo evaluar la reglamentación de los medicamentos genéricos en América Latina y Europa así como la implementación de la BE como requisito de su calidad. La metodología utilizada fue documental, específicamente, el uso de instrumentos oficiales normativos y reglamentarios de Políticas de Medicamentos Genéricos y guías de BE evaluadas mediante el metanálisis.

La investigación concluyó en que México y Brasil aplican la BE como requisito de calidad e intercambiabilidad de medicamentos genéricos; Argentina, Colombia, Chile y Colombia en fármacos de riesgo sanitario elevado. En cuanto al Perú, afirmó que estaría incorporándose la BE como requisito para el registro de medicamentos genéricos, y que era tema de discusión para entonces los requisitos legales y el impacto de la BE sobre las prestaciones farmacéuticas.

⁶ La autora, presentó la citada tesis en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, en la Unidad de Postgrado, Lima Perú, para optar al grado académico de Doctor en Farmacia y Bioquímica. [Documento en línea]. Disponible: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/785/1/placencia_mm.pdf [consultado el 1 marzo de 2014].

Dicho trabajo se vincula a esta investigación ya que el examen de los estudios de BE como requisito de los medicamentos genéricos es su objeto, pero, delimitado al entorno nacional.

Finalmente, los médicos **Mathison Yaira**⁷ y **Oletta L. José Felix**⁸ (2013) en artículo denominado *Preguntas y respuestas más frecuentes sobre medicamentos genéricos y bioequivalencia*⁹ hacen un estudio del tema de la BE bajo la técnica del cuestionario, esto es, se formulan preguntas y se ofrecen respuestas las cuales fundamentan en sus estudios y experiencias. Además presentan, figuras, gráficos y tablas para una mejor comprensión del asunto. El objetivo del citado trabajo es servir de “*apoyo a los profesionales médicos y farmacéuticos que tienen la responsabilidad de la prescripción y la dispensación de medicamentos de manera obligatoria como dispone la Resolución 028 del MPPS del 19 de marzo de 2013 -así como- ayudar a orientar la mejor conducta terapéutica y el mejor beneficio para el paciente*”.

Los autores concluyen en cuanto a la necesidad de exigir como pacientes-consumidores que el medicamento genérico cumpla con las pruebas de BE y advierten que tal obligación corresponde ejecutarla al Estado, a través de sus autoridades sanitarias.

El referido instrumento fue de gran ayuda y orientación para la elaboración de este trabajo por cuanto fue una guía en cuanto a la determinación de su estructura. Así mismo, facilitó el entendimiento de conceptos o definiciones de las ciencias médicas que, como tales, no son de uso común por el profesional del Derecho.

⁷ Farmacólogo Clínico. Profesor Titular. Cátedra de Farmacología. Escuela Vargas. Facultad de Medicina. UCV

⁸ Médico Internista. Profesor Agregado. Jubilado. Cátedra de Clínica y Terapéutica B. Escuela Vargas. Facultad de Medicina. UCV.

⁹ Red de Sociedades Científicas Médicas Venezolanas, pagina web: www.rscmv.org.ve [Documento en línea]. Disponible: <http://www.aipop.org/site/uploads/c9d01997-566c-c9b7.pdf> [consultado el 1marzo de 2014].

2.2.1. Los Medicamentos

2.2.1.1. Conceptos básicos

- **Medicamento:** es uno o más fármacos, integrados en una forma farmacéutica, presentado para expendio y uso clínico en seres humanos o animales, para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades, o para modificar funciones corporales o al estado mental¹⁰.
- **Fármaco:** Es toda sustancia con composición química definida que presente una actividad terapéutica, también se lo denomina principio activo¹¹.
- **Forma farmacéutica:** son formas galénicas a las que se adaptan las sustancias medicinales y los excipientes para constituir un medicamento. Existe gran diversidad de formas farmacéuticas: sólidas (tabletas, cápsulas, supositorios), líquidas (jarabes, soluciones para uso parenteral), geles y parches transdérmicos¹².
- **Excipiente:** aquella materia que incluida en las formas farmacéuticas se añade a las sustancias medicinales o a sus asociaciones para servirles de vehículo o posibilitar su preparación, estabilidad, o mejorar su sabor o BD¹³.
- **Biodisponibilidad:** Para que un medicamento pueda ejercer su efecto, debe llegar al sitio de acción en el organismo. Al administrarse un medicamento vía oral, el mismo se libera de la forma farmacéutica (tableta, capsula, gragea) y se absorbe desde el tracto gastrointestinal hasta la sangre que lo transporta a su sitio de acción, mientras que simultáneamente comienzan los procesos de metabolismo y excreción del fármaco. Entonces, se entiende por biodisponibilidad la cantidad y

¹⁰ Preguntas y respuestas más frecuentes sobre medicamentos genéricos y bioequivalencia. Red de Sociedades Científicas Médicas Venezolanas, p., 2. Pagina web: www.rscmv.org.ve [Documento en línea]. Disponible: <http://www.aipop.org/site/uploads/c9d01997-566c-c9b7.pdf> [consultado el 1 marzo de 2014].

¹¹ Preguntas y respuestas más frecuentes...ob., cit. p. 2

¹² Preguntas y respuestas más frecuentes...ob., cit. p. 2.

¹³ Preguntas y respuestas más frecuentes...ob., cit. p. 2.

velocidad con la que un principio activo se libera de una formulación farmacéutica hacia la circulación general¹⁴.

- **Producto innovador:** Un medicamento innovador (o de referencia) es el primer medicamento aprobado para su comercialización, con base en la documentación de calidad, seguridad y eficacia. En diversos países, en donde se aplica la protección de patentes, a los medicamentos innovadores se les otorga exclusividad de comercialización del producto por un período de tiempo variable¹⁵.
- **Principio activo:** Toda sustancia o mezcla de sustancias cualquiera sea su origen: humano, animal, vegetal, mineral, microbiológico, químico o afines, a la cual se le atribuye una actividad farmacológica específica o que, sin poseerla la adquiera al ser administrada al organismo¹⁶.
- **Alternativas farmacéuticas:** Los productos son alternativas farmacéuticas si contienen la misma cantidad, expresada en moles, de las mismas fracciones activas desde el punto de vista farmacéutico, pero difieren en cuanto a su forma farmacéutica (por ejemplo, tabletas *versus* cápsulas) y/o su composición química (por ejemplo, distintas sales o ésteres). Las alternativas farmacéuticas liberan la misma fracción activa, por la misma vía de administración, pero en los demás aspectos no son equivalentes farmacéuticos; pueden o no ser BD o equivalentes terapéuticos al producto de comparación¹⁷.
- **Equivalencia terapéutica:** Se considera que dos productos farmacéuticos son terapéuticamente equivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y, tras la administración de la misma dosis, expresada en moles, sus efectos, cuando son administrados a los pacientes por la misma vía en las condiciones especificadas en la etiqueta, son esencialmente los mismos, tanto con respecto a su eficacia como a su seguridad. Esto puede demostrarse

¹⁴ Preguntas y respuestas más frecuentes...ob., cit. p. 3.

¹⁵ Preguntas y respuestas más frecuentes...ob., cit. p. 2

¹⁶ Ley de Medicamentos (LM) (2000), art. 2, Gaceta Oficial N° 37.006 de 3 de agosto de 2000 [Documento en línea] Disponible en http://www.minvih.gob.ve/faami/phocadownloadpap/Leyes-faami/ley_medicamento.pdf.

¹⁷ 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 medicamentos. Organización Panamericana de la Salud. Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. Junio de 201, p., 5. [Página web en línea] Disponible en http://www.who.int/medicines/areas/nextgen_essentialmeds/ops_generics.pdf [consultado el 20 septiembre de 2014].

mediante estudios apropiados de bioequivalencia, tales como los farmacocinéticos, farmacodinámicos, clínicos o *in vitro*¹⁸.

- Ventana terapéutica: margen determinado por la concentración máxima no tóxica y la concentración mínima efectiva¹⁹.
- Producto de referencia: es aquel producto farmacéutico que en base a sus parámetros establecidos de calidad, seguridad, eficacia y disponibilidad en el mercado local es seleccionado por el Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” como el comparador frente al cual los otros productos deben demostrar su equivalencia terapéutica mediante estudios apropiados en humanos (ensayos farmacocinéticos, farmacodinámicos o clínicos) y/o *in Vitro*²⁰.
- Producto farmacéutico intercambiable: Este producto es terapéuticamente equivalente al producto comparador y, en la práctica clínica, puede ser intercambiado con el comparador²¹.
- Buenas Prácticas de Manufactura/fabricación: Constituyen la parte del aseguramiento de la calidad que garantiza que los productos sean producidos y controlados, de manera consistente, observando los estándares de calidad apropiados para el uso previsto, de acuerdo con lo establecido en la autorización de comercialización²².
- Buenas Prácticas Clínicas: Un estándar para el diseño, conducción, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de estudios clínicos que proporciona una garantía de que los datos y los resultados reportados son creíbles y precisos y de que están

¹⁸ *Guía para la implementación de estrategias...*, op., cit. p., 5.

¹⁹ Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), Grupo de Trabajo en Bioequivalencia (BE), Documento Técnico N° 8 denominado *Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia para los Productos Farmacéuticos*, aprobado en la V Conferencia Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, en noviembre de 2008, p.13 [Página web en línea] Disponible en http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=18848&Itemid= [consultado el 19 octubre de 2014]

²⁰ Según INHRR [Documento en línea]. Disponible: http://www.inhrr.gob.ve/bio_ef.php# [consultado el 1 marzo de 2014].

²¹ *Guía para la implementación de estrategias...*, op., cit. p., 7

²² *Guía para la implementación de estrategias...*, op., cit. p., 5.

protegidos los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del estudio²³.

- Buenas Prácticas de laboratorio: Constituyen, en esencia, una filosofía de trabajo, son un sistema de organización de todo lo que de alguna forma interviene en la realización de un estudio o procedimiento encaminado a la investigación de todo producto químico o biológico que pueda tener impacto sobre la especie humana. Las normas inciden en cómo se debe trabajar a lo largo de todo el estudio, desde su diseño hasta el archivo.²⁴
- Calidad del medicamento: Aptitud del medicamento para el uso al cual se destina, y que está determinada por: a) su eficacia ponderada respecto a su seguridad, según la declaración rotulada o promo-vida por el fabricante, y b) su conformidad respecto a las especificaciones de identidad, concentración, pureza y otras características²⁵.

2.2.1.2. Clasificación de los medicamentos

Los medicamentos reciben varias clasificaciones²⁶, sin embargo, a los efectos de la presente investigación hemos considerado únicamente las que los categorizan en atención al tipo de industria que los produce. En este orden, se podría decir que existen tres tipos de medicamentos:

- Las innovaciones farmacológicas, producidos por las empresas de investigación que compiten por el desarrollo e introducción de nuevos medicamentos en el mercado;

²³ Conferencia Internacional de Armonización (CIARM) sobre *Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para uso en Humanos*. [Documento en línea]. Disponible: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073128.pdf> [consultado el 1 marzo de 2014].

²⁴ ¿Qué son las Buenas Prácticas de Laboratorio (BLP/GLP)? Normas para planes de investigación o desarrollo en la industria química. Documento en línea]. Disponible: <http://www.quiminet.com/articulos/que-son-las-buenas-practicas-de-laboratorio-blp-glp-17174.htm>. [consultado el 1 marzo de 2014].

²⁵ *Guía para la implementación de estrategias...*, op., cit. p. 6.

²⁶ Ginés González García, Catalina de la Puente, Sonia Tarragona. *Medicamentos: Salud, política y economía*. ISALUD Instituto Universitario. Buenos Aires Argentina 2005. p., 79.

- Los medicamentos genéricos, que a su vez pueden clasificarse en *genéricos de marca*, o sea aquellos que son copia de los originales fabricados bajo la premisa del mismo principio activo, utilizando un nombre de marca y los llamados *genéricos puros*, también copias de los originales utilizando para su comercialización solo el nombre del principio activo²⁷.
- Los productos biológicos, como vacunas, enzimas, insulina, etc, elaborados por empresas de alta tecnología.

En atención a que los fármacos son tema del presente estudio, sólo se examinarán los dos primeros, o sea, las innovaciones farmacológicas y los genéricos.

2.2.1.2.1. Innovaciones farmacológicas

Un medicamento innovador o de referencia es el primer medicamento aprobado para su comercialización sobre la base de la documentación de calidad, seguridad y eficacia.

La compañía farmacéutica que investiga, desarrolla y patenta un medicamento innovador debe someterse a diferentes fases de investigación que le permitan demostrar que su uso en una enfermedad determinada es seguro y eficaz. Así, un producto farmacéutico innovador demuestra su *calidad*, documentando todo su proceso de producción, esto es, cumpliendo con las especificaciones de la formulación, las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), garantizando la cantidad y calidad del principio activo, certificando que no haya impurezas presentes o que estas están dentro de

²⁷ Eduardo Manuel Dunes de Olivera. *Diagnostico e implementación de la Herramienta GPS para la mejora del departamento de inteligencia del mercado*. Tesis de grado para optar al título de Ingeniero de Producción de la Universidad Simón Bolívar, 2010 [Documento en línea]. Tesis, enero 1910, p., 7. [Documento en línea]. Disponible: <http://159.90.80.55/tesis/000147675.pdf> [consultado el 26 octubre de 2014].

rangos seguros. En cuanto a la prueba de *seguridad y eficacia* ello se manifiesta mediante los estudios preclínicos, clínicos y de BD.

a. Fases en la elaboración de un nuevo medicamento

Según investigadores nacionales, a la industria innovadora le puede tomar muchos años²⁸ la elaboración de un nuevo medicamento ya que el proceso de fabricación suele transcurrir en largas etapas.

La *etapa preclínica* que comprende desde la fase investigativa del nuevo agente químico (molécula) hasta su utilización en animales de laboratorio. El objetivo de esta fase es determinar su actividad farmacológica y toxicidad *in vitro*. La prueba que se hace en animales sanos es para demostrar los posibles efectos colaterales y seguridad de la entidad, y en los animales enfermos para medir su eficacia.

La segunda etapa, la *clínica*, comienza una vez que las potenciales medicinas muestran un perfil favorable de eficacia y sobre todo de seguridad. Es relativa al desarrollo del fármaco. En esta etapa, las autoridades sanitarias autorizan iniciar las pruebas en personas sanas y enfermas. Dicha fase, a su vez se divide en tres momentos:

- En el primero se prueba el medicamento en un pequeño número de voluntarios (humanos sanos) y se recolecta información sobre toxicidad, dosificaciones, datos sobre niveles de absorción y distribución de la droga en el organismo y efectos metabólicos.

²⁸ Suelen establecer unos veinte años.

- En el segundo se administra la droga a pacientes enfermos de modo de obtener pruebas sobre su eficacia, posibles dosis para el tratamiento y farmacodinamia del compuesto activo.
- En el tercero se realizan pruebas clínicas a gran escala en personas enfermas que sirven para constatar los niveles de eficacia comparativa y seguridad del medicamento, se definen las dosis suministrables, la combinación de la nueva entidad con otras drogas y excipientes, así como las reacciones adversas al mismo²⁹.

Una vez que se completa esta fase se arma el expediente técnico y se presenta con la solicitud ante las autoridades sanitarias para su evaluación y aprobación de autorización de comercialización del medicamento. En esta etapa de comercialización las autoridades vigilan los efectos que produce el suministro de la droga, una vez que se encuentra a disposición de los consumidores³⁰.

2.2.1.2.2. Medicamentos genéricos

a. Concepto

Explica Federico Tobar que cuando se trata de definir a los medicamentos genéricos existe cierta dificultad para hacerlo ya que los países, en particular los de América Latina, utilizan diferentes definiciones,

²⁹ Silvana Pezzela. *Registro de Medicamentos...* ob. cit., y Carlos Fernández Dávila. *Protección de los datos de prueba*, Anuario Andino de Derechos Intelectuales, N° 01, p. 167 [Página web en línea] Disponible en <http://www.anuarioandino.com/Anuarios/Anuario01/art07/ANUARIO%20ANDINO%20ART07.pdf> [consultado el 11 mayo de 2014].

³⁰ Para Karen Incera De Bilbao esto constituye una cuarta fase que se inicia justamente con la autorización de comercialización del producto. *Protección de datos de prueba protegidos: viabilidad del resarcimiento de daños y perjuicios por aprovechamiento del esfuerzo ajeno (especial referencia al caso venezolano)*, p.16, publicado en Revista Jurídica on Line.com de la Facultad de Derecho, Universidad Católica de Guayaquil. [Página web en línea] Disponible en http://www.revistajuridicaonline.com/index.php?option=com_content&task=view&id=690&Itemid=118 [consultado el 11 mayo de 2014].

sin embargo considera que estas diferencias se pueden resumir a tres dimensiones: la legal, la fármaco-clínica y la económica³¹.

La *legal* está dada por el hecho de que se trata de medicamentos para los que no existen o han caducado los derechos exclusivos de comercialización (patentes)³².

La dimensión *fármaco-clínica* se fundamenta en que el medicamento genérico debe ser terapéuticamente equivalente al fármaco cuya seguridad y eficacia ha sido probada (llámese medicamento de referencia, comparador o innovador).

Finalmente, la dimensión *económica* que se refiere a su comercialización. Ello significa que una vez finalizado el periodo de protección del medicamento innovador al mercado podrán ingresar nuevos oferentes (genéricos) lo cual hace que la competencia por precios se fortalezca, resultando atractivo para el consumidor el medicamento genérico cuyo precio sea menor.

Las visiones legales y económicas se mencionan a los solos solos fines informativos por cuanto el presente estudio está basado, exclusivamente, en la definición fármaco-clínica del producto genérico y en este orden tomamos como guía la definición de la OMS: El producto farmacéutico multifuente³³ es un equivalente farmacéutico o alternativa farmacéutica que puede o no ser

³¹ *Economía de los medicamentos genéricos en América Latina*. Rev Panam Salud Pública. 2008;23 (1):59-67. [Página web en línea] Disponible en http://www.federicotobar.com.ar/nf_pdf2/Economia.pdf [consultado el 10 octubre de 2014].

³² En el caso de Venezuela la regulación jurídica de los medicamentos genéricos tiene diferencias con la normativa extranjera.

³³ Como el término *medicamento genérico* tiene diferentes significados según la jurisdicción de que se trate, la OMS recomienda el uso de la expresión "medicamento de fuentes múltiples".

equivalente terapéutico. Los productos farmacéuticos multifuentes que son equivalentes terapéuticos son considerados como intercambiables³⁴.

En su artículo, Olga Laosa señala:

El (sic) realidad, un medicamento genérico es un medicamento que contiene un principio activo ya conocido y previamente desarrollado e inventado por otros. El costo de este tipo de productos debe ser menor que el de sus contrapartidas originales porque su desarrollo y comercialización es mucho más sencilla, puesto que no tiene que demostrar su eficacia y seguridad en largos y costosos ensayos clínicos, dado que ha sido bien establecida por el innovador y por el uso continuado en la práctica clínica³⁵.

En la Unión Europea un producto farmacéutico genérico es un producto medicinal con la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancia activa y la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia cuya BE se demuestre por estudios de biodisponibilidad adecuados³⁶.

En conclusión, organismos como la OMS, la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) consideran como medicamentos genéricos o multifuentes, aquellos que tienen:

- la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (igual principio en igual cantidad)
- la misma forma farmacéutica y,

³⁴ *Guía para la implementación de estrategias...* p. 7.

³⁵ Laosa, Olga et al. *Estudios de bioequivalencia: la necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos*. Rev. Perú. med. exp. salud pública [online]. 2009, vol.26, n.4, p. 554. [Página web en línea] Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342009000400019&script=sci_arttext [consultado 2 noviembre 2014]

³⁶ Laosa, Olga et al. *Estudios de bioequivalencia...*, ob., cit., p. 554.

- la misma BE con el medicamento de referencia demostrada por estudios adecuados.

Señala Olga Laosa que los fabricantes de genéricos sólo tienen que demostrar que su formulación contiene el mismo principio activo que el innovador y que se comporta en el organismo de la misma manera, es decir, de manera equivalente³⁷.

Tal demostración se logra a través de las pruebas de BE cuyo análisis en la presente investigación se centra en el aspecto jurídico más que a su visión farmacológica.

2.2.2. Estudios de Bioequivalencia.

2.2.2.1. Concepto

Hasta finales de los años setenta, en Estados Unidos los genéricos se habían comercializados sin las pruebas de BE lo cual trajo problemas de seguridad y eficacia con fármacos como la digoxina, fenitoína, antidepresivos tricíclicos o antidiabéticos orales. Por tal razón la FDA instituyó la necesidad de demostrar la BE entre dos formulaciones de un mismo principio o ingrediente activo, estableciéndose a comienzos de los noventa los parámetros que actualmente se siguen para determinarlo³⁸.

En este orden, la BE puede definirse como la ausencia de diferencias significativas en la velocidad y cantidad del principio activo de dos alternativas farmacéuticas que se hace disponible en el sitio de acción de la droga cuando se administra a la misma dosis, bajo condiciones similares en un estudio de diseño apropiado, o sea, tanto el fármaco de referencia como

³⁷ Laosa, Olga et al. *Estudios de bioequivalencia...*, ob., cit., p. 554.

³⁸ Laosa, Olga et al. *Estudios de bioequivalencia...*, ob., cit. p. 555

el genérico presentan similar biodisponibilidad. En efecto, dos medicamentos se consideran BE si muestran:

- la misma cantidad de principio activo
- la misma forma de dosificación
- la misma biodisponibilidad, tras su administración a la misma dosis en idénticas condiciones.

En este caso, se asume que los efectos farmacológicos de ambos medicamentos serán iguales³⁹.

La Organización Panamericana de la Salud de la OMS (OPS/OMS) señala:

Dos productos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y su biodisponibilidad –en términos de la curva concentración máxima y tiempo (C_{max} y T_{max}) y la exposición total (área bajo la curva AUC), después de su administración en la misma condición molar bajo las mismas condiciones-, es similar, a tal grado que puede esperarse que sus efectos sean esencialmente lo mismo⁴⁰.

³⁹ Preguntas y respuestas más frecuentes..., op. cit., p. 6. Otra definición de bioequivalencia es la presentada por Olga Laosa: "...la ausencia de diferencias significativas en la biodisponibilidad del ingrediente activo en el lugar de acción del fármaco"... De acuerdo con las normas de EMEA, FDA, se considera que dos formulaciones son bioequivalentes cuando la diferencia en la velocidad y la magnitud de la absorción entre ellas es inferior al 20% (diferencias medias entre formulaciones comprendidas entre 0,8 y 1,2), en términos del intervalo de confianza (IC 90%) para la proporción entre las medias de las dos formulaciones comparadas (AUC test / AUC Referencia y C_{max} test / C_{max} Referencia). Esto viene a significar que el 90% de la población está incluida dentro de los límites del intervalo, que debe ser menor de 20%. Aunque en la práctica, esta diferencia suele ser mucho menor, del orden de 5% (8) lo que equivale a la variabilidad que las agencias reguladoras aceptan, como control de calidad de fabricación, entre los diferentes lotes de fabricación de un medicamento. Este límite de aceptabilidad se decidió en base a que una diferencia de 20% en las concentraciones del fármaco activo en sangre, resultado de la variabilidad permitida en las características de composición de los lotes galénicos, de circunstancias ambientales y particulares de los pacientes, no posee relevancia desde el punto de vista clínico para la inmensa mayoría de los fármacos. Laosa, Olga et al. *Estudios de bioequivalencia...*, ob., cit. pp. 554, 556,557.

⁴⁰ Guía para la implementación de estrategias ..., ob., cit., p.5

En todo caso, la BE con la que debe contar el medicamento genérico debe ser la *terapéutica*, es decir, cuando produce efectos farmacológicos semejantes a los del innovador⁴¹. En consecuencia, un medicamento genérico podrá ser intercambiable cuando sea terapéuticamente equivalente al de referencia, permitiendo el uso alternativo de uno u otro.

2.2.2.1. Propósito

Los estudios de BE tienen como finalidad demostrar que dos medicamentos que contienen el mismo principio activo, igual concentración y vía de administración, poseen similares parámetros de BD al ser comparados estadísticamente. Esta demostración tiene una gran importancia, ya que va a permitir asumir que al ser similar tanto en calidad, eficacia y seguridad, se les puede ofrecer a los pacientes los mismos beneficios terapéuticos⁴².

2.2.2.3. Formas de demostrar la equivalencia

Según la OMS, para considerar un medicamento genérico como intercambiable, es necesario demostrar, como ya se dijo, que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia.

⁴¹ Laosa, Olga et al. *Estudios de bioequivalencia...*, ob., cit. pp. 555. Sobre la necesidad de demostrar la equivalencia terapéutica vale la siguiente cita que nos da una visión de lo que sucede en América latina: "...El registro, esto es la autorización de comercialización, de los productos farmacéuticos medicinales en el continente americano es heterogéneo. El registro de los productos innovadores y el de los no innovadores no son idénticos. Además, los productos no innovadores incluyen tanto los productos genéricos como los denominados productos "similares". En la mayoría de los países de la Región de las Américas, principalmente Latinoamérica, la declaración de intercambiabilidad no está indisolublemente ligada a la demostración de equivalencia terapéutica. Más de diez países exigen la demostración de equivalencia terapéutica a productos multifuente, ya sea para registro y/o comercialización; sin embargo, no siempre son declarados intercambiables una vez satisfecha la exigencia. ...". Ver Documento Técnico N° 8 de la Red PARF. *Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia...*, op., cit., p.11.

⁴² INHRR [Página web en línea] Disponible en: http://www.inhrr.gob.ve/bio_ef.php# [consultado el 20 septiembre de 2014]. Por otra parte, según explica LAOSA Olga "...definir a un medicamento como bioequivalente frente a otro es una cuestión de innegable relevancia desde el punto de vista de la salud pública. Por esta razón, los requisitos de la definición de bioequivalencia y las condiciones en que debe demostrarse... están sujetos a normas de procedimiento bastante homogéneas tanto en el ámbito geográfico de la Unión Europea (European Medicine Agency - EMEA) como en los Estados Unidos (FDA) (3,6,7)...". *Estudios de bioequivalencia...*, ob., cit., p.556

Los métodos que la organización ha considerado apropiados para determinar dicha equivalencia son:

- Los estudios farmacocinéticos comparativos en humanos, donde el ingrediente activo farmacéutico y/o su(s) metabolito(s) se miden como una función del tiempo en un líquido biológico accesible como la sangre, el plasma, el suero o la orina, para obtener medidas farmacocinéticas, como AUC y C_{máx} que son reflejos de la exposición sistémica.
- Los estudios farmacodinámicos comparativos en los seres humanos,
- Los ensayos clínicos comparativos y,
- Las pruebas *in vitro* comparativas⁴³.

Ahora bien, la explicación y aplicabilidad de estas cuatro modalidades no serán aquí examinadas pues, como se dijo, la presente investigación está referida fundamentalmente al aspecto normativo y jurídico de las pruebas de la BE, sin embargo, es interesante indicar que, según el documento *Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia para los Productos Farmacéuticos* de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), basado en los trabajos de la OMS⁴⁴, las mediciones farmacocinéticas y métodos *in vitro* serían los métodos

⁴³ Así se establece en el Documento Técnico N° 8 de la Red PARF. *Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia...*, op., cit., p.10

⁴⁴ Según se explica allí, pp. 6 y 7: "...el GT/BE decidió respaldar los documentos de la OMS proponiendo la adopción para las Américas del documento '*Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*' y orientar la propuesta regional de la Red PARF a las estrategias de implementación de los estudios de BE en la Región...". Ver en WHO. WHO Expert Committee on Specifications' for Pharmaceutical Preparations. Fortieth Report. Annex 7: Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Geneva: WHO; 2006: pp. 347-390. 2006. Technical Report Series 937. También puede examinarse proyectos de revisión (2004-2005) en *Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Draft*

más usados para determinar la equivalencia de productos farmacéuticos administrados por vía oral para la exposición sistémica⁴⁵. En Estados Unidos y en Europa la forma clásica es la llamada BE (equivalencia *in vivo*) basada en la comparación de la BD *in vivo* usando parámetros farmacocinéticos⁴⁶.

En Venezuela, según el INHRR, son estudios apropiados los que se practican en humanos (ensayos farmacocinéticos, farmacodinámicos o clínicos) y/o los ensayos *in vitro*⁴⁷.

2.2.2.4. Criterios para la realización de los estudios de BE según la OPS/OMS

El referido documento “*Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia...*” tomó como base los Anexos 7 y 8 de la OMS⁴⁸ según los cuales, la implementación de las pruebas de BE se fundamentan básicamente en dos criterios: el *Riesgo Sanitario* de los productos y el *Sistema de Clasificación Biofarmaceutica* (SCB).

Así, el documento explica que por distintas razones (operativas y/o administrativas) los países no siempre pueden aplicar plenamente los estudios de equivalencia (*in vivo*) **a todos los productos que lo requieren**, lo cual obliga a tener que seleccionar racionalmente los principios activos que

revisión [Página web en línea] Disponible en: http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS04_093Rev4_final.pdf El citado documento (en idioma inglés) es el Anexo 7 del Informe 40 del Comité de Expertos en Especificaciones para la Preparaciones Farmacéuticas de la OMS denominado en español “*Productos farmacéuticos de fuentes múltiples*” (genéricos): *Guía de los requerimientos de registro para establecer intercambiabilidad*”.

⁴⁵ op., cit., p.10.

⁴⁶ Laosa, Olga et al. *Estudios de bioequivalencia...*, ob., cit., p. 554.

⁴⁷ [Página web en línea] Disponible en: http://www.inhrr.gob.ve/bio_ef.php# [consultado el 20 septiembre de 2014].

⁴⁸ En el anexo 7 se plantea cuándo es necesario un estudio de BE, cuándo se requiere que el estudio sea *in vivo*, y bajo qué condiciones se admiten los estudios *in vitro*. El anexo 8, por su parte, presenta una lista de medicamentos esenciales de la OMS clasificándolos según el SCB, con observaciones sobre posibilidad de una bioexención para las pruebas *in vivo* y la aceptación de la realización de pruebas de BE *in vitro*. *Guía para la implementación de estrategias...*, ob., cit., p. 53.

deban someterse a dichos estudios. Esta selección es una decisión de salud pública que se fundamenta en la relación *beneficio/riesgo* del producto. Es pues en ese contexto donde se inserta la noción de Riesgo Sanitario, esto es, aquellos principios activos que requieren forzosamente de estas pruebas de BE a fin de prevenir problemas de salud pública.

Para ello se definen distintas categorías de Riesgo Sanitario en atención a los efectos adversos para la salud que pueden derivar de un fármaco que se encuentra fuera (por abajo o por arriba) de la ventana terapéutica. Sobre la base de dicho concepto se consideraron tres niveles de riesgo:

- *Alto*: probabilidad de aparición de complicaciones de 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),
- *Intermedio*: probabilidad de aparición de complicaciones de enfermedad no amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas, no necesariamente graves y,
- *Bajo*: probabilidad de aparición de una complicación menor de una enfermedad y/o de reacciones adversas leves⁴⁹.

Como Venezuela es uno de los países de América latina que no practica estudios de BE **a todos los medicamentos genéricos**, es por lo

⁴⁹ Para un examen más detallado de este aspecto consultar el citado Documento Técnico N° 8 de la Red PARF. *Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia...*, op., cit., pp.12, 13.

que el INHRR, aplicando el citado criterio de RS, requiere exámenes de equivalencia *in vivo* (estudios de BE farmacocinética, estudios comparativos farmacodinámicos o clínicos) a ciertos medicamentos y formas farmacéuticas cuando hay riesgo potencial de que posibles diferencias en la BD puedan ocasionar una inequivalencia terapéutica. En consonancia, señala una serie de medicamentos en los que es necesaria la demostración de la BE⁵⁰. También publica un listado de principios activos (actualizados a julio de 2014) que deben demostrar BE para obtener RS⁵¹.

Por su parte, el SCB⁵² y la bioexención constituye una herramienta complementaria que permite la estimación de la equivalencia terapéutica por el método *in vitro* en una gran cantidad de productos multifuente. La importancia del establecimiento de este sistema radica en que desarrolla ensayos obviando los estudios en voluntarios humanos sanos⁵³, por ello el SCB no es una exención para establecer BE, sino una exención para conducir estudios de BE *in vivo*.

⁵⁰ Ver *Medicamentos que deben demostrar Bioequivalencia*. [Página web en línea] Disponible en http://www.inhrr.gob.ve/bio_ef.php# [consultado el 9 octubre de 2014].

⁵¹ http://www.inhrr.gob.ve/pdf/rc_pdf/pdf_ef/Principios_Activos_Requieren_Estudios_BE_Actualizado_Julio2014.pdf. [consultado el 20 septiembre de 2014].

⁵² Mandato del Consejo Directivo de la OPS, Resolución CD45/R7 de 2004 "Acceso a los Medicamentos" . *Guía para la implementación de estrategias...*, ob., cit., p., 10. También el Boletín de DIGEMIN, año 1. Edición 2. abril 2006 (CENADIM) *Bioequivalencia: Sistema de clasificación biofarmacéutica*. [Página web en línea] Disponible en http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Cenadim/B11_2006_02.pdf [consultado el 9 octubre de 2014].

⁵³ *Guía para la implementación de estrategias...*, ob., cit., p., 53. Para otras consultas sobre el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica examinar: OPS/OMS. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Criterios científicos para los ensayos de Bioequivalencia (in vivo e in vitro), las Bioexenciones y las Estrategias para su implementación. Documento borrador. IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. República Dominicana. (2005). [Documento en línea] Disponible: http://www.cavedro.org/wp/wp-content/uploads/2010/11/Bioequivalencia_Biodisponibilidad-.pdf [consultado el 9 octubre de 2014]. Igualmente, valen los comentarios contenidos en el Documento Técnico N° 8 de la Red PARF. *Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia...*, op., cit., pp. 9, 11 y 12.

2.2.2.5. Criterios para la selección de los productos de referencia o de comparación

Por ser este un tema técnico nos limitamos a citar algunos documentos de organismos que lo desarrollan. A nivel internacional, el documento de la Red PARF “*Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia...*” donde se analizan los criterios a considerar para la selección del producto de referencia o de comparación⁵⁴. En el ámbito nacional el INHRR que en su página web no solo se indica el procedimiento para dicha selección⁵⁵ sino que además publica un listado de estos productos⁵⁶.

2.2.3. Marco normativo de los estudios de Bioequivalencia

2.2.3.1. Normas internacionales

La **OMS** constituye el ente más representativo en el tema de salud a nivel mundial. Un indicativo de esta afirmación lo constituye el número de países (192) que la conforman.

Dentro de los múltiples tópicos de salud analizados en esta organización se encuentra el de los medicamentos genéricos y, por vía de consecuencia, los estudios de BE, tema que intenta esclarecer y unificar proponiendo discusiones en los países miembros a través de distintos trabajos.

⁵⁴ Documento Técnico N° 8, op., cit., pp.22 al 25.

⁵⁵ El referido procedimiento tiene como objetivo fundamental elegir el producto de referencia lo cual tiene una gran importancia ya que frente a él, los productos genéricos, deben demostrar su equivalencia terapéutica mediante estudios apropiados. Para examinar dicho trámite ver en INHRR [Página web en línea] Disponible en http://www.inhrr.gob.ve/bio_ef.php# [consultado el 20 septiembre de 2014].

⁵⁶ INHRR [Página web en línea] Disponible en http://www.inhrr.gob.ve/bio_ef.php# [consultado el 20 septiembre de 2014].

El primer documento elaborado fue el *Anexo 9* del Informe de la 34^a Reunión del Comité de expertos en especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas de 1996 relacionado con los ensayos de BD y BE para los medicamentos competidores que denomino "*Productos Farmacéuticos de Fuentes Múltiples*" donde se recomendó el desarrollo de pruebas de BE *in vivo* para un considerable número de productos siendo por el contrario las pruebas *in vitro* bastante limitadas para ese entonces.

Las investigaciones sobre los aspectos fisicoquímicos involucrados en el proceso de absorción del principio activo sentaron las bases para el establecimiento del SCB demostrando la posibilidad de desarrollar ensayos *in vitro* que obviarán los estudios en voluntarios humanos sanos, dando origen a los términos de BD *in vivo* e *in vitro*.

Con fundamento en tales investigaciones la OMS desarrolló dos nuevos documentos. *El Anexo 7* del Informe 40 del Comité de Expertos en Especificaciones para la Preparaciones Farmacéuticas denominado "*Productos farmacéuticos de fuentes múltiples*" (*genéricos*): *Guía de los requerimientos de registro para establecer intercambiabilidad*" donde se plantea cuándo es necesario un estudio de BE, cuándo se requiere que el estudio sea *in vivo* y bajo qué condiciones se admiten los estudios *in vitro*. Por su parte el *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 posibilidad de una bioexención para

las pruebas *in vivo* y la aceptación de la realización de pruebas de BE *in vitro*⁵⁷.

Con base en los citados trabajos así como en otros⁵⁸ y a los fines de establecer estándares internacionales respecto a la calidad del medicamento genérico la OMS desarrolla guías de consulta sobre BE que se actualizan en atención a los avances de la ciencia farmacéutica y la industria tecnológica. Sobre la actividad desplegada por esta organización, Maritza Dorila Placencia Medina señala: “...La OMS ha establecido pautas en relación a la evaluación de medicamentos genéricos en cuanto a calidad, materia prima, etiquetado, datos toxicológicos y farmacológicos e intercambiabilidad, siendo requisito el estudio de bioequivalencia (5)...”⁵⁹

En la región la **OPS/OMS** constituyó la Red PARF⁶⁰ donde el equipo de trabajo encargado del tema de BE/BD elaboró en el 2008 el documento ampliamente citado aquí “*Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia...*” orientado a definir los requerimientos de los estudios de BE, el cual tomó como base los citados Anexos 7 y 8 de la OMS.

En él se recomienda la implementación gradual de las BE, priorizando los estudios *in vivo* según el riesgo sanitario de los productos,

⁵⁷ *Guía para la implementación de estrategias...*, ob., cit., pp.,52 y 53

⁵⁸ Proposal to waive *in vivo* bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 40th Report. Annex 8. WHO Technical Report Series 937, 2006: 391-437; Additional Guidance for organization performing *in vivo* bioequivalence studies. WHO Expert Committee, on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 40th Report. Annex 9. WHO Technical Report Series 937, 2006:439-461; Revision/update of the Guidance on the selection of Comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable Multisource (Generic) products. Working document, QAS/05.143/Rev.1 RESTRICTED, 2005; Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 36th Report. Annex 11. WHO Technical Report Series 902, 2002:161-180. Información bibliográfica documental tomada de Documento Técnico N° 8 de la Red PARF. *Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia...*, op., cit., pp. 9

⁵⁹ *La Bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos...*, ob., cit., p 1.

⁶⁰ Para conocer sobre los antecedentes de esta organización cuyos inicios se remontan al año 1999 se remite a Documento Técnico N° 8 de la Red PARF. *Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia...*, op., cit., pp. 5-7

complementándose con las bioejecuciones con base en el SCB que presenta el documento de la OMS. También en el documento se presenta un diagrama de flujo que integra tanto los conceptos anteriores como las exigencias de cumplimiento de BPM y la validez y confiabilidad de los productos de referencia⁶¹.

Más recientemente, en el 2011 la OPS/OMS dictó la *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 Medicamentos*. El documento trata, en el capítulo IV los factores determinantes de la calidad de los medicamentos, la BE y los aspectos regulatorios asociados.

Otra organización que analiza el tema es la FDA⁶² de EE UU que, cabe destacar, fue la primera administración sanitaria en dicho país en regular y obligar la realización de estudios de BE⁶³.

En Europa se encuentra la EMA, organismo descentralizado de la UE que tiene su sede en Londres. Su principal responsabilidad es la protección y promoción de la salud pública y animal, mediante la evaluación y supervisión de los medicamentos de uso humano y veterinario.

La EMA es responsable de la evaluación científica de las solicitudes europeas de autorización de comercialización de medicamentos (procedimiento centralizado)⁶⁴. Desde 1998 ha actualizado sus guías

⁶¹ *Guía para la implementación de estrategias...*, ob., cit., pp.,52 y 53

⁶² [Documento en línea] Disponible: <http://www.fda.gov/> [consultado el 6 octubre de 2014]

⁶³ [Página web en línea] Disponible en <http://es.wikipedia.org/wiki/Bioequivalencia> [consultado el 6 octubre de 2014]

⁶⁴ La EMA fue creada en enero de 1995. [Documento en línea] Disponible: http://europa.eu/about-eu/agencies/regulatory_agencies_bodies/policy_agencies/ema/index_es.htm [consultado el 6 octubre de 2014]

estableciendo al estudio de BE como el patrón de oro, principalmente en los medicamentos de estrecho margen terapéutico⁶⁵.

2.2.3.2. Normativa nacional

Limitados al entorno nacional se podría afirmar que 1997 fue el año en el cual se comenzó a regular los estudios de BE en Venezuela. Efectivamente, en enero de ese año se realizó en Caracas una reunión para analizar los requerimientos de la región en materia de medicamentos genéricos. En dicha oportunidad se hicieron varias recomendaciones siendo una la necesidad de la implementación gradual de los estudios de BE para garantizar la intercambiabilidad de los productos farmacéuticos⁶⁶.

En sintonía con las referidas recomendaciones Venezuela dictó las NJRPF en 1998⁶⁷.

Estas normas son una publicación del INHRR⁶⁸ y constituyen un manual de directrices técnicas en cuanto al proceso de RS de productos farmacéuticos, cuyo último capítulo, el XIV, está referido exclusivamente a los estudios de BE⁶⁹.

⁶⁵ Maritza Dorila Placencia Medina, *La Bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos...*, ob., cit., p1.

⁶⁶ OPS/OMS. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. *Criterios científicos para los ensayos...*op., cit, p.,6.

⁶⁷ Luis Moreno Exebio afirma que Venezuela para el año 1998 solo contaba con proyectos de Ley/estudios. Aspectos Éticos de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos Contenidos en las Legislaciones de América Latina. 2004, p. 250. [Documento en línea] Disponible: <http://www.scielo.cl/pdf/abioeth/v10n2/art12.pdf> También Maritza Dorila Placencia Medina hace un comentario similar. *La Bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos...* ob., cit., p 2.

⁶⁸ Dichas normas fueron tituladas como "Medicamentos Usuales - Edición Especial" y el subtítulo "Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos 5ta Revisión Julio 1998 y Sistema de Registro Nacional de Productos Farmacéuticos".

⁶⁹ [Página web en línea] Disponible en <http://www.camesip.org/documentos/biodisponibilidad.pdf> [consultado el 20 septiembre 2014]

Muchos de los temas allí contenidos se han ido actualizados por vía de boletines, circulares o notificaciones oficiales o a través de normativas especiales⁷⁰ tal como ha sucedido con los estudios de BE.

Ocho años más tarde, en el 2000, se dicta la LM⁷¹ que ordena crear un listado de medicamentos bioequivalentes cuya condición (de BE) sería demostrada “según las normas establecidas”⁷². Si bien el legislador no precisa cuáles serían esas normas lo cierto es que en el año 2006 se publicó en Gaceta Oficial las NVBDBE⁷³ que constituyen una actualización de las normas de 1998 y además responden a las expectativas de la OMS en cuanto a que los Estados dicten su propia normativa dada la trascendencia que han adquirido los medicamentos genéricos en países del tercer mundo.

Si comparamos el texto de ambas normas (las de 1998 y las de 2006) se aprecia que sus contenidos, en cuanto al tema central, son iguales. La única diferencia significativa es en cuanto a su naturaleza. Mientras que las de 1998 constituyen un documento técnico elaborado por un cuerpo colegiado asesor del Ministerio de Sanidad denominado Junta Revisora de Productos Farmacéuticos (JRPF), las de 2006 fueron recogidas en una

⁷⁰ [Página web en línea] Disponible en <http://www.veneregulatorios.com/menuregistroef/44-infobasica/69-normasjrpf?format=pdf> [consultado el 11 octubre 2014]

⁷¹ publicada en Gaceta Oficial N° 37.006 de fecha 3 de agosto de 2000 ver en http://www.minvih.gob.ve/faami/phocadownloadpap/Leyes-faami/ley_medicamento.pdf revisada el 11 10 14

⁷² Art. 42 LM: “El Formulario Terapéutico Nacional, además, **deberá contener una lista de medicamentos bioequivalentes**, enumerados a partir de sus denominaciones genéricas, con indicación de las formas farmacéuticas, los nombres utilizados en su rotulación, sean estos de marca o no, y que, de acuerdo con todos los análisis realizados por el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel o por cualquiera otra institución pública o privada, nacional o extranjera y acreditada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social, sean de igual acción o eficacia terapéutica o susceptibles de ser usados indistintamente, pudiéndose postular como bioequivalentes o de igual eficacia terapéutica **cuando lo hayan demostrado según las normas establecidas**, disponiéndose de un lapso no menor de tres (3) años para crear la infraestructura y su funcionamiento”.

⁷³ Estas Norma fueron dictadas por Resolución N° 212 del Ministerio de Salud de 10 agosto de 2006, Gaceta Oficial No 38.499 del 14 de agosto de 2006. [Página web en línea] Disponible en file:///D:/DOCS/Downloads/norma_venezolana_de_biodisponibilidad_y_bioequivalencia_de_productos_farmaceuticos.pdf [consultado el 11 marzo 2014]

Resolución Ministerial publicadas en Gaceta Oficial, por lo que su cumplimiento es de obligatoria observancia.

Establecido lo anterior, se menciona a continuación la estructura de las vigentes NVDBE de 2006:

1. *Requisitos de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.*
2. *Criterios que permiten obviar la presentación de evidencias de biodisponibilidad/bioequivalencia in vivo.*
3. *Indicadores de problemas existentes o potenciales de bioequivalencia*
 - a) *Existencia de ciertas evidencias debidamente sustentadas.*
 - b) *Algunas características físico- químicas del principio activo*
 - c) *Algunas características farmacocinéticas del principio activo*
 - d) *Algunas características de la forma farmacéutica.*
4. *Bases para la demostración de biodisponibilidad/bioequivalencia in vivo.*
 - a) *Biodisponibilidad.*
 - b) *Bioequivalencia*
 - c) *Utilización de técnicas estadísticas apropiadas para detectar diferencias en los parámetros farmacocinéticos.*
5. *Tipos de evidencias aceptables para demostrar biodisponibilidad/bioequivalencia.*
 - a) *Estudios farmacocinéticos en humanos:*
 - b) *Estudios farmacodinámicos en humanos*
 - c) *Estudios Clínicos de Eficacia y Seguridad*
 - d) *Estudios de Disolución in vitro:*
6. *Información oficial de acceso público: El Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" actualizará un documento de acceso*

público de productos farmacéuticos aprobados (nombre comercial y genérico, casa manufacturadora y/o representante, presentaciones, formas farmacéuticas, concentraciones, indicaciones y dosis) que en base a la evidencia presentada, son considerados bioequivalentes al producto de referencia. Este documento será publicado y difundido a través de las páginas Web y medios oficiales establecidos para tal fin.

7. *Productos aprobados con anterioridad a la entrada en vigencia de las presentes Normas.*

Disposiciones Transitorias.

Como quiera que estas normas constituyen un instrumento normativo de obligatorio cumplimiento se requiere de mecanismos para lograr su acatamiento lo cual es el tema que se analiza en el siguiente numeral.

2.2.4. Mecanismos de control establecidos por las autoridades sanitarias venezolanas para garantizar el cumplimiento de los estudios de Bioequivalencia

La Salud está consagrada en la Constitución Nacional⁷⁴ como un derecho social fundamental y es obligación del Estado garantizarla como parte del derecho a la vida, debiendo desarrollar políticas que eleven la calidad de vida de los ciudadanos (art. 83). Así mismo, está obligado a crear un sistema público de salud que priorice la promoción de la salud y la prevención de enfermedades (art. 84).

Una herramienta fundamental para el logro de estos fines lo constituyen los medicamentos y en particular los medicamentos genéricos.

⁷⁴ Constitución de la República Bolivariana de Venezuela. (Gaceta Oficial N° 36.860). (Diciembre 30, 1999). [Transcripción en línea]. Disponible: <http://www.cgr.gob.ve/contenido.php?Cod=048> [consultado el 11 marzo 2014].

El Gobierno Nacional⁷⁵ ha establecido una serie de políticas y lineamientos en materia de salud⁷⁶ que competen al Ministerio del Poder Popular de la Salud (MPPS)⁷⁷ desarrollarlas. Una de estas actividades es:

...la regulación y fiscalización sanitaria de los bienes de consumo humano tales como... Medicamentos..., así como: La formulación y ejecución de las políticas sanitarias dirigidas a reducir los riesgos a la salud y vida de la población, vinculados al uso o consumo humano de productos ..., **mediante la aplicación de mecanismos y estrategias de carácter preventivo, basados en criterios científicos, normados nacional e internacionalmente...** (Negritas añadidas).

Estas competencias responden a las propuestas planteadas en la *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 medicamentos* (2011) que ordena a las agencias reguladoras de medicamentos vigilar el cumplimiento de las pruebas de BD y demás factores determinantes de la calidad mediante la creación de un sistema nacional

⁷⁵ [Documento en línea] Disponible en <http://gobiernoonlinea.gob.ve/home/archivos/PLAN-DE-LA-PATRIA-2013-2019.pdf> [consultado el 11 agosto 2014]

⁷⁶ El objetivo N° 2, numeral 2.2, entre los objetivos estratégicos y objetivos generales se plantea en el N° 2.2.10 la política en materia de salud: Asegurar la salud de la población desde la perspectiva de prevención y promoción de la calidad de vida, teniendo en cuenta los grupos sociales, vulnerables, etarios etnias, géneros, estratos y territorios sociales. Seguidamente este enunciado se desarrolla en once numerales, del 2.2.10.1 al 2.2.10.11

⁷⁷ EL MPPS está constituido por el Despacho Ministerial, tres Despachos Viceministeriales, los Institutos Autónomos, los Servicios Desconcentrados, las Fundaciones y la Sociedad Civil, las cuales, a su vez, están conformadas por sub estructuras. Para examinar el organigrama funcional se remite a la página web del MPPS Disponible en: http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_content&view=article&id=413&Itemid=694 y <http://www.mpps.gob.ve/images/stories/organigrama.png> [consultado el 11 agosto 2014]. Respecto a las competencias del Ministerio, estas se encuentran establecidas en el Decreto N° 6.732 sobre Organización y Funcionamiento de Administración Pública Nacional, publicado en Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 39.202 de fecha 17 de junio de 2009. [Página web en línea] Disponible en http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_content&view=article&id=412&Itemid=693 [consultado el 27 marzo 2014]. Ver *Memorias de 2013 del MPPS* [Página web en línea] Disponible en <http://transparencia.org.ve/wp-content/uploads/2012/10/Memoria-MPPS-2013.pdf> /// [consultado el 11 agosto 2014].

regulatorio y de una autoridad regulatoria reconocida para el aseguramiento de la calidad y seguridad⁷⁸.

En este sentido, podría afirmarse, que los mecanismos utilizados en Venezuela para el cumplimiento de las normas de BE respecto al medicamento genérico son básicamente el registro, la inspección y la vigilancia. Ello se desprende de la LM que tiene como objetivos el establecimiento de normas para la creación de sistemas de FV y el control sanitario⁷⁹.

La ejecución de estos mecanismos le corresponde al INHRR⁸⁰ a través de la Gerencia Sectorial de Registro y Control (GSRC)⁸¹, unidad que entre sus funciones tiene la de evaluar la calidad de los medicamentos mediante el RS, la *vigilancia post-comercialización*⁸² y la FV.

⁷⁸ *Guía para la implementación de estrategias...*, ob., cit., pp pp., 49 a 50.

⁷⁹ art. artículo 2.

⁸⁰ El INHRR fue creado por Decreto del Ejecutivo Nacional en fecha 17 de octubre de 1938 y publicado en Gaceta Oficial de los Estados Unidos de Venezuela N° 19.700 de fecha 18 de octubre de 1938 por el Presidente General Eleazar López Contreras. Posteriormente por Decreto N° 2104 de fecha 29 de marzo de 1977 se designa con el nombre de "Rafael Rangel". Desde su creación fue adscrito, como organismo técnico al Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (MSAS) actual MPPS. De conformidad con los artículos 56 y 57 del RLEF el INHRR tiene a su cargo la evaluación integral de todos los medicamentos introducidos a trámite para obtener RS. Particularmente, en materia de productos farmacéuticos le corresponde aprobar y autorizar su comercialización en tiempos diferentes pues debe evaluar de forma distinta las solicitudes según se trate de productos conocidos o productos nuevos. *Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"* [Documento en línea]. Disponible <http://www.veneregulatorios.com/introduccion/77-inhrr> [Consultado el 16 de febrero de 2014]. También le corresponde desarrollar programas de control sanitario. Ver INHRR [Página web en línea] Disponible http://www.inhrr.gob.ve/nuestro_instituto.php [consultado el 28 septiembre 2014].

⁸¹ Señala Barz, María Teresa et al.: "...Hoy en día, esta Gerencia es parte fundamental del Sistema Nacional de Vigilancia Sanitaria y efectúa más de ochenta mil análisis anuales, para asegurar la calidad de los productos de uso y consumo humano que se comercializan en el país. Además, lleva a cabo un proceso de automatización y simplificación de procesos, a fin de optimizar el servicio prestado, con tecnología de vanguardia...". Para conocer sobre esta unidad administrativa del INHRR creada en 1993 ver el citado trabajo *Evolución Histórica y Logros de la Gerencia Sectorial de Registro y Control del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"* publicado en *Revista del INHRR* [online]. 2008, vol.39, n.1 [consultado el 6 de octubre de 2014], pp. 17-36. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04772008000100003&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0798-0477

⁸² En Venezuela el ente responsable de certificar la bioequivalencia, efectividad y calidad de todos los medicamentos comercializados (tanto genéricos como de marca) es el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. *Medicamentos Genéricos o de Marca ¿Cuál es mejor.* [Página web en línea] Disponible <http://visionsalud.net/medicamentos-genericos-o-de-marca-cual-es-mejor/>. [consultado el 26 octubre 2014].

2.2.4.1. El Registro Sanitario de especialidades farmacéuticas. Tramite.

El RS es el procedimiento al que deben someterse los productos farmacéuticos para que se autorice su comercialización⁸³ El INHRR a través de la GSCR, en el acto del registro, evalúa toda la documentación legal, químico-farmacéutica, microbiológica, preclínica y clínica de todos los productos farmacéutico (innovador o genérico)⁸⁴ .

Los pasos para el registro de una especialidad farmacéutica son:

1. Cumplir los requisitos establecidos en el formulario *F-RCDM-023 Solicitud para el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos (F-RCDM 023)*⁸⁵, comenzando por completar el citado formulario y presentar una copia adicional para ser sellado y firmado por la Unidad de Recepción de Muestras de Medicamentos (URMM).
2. Preparar los anexos legales, químico farmacéuticos, preclínicos-clínicos según la categoría de la especialidad farmacéutica, una muestra del producto, el original del Certificado de Producto Farmacéutico y un ejemplar vacío del formulario *F-RCDM-017 Informe para la Admisión de las Solicitudes de RS de Especialidades Farmacéuticas (F-RCDM-017)*.

El patrocinante deberá revisar las NJRPF a los fines de garantizar que los recaudos suministrados, cumplen con lo establecido en dichas Normas.

3. Pagar la tarifa de RS sanitario de producto farmacéutico, según la categoría del producto.
4. Inutilizar los timbres fiscales.

⁸³ LM, art. 18, párrafo único.

⁸⁴ Veneregulatorios.com. *Guía Rápida del Proceso de Registro de Especialidades Farmacéuticas*. [Página web en línea] Disponible : <http://www.veneregulatorios.com/menuregistroef/44-infobasica/51-guiarapidasar> [consultado el 26 octubre 2014].

⁸⁵ Lo expuesto se deduce de lo establecido en la LM, arts. 18 y 19 y del art. 56 del Reglamento de la Ley del Ejercicio de la Farmacia, Gaceta Oficial Extraordinaria No. 4.582. Mayo 21, 1993. [Transcripción en línea].<http://www.camesip.org/documentos/gaceta4582.pdf> [consultado el 15 de octubre de 2014]

5. Una vez se disponga de todos los recaudos, pedir cita para la entrega de la solicitud de registro.
6. El día de la cita, en la Unidad de Recepción de Especialidades Farmacéuticas (UREF) deberá entregarse: formulario, anexos, muestra, depósito, pago de tarifa y la constancia de la solicitud de la cita.
7. En la UREF, una vez verificada la solicitud presentada, se darán instrucciones para que el patrocinante solicite la emisión de la factura por el pago efectuado.
8. Posteriormente, el patrocinante se dirigirá nuevamente a la UREF, con original y copia de la factura y allí le será entregado formulario *F-RCDM-019 Constancia de Recepción de Solicitudes de RS de Especialidades Farmacéuticas* (F-RCDM-019) sellado y firmado.
9. En un periodo de 20 días hábiles, se llevará a cabo el proceso de revisión de la solicitud mediante la aplicación del formulario el F-RCDM-017. En caso de que cumpla con todos los recaudos según la categoría del producto, la **solicitud** será admitida informándose al patrocinante mediante la entrega de la copia de F-RCDM-023 con sello, firma y fecha de la respectiva admisión en la hoja SR7.
10. Si la **solicitud** no es admitida, le será notificado al patrocinante vía correo electrónico y deberá ser retirada, en un plazo no mayor de diez días hábiles en la UREF. En caso de no sea retirada en el tiempo establecido, será cancelada y el expediente eliminado.
11. Solventadas las no conformidades que motivaron su rechazo, manteniendo inalterable el resto de la información, la solicitud podrá ser nuevamente presentada ante la UREF, hasta un máximo de dos reingresos, en el lapso del periodo de vigencia del depósito, para lo cual deberá solicitar una cita específica para reingreso.

De requerir un tercer reingreso, se considerará como una nueva solicitud, por lo que se deberá llenar un nuevo F-RCDM-023, pagar la tarifa correspondiente y anexar además, el formulario de solicitud de RS anterior y los informes que motivaron la devolución.

Cabe advertir que la admisión de la **solicitud** de RS no implica la aprobación de la misma.

12. **Solicitud de información adicional.** Una vez admitida la solicitud, esta es distribuida a los *Departamentos responsables de evaluar la calidad, seguridad y eficacia del producto así como el balance*

beneficio-riesgo de la utilización del medicamento. Estos Departamentos de considerarlo necesario podrán solicitar información adicional para completar dicho proceso⁸⁶. En este supuesto, la Unidad respectiva hará el requerimiento al patrocinante mediante oficio. El proceso de evaluación se detendrá hasta tanto se reciban dichos recaudos, momento en el cual se inicia nuevamente el periodo de evaluación. De incumplirse el envío de la información requerida, la solicitud será desincorporada⁸⁷ del Sistema Nacional de Registro Sanitario de Medicamentos.

13. Resultados de la evaluación integral del producto. El examen integral⁸⁸ corresponde a las unidades técnicas respectivas⁸⁹.

En caso de ser *satisfactorio el dictamen*, se procede a la emisión del oficio de RS así como de las Condiciones de Comercialización autorizadas para la especialidad farmacéutica registrada⁹⁰.

El número de RS para las especialidades farmacéuticas está conformado por las siglas EF, que identifican al tipo de medicamento, seguido de un número correlativo y los últimos dos dígitos del año en que se otorga el RS. Ejemplo: EF. 32.390/11. El Titular del RS del producto aprobado, es la Casa de Representación en el país⁹¹.

Cuando la conclusión de la evaluación de la especialidad farmacéutica *resulte no conforme* se procederá al rechazo de la solicitud de RS, indicando las razones que condujeron a este dictamen⁹². En este supuesto, el patrocinante dispondrá de 15 días hábiles a partir de la fecha en que reciba la notificación respectiva para solicitar la reconsideración de las condiciones de comercialización otorgadas o el rechazo de una solicitud de RS. Ello se hace mediante oficio dirigido a la GSRC con los soportes que avalen la dicha reconsideración. Se

⁸⁶ INHRR [Página web en línea] Disponible en http://www.inhrr.gob.ve/registro_sanitario_ef.php# [consultado el 11 agosto 2014]

⁸⁷ Para la evaluación de una solicitud desincorporada se deberá reiniciar todo el proceso de solicitud de RS descrito. INHRR [Página web en línea] Disponible en http://www.inhrr.gob.ve/registro_sanitario_ef.php# [consultado el 11 agosto 2014]

⁸⁸ Evaluación de la calidad, seguridad y eficacia del medicamento así como del balance beneficio-riesgo de su utilización.

⁸⁹ Los productos nuevos se evalúan adicionalmente por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos.

⁹⁰ INHRR [Página web en línea] Disponible en http://www.inhrr.gob.ve/registro_sanitario_ef.php#

⁹¹ INHRR [Página web en línea] Disponible en http://www.inhrr.gob.ve/registro_sanitario_ef.php#

⁹² El citado tramite fue tomado de la página del INHRR [Página web en línea] Disponible en http://www.inhrr.gob.ve/registro_sanitario_ef.php#

advierte que no se aceptará la presentación de recaudos de calidad, seguridad y eficacia, no consignados en la solicitud evaluada⁹³.

Del tramite transcrito se infiere que efectivamente el RS constituye un mecanismo de control ya que la documentación de equivalencia requerida es examinada por las unidades técnicas respectivas las cuales están integradas por personal profesional calificado (científicos, médicos, farmacéutas, biólogos, químicos) quienes deciden si aquel dossier de recaudos cumple los estándares de calidad, seguridad y eficacia establecidos en la normativa legal sobre BE para autorizar el consumo de un producto genérico. En consecuencia, el RS supone un filtro que ofrece garantías en esta materia.

2.2.4.1.1 Documentación de equivalencia necesaria para autorizar el registro de medicamentos genéricos en Venezuela

De conformidad con las NVBDBE son cuatro los tipos de evidencias que pueden exigir las autoridades sanitarias venezolanas para demostrar la BE y en consecuencia autorizar el RS de medicamentos genéricos:

1. *Estudios farmacocinéticos en humanos*, aquéllos en los que se determina la concentración del principio activo y/o metabolito activo (si aplica) en sangre total, suero o plasma en función del tiempo, y se calculan parámetros tales como área bajo la curva (ABC), concentración máxima (C_{máx}) y tiempo máximo para alcanzar la concentración máxima (T_{máx}) entre otros, con la finalidad de demostrar la relación entre los niveles sanguíneos y la vía de administración, la dosis y la forma farmacéutica administrada.

Estos estudios también podrán efectuarse en otros fluidos biológicos aceptables, siempre que éstos sean reflejo fiel y demostrable del comportamiento del principio activo (y/o su metabolito activo, si aplica) en la circulación sistémica. Estos estudios son particularmente

⁹³ INHRR [Página web en línea] Disponible en http://www.inhrr.gob.ve/registro_sanitario_ef.php#

aplicables a las formas farmacéuticas con principio(s) activo(s) administrados para ejercer un efecto sistémico.

2. *Estudios farmacodinámicos en humanos*: Aquéllos en los que, en seres humanos, se determina un efecto farmacológico específico (sea o no una actividad terapéutica del producto) que tiene estrecha relación con la dosis administrada.

Objetivos: Sustituir a los ensayos farmacocinéticos de BE cuando se pueda obtener una estimación adecuada de la curva dosis-respuesta con el producto en evaluación y para ello debe existir un efecto farmacodinámico que pueda ser utilizado como indicador del comportamiento cinético del principio activo y cumplir con condiciones, características y principios éticos que permitan la realización del estudio.

Estos estudios tienen especial aplicación cuando no se pueda determinar adecuadamente la concentración sanguínea del o de los principios activos y/o su metabolitos, o cuando la concentración del o de los principios activos tiene escasa correlación con el efecto obtenido de eficacia y/o seguridad.

3. *Estudios Clínicos de eficacia y seguridad*: Son aquéllos en los que, utilizando pacientes, se determina el o los efectos clínico terapéuticos de eficacia y de seguridad de un producto farmacéutico.

Objetivos: Permitir la comparación de eficacia y seguridad del producto en evaluación contra el de referencia, en aquellos casos en los que no existe correlación entre la farmacocinética del principio activo y su efecto terapéutico. Estos estudios pueden sustituir a los ensayos farmacocinéticos y farmacodinámicos de bioequivalencia cuando el efecto del principio activo sólo pueda ser determinado por un punto final terapéutico y de seguridad, el cual no es aplicable para un ensayo farmacodinámico y cumplan con las condiciones, características y principios éticos que permitan la realización del estudio.

4. *Estudios de Disolución in vitro*: Aquellos ensayos que permiten determinar *in vitro* la cantidad y velocidad de principio activo que se solubiliza a partir de una forma farmacéutica.

Objetivos: Los estudios de disolución *in vitro*, se utilizarán para determinar BE demostrando la similitud de las cinéticas de disolución de un producto contra el producto de referencia. Debido a las limitaciones asociadas a su uso como única fuente de documentación

de BE, su aplicación para este propósito deberá limitarse a principios activos en suspensión y formas farmacéuticas sólidas orales de liberación convencional con alta permeabilidad, cuyo único factor limitante del comportamiento farmacocinético sea su disolución y que no posean alguno de los indicadores señalados en los puntos 3.a y 3.c de la Norma⁹⁴.

2.2.4.2. Vigilancia post-comercialización

A la División de Control de Medicamentos y Cosméticos (DCMC), unidad adscrita a la GSRC le concierne realizar anualmente un control programado de los productos comercializados en el país. El mismo se efectúa según los criterios establecidos en el procedimiento concerniente y consiste en la captación de las muestras respectivas. Para ello, el representante del producto debe pagar una tarifa de vigilancia post-comercialización⁹⁵.

En el caso de los medicamentos se trata del *control del primer lote de comercialización* que tiene lugar una vez otorgado el RS a una especialidad farmacéutica. En este supuesto, el representante del producto en el país⁹⁶ deberá notificar al INHRR el inicio de la comercialización, solicitar la captación de muestras del primer lote y pagar -como se dijo- la tarifa respectiva.

El incumplimiento en la notificación de inicio de comercialización o la no comercialización del producto en el tiempo establecido en la normativa vigente, conlleva la cancelación del RS respectivo.

⁹⁴ Preguntas y respuestas más frecuentes...ob. cit., pp. 5 y 6. Ver en extenso en *Normas Venezolanas...*, op. cit., pp., 5 a 11. En similar sentido, la OPS establece que los estudios de BE a consignar básicamente son los farmacocinéticos, los farmacodinámicos, los clínicos o in vitro. *Guía para la implementación de estrategias...*, ob., cit., p. 6.

⁹⁵ INHRR [Página web en línea] Disponible en http://www.inhrr.gob.ve/control_programado_ef.php

⁹⁶ O sea, el titular del RS

2.2.4.3. La Farmacovigilancia

La FV es la ciencia que recoge, vigila, investiga, evalúa y difunde información sobre efectos adversos⁹⁷ de los medicamentos una vez que se encuentran a la venta. Su objetivo fundamental es identificar nuevos riesgos asociados con algunos medicamentos y prevenir el posible daño que pueda ser causado a los pacientes.

Compete al Centro Nacional de Farmacovigilancia, (CENAVIF)⁹⁸, también adscrito a la DCMC de la GSCR del INHRR, detectar, recolectar, evaluar e informar oportuna y verazmente las reacciones adversas relacionadas con el uso de los medicamentos (art.31LM) a fin de que se puedan tomar decisiones que permitan mantener un *balance positivo y aceptable en la relación beneficio/riesgo de los medicamentos comercializados en el país*, permitiendo en casos de gravedad excepcional, suspender su venta.

Las personas obligadas por ley a participan en los programas de FV son:

1. Los médicos, odontólogos, farmacéuticos, enfermeras, así como cualquier otro profesional de la salud, detectando y reportando los posibles efectos adversos (art 32 LM) y,
2. La Industria Farmacéutica, que debe promover y apoyar la implementación de todas las actividades implícitas en la FV (art 32 LM)

El informe espontáneo es pues el sistema principal de FV confiando en los profesionales de la salud, para identificar e informar cualquier sospecha

⁹⁷ Las reacciones adversas son una reacción de un paciente a un medicamento, que resulta dañina e imprevista y que normalmente ocurre a dosis usadas para la profilaxis, diagnóstico o terapia de alguna enfermedad.

⁹⁸ Creado en 1982 y adscrito a la estructura funcional de la GSRC del INHRR en 2008. Barz, María Teresa et al. "Evolución Histórica y Logros de la Gerencia Sectorial..." op., cit., pp.19, 21

de reacción adversa a medicamentos, debiendo ser enviado voluntariamente al CENAVIF⁹⁹.

Los pasos para realizar un reporte de sospechas de reacciones adversas al medicamento son suministrados por las autoridades¹⁰⁰.

2.2.4.4. Acreditación de los Centros Especializados en pruebas de BE¹⁰¹

Los estudios de BE deben llevarse a cabo en centros o unidades certificadas por el INHRR de acuerdo a lo dispuesto en las NVBDBE¹⁰².

Según la normativa pueden realizar dichos estudios los denominados Centro Especializado en Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia (CEEB) y las Unidades Especiales Contratadas para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia (UECEB).

Los **CEEB** son instituciones que cuentan de la infraestructura, personal, equipos, procedimientos y demás requerimientos necesarios para que de forma segura y eficaz se diseñen, ejecuten, monitoricen, documenten, analicen y reporten ensayos de BE, cumpliendo con las Buenas Prácticas Clínicas y de Laboratorio, así como con las regulaciones oficiales que le sean aplicables.

⁹⁹ *Farmacovigilancia.* [Página web en línea] Disponible en <http://www.vivax.com.ve/farmacovigilancia/farmacovigilancia.asp> [Consultado 19 septiembre de 2014]

¹⁰⁰ *Reporte de sospechas de reacciones adversas al medicamento (RAM).*[Página web en línea] Disponible en http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:n9sxTTbf130J:www.inhrr.gob.ve/pdf/reporte_ram.pdf+&cd=8&hl=es-419&ct=clnk&gl=ve html [Consultado 19 septiembre de 2014]

¹⁰¹ *INHRR* [Página web en línea] Disponible en http://www.inhrr.gob.ve/bio_ef.php#

¹⁰² Señalan las NVBDBE en el punto 5c54: La Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, oída la opinión del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", elaborará el manual o guía de funcionamiento y certificación oficial de los centros especializados para la realización de los estudios de BD/BE

En estos Centros se lleva a cabo todas las etapas de un ensayo de BE, esto es, la Etapa Clínica, la Bioanalítica y la de Análisis Estadístico. Y si además cuentan, dentro de su infraestructura, con todas las Unidades Especiales para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia (UEEB) tendrá una certificación con una vigencia de dos años.

Las UEEB son áreas específicas que constan de infraestructura, personal, equipos especializados, procedimientos y demás requerimientos para que de forma segura y eficaz se ejecuten, monitoricen, documenten, analicen y reporten todos los aspectos correspondientes a una etapa determinada de un ensayo de BE (clínica, bioanalítica y análisis estadístico), cumpliendo con las BPCL, así como con las regulaciones oficiales que le sean aplicables. Las UEEB pueden ser de tres tipos:

1. Unidades Clínicas para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia (UCEB).
2. Unidades Bioanalíticas de Medicamentos para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia (UBAMEB).
3. Unidades de Análisis Estadístico para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia (UAEB).

En las **UECEB** el patrocinador del estudio puede firmar un convenio de prestación de servicios, con el fin de planificar, organizar, coordinar y/o ejecutar, una etapa determinada de un ensayo de BE. Estas Unidades son convenidas en forma individual por el patrocinador del estudio y pueden formar parte a su vez, de un CEEB. Su certificación tendrá una vigencia de un (01) año.

Para que un Centros o Unidad pueda realizar Estudios de BD/ BE debe solicitar autorización empleando los correspondientes formularios, según el caso¹⁰³.

En Venezuela el único Centro acreditado por el INHRR hasta la fecha ha sido el Laboratorio de BE/BD del Departamento de Química Medicinal del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Fue autorizado como Unidad Bioanalítica para estudios de BE en junio de 2014¹⁰⁴.

Vale comentar que en la IV Conferencia de la RED PARF, celebrada en el año 2005, las autoridades sanitarias venezolanas contemplaron la posibilidad de realizar estudios de BE en laboratorios o centros de investigación internacionales debidamente acreditados¹⁰⁵. Nueve años más tardes, consideramos que tal alternativa continua vigente dado que a la fecha solo existe, como se dijo, un único centro autorizado en el país.

2.2.4.4.1. Inspecciones en las instalaciones donde se realizan pruebas de BE

Las inspecciones ejecutadas a las instalaciones donde se practican las pruebas de BE tiene como objetivo comprobar que esos espacios, donde se fabrica el producto farmacéutico final, cumplen las *prácticas adecuadas de*

¹⁰³ INHRR [Página web en línea] Disponible en http://www.inhrr.gob.ve/bio_ef.php

¹⁰⁴ INHRR [Página web en línea] Disponible en http://www.inhrr.gob.ve/bio_ef.php#. Por otra parte, en una publicación del IVIC se señala que *los estudios de bioequivalencia han alcanzado, en los últimos 15 años, una gran relevancia y, de hecho, Venezuela cuenta con la "Norma de Bioequivalencia y Biodisponibilidad", decretada en Gaceta Oficial N° 38.499 del 14 de agosto de 2006.* [Página web en línea] Disponible en <http://noticias.universia.edu.ve/vida-universitaria/noticia/2008/06/16/162783/ivic-pionero-estudios-certificar-genericos-venezuela.html> [Consultado 19 septiembre de 2014]

¹⁰⁵ GT/Bioequivalencia Informe y Propuesta. OPS IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica República Dominicana, 2-4 Marzo de 2005. Documento referido en tesis de Maritza Dorila Placencia Medina, *La Bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos...* op., cit., con el N° 14 en la bibliografía, del texto que está en la p. 4 de la tesis.

fabricación y que las organizaciones o centros realizan los estudios clínicos relacionados con el producto en cuestión, cumpliendo las *prácticas clínicas y de laboratorio*.

Es decir, las autoridades reguladoras realizan inspecciones en los centros donde se practican las pruebas de BE para asegurar que los datos presentados a las agencias son fiables y de alta calidad. En estos casos, la fiscalización se hace *in situ*, tanto a las pruebas de BE practicadas como a las instalaciones propiamente dichas.

Un ejemplo de lo expuesto es la iniciativa conjunta realizada por la EMA y la FDA en diciembre de 2013 con la que buscaron compartir información sobre: *a.* las inspecciones realizadas a los estudios de BE de los medicamentos genéricos y *b.* los resultados negativos de inspecciones efectuadas a las instalaciones y su potencial impacto sobre la fiabilidad de los estudios llevados a cabo en dichas instalaciones.

El proyecto se fundamentó en una iniciativa de 2009 denominado “Buenas Prácticas Clínicas” que tuvo como objetivo asegurar que “*los ensayos clínicos presentados en las solicitudes de comercialización de los medicamentos en los Estados Unidos y Europa se llevan a cabo éticamente y que los datos generados por estos ensayos son fiables*”¹⁰⁶.

2.2.4.5 Controles adicionales

Finalmente, se han considerado las actividades que se mencionan continuación, como una especie de control adicional o añadido, ya que coadyuvan de forma indirecta a la observancia de las pruebas de BE.

¹⁰⁶ *En Genérico, por tu salud, por la de todos*. Diciembre 2013. *Hacia la mejora en las inspecciones de los estudios de bioequivalencia* [Documento en línea] Disponible: <http://www.engenerico.com/hacia-la-mejora-en-las-inspecciones-de-los-estudios-de-bioequivalencia/> [consultado 25 octubre 2014]

2.2.4.5.1. Audiencias y consultas

Tanto en la solicitud como en la audiencia¹⁰⁷ misma el farmaceuta patrocinante podría en su motivación, deliberadamente o no, exponer alguna circunstancia relacionada con las pruebas de BE que pudieran alertar al ente regulador sobre alguna situación irregular en esta materia que requiera su intervención.

Situación similar se presenta con las consultas¹⁰⁸ (que puede realizar cualquier persona) relacionada con los procedimientos de evaluación de especialidades farmacéuticas.

2.2.4.5.2. Renovación del Registro Sanitario¹⁰⁹

La vigencia del RS de especialidades farmacéuticas es de siete años según lo establecido en las Normas de la JRPF.

Al menos 6 meses antes de su vencimiento, el representante del producto, a través del farmaceuta patrocinante, deberá solicitar la renovación del RS empleando el formulario correspondiente¹¹⁰ anexando los recaudos requeridos y pagando la tarifa respectiva.

Ahora bien, dicha solicitud de renovación de RS podría resultar improcedente en casos de pérdida de la vigencia terapéutica, incumplimiento de las condiciones de comercialización o problemas de calidad, seguridad o

¹⁰⁷ A través del correo electrónico audienciasdivcmvc@inhrr.gob.ve conforme lo indica el INHRR [Documento en línea] Disponible: http://www.inhrr.gob.ve/audiencia_consultas_estatus_ef.php

¹⁰⁸ A través del correo electrónico a consultasdivcmvc@inhrr.gob.ve conforme lo indica el INHRR [Documento en línea] Disponible: http://www.inhrr.gob.ve/audiencia_consultas_estatus_ef.php

¹⁰⁹ [Documento en línea] Disponible: http://www.inhrr.gob.ve/renovacion_registro_ef.php

¹¹⁰ F-RCDM-007 Solicitud para Renovación del RS de Especialidades Farmacéuticas. [Documento en línea] Disponible: http://www.inhrr.gob.ve/renovacion_registro_ef.php

eficacia del producto. En consecuencia, la cancelación del RS (sanción) constituye también una forma de controlar el incumplimiento de las normas de BE.

2.2.4.5 3. Cambios post-registro¹¹¹

Finalmente, el INHRR prevé la posibilidad de modificar el producto o las condiciones de comercialización establecidas en el RS del producto. De producirse tales situaciones éstas deben ser notificadas para su autorización a través de los formularios respectivos y la clasificación de los cambios¹¹² según su impacto sobre la calidad, seguridad y eficacia del producto¹¹³. Por lo tanto, la realización de cambios que pudieran comprometer la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento genérico registrado, sin la debida autorización conllevará también la cancelación del RS correspondiente.

2.2.5. Perspectivas sobre el cumplimiento de los estudios de BE en Venezuela

A Nivel internacional hay quienes consideran que la BE es necesaria principalmente para garantizar la intercambiabilidad de los medicamentos mientras que otros opinan que tales requerimientos son solo trabas técnicas que limitan la disponibilidad y acceso de los medicamentos¹¹⁴.

En Venezuela los medicamentos genéricos han sido una políticas de salud de los Gobiernos desde hace unos 20 años aproximadamente y la

¹¹¹ [Documento en línea] Disponible:http://www.inhrr.gob.ve/cambios_post_registro_ef.php

¹¹² Tipo IA, IB y II

¹¹³ Formularios e Instructivos "Cambios Post-registro"[Documento en línea] Disponible: http://www.inhrr.gob.ve/cambios_post_registro_ef.php

¹¹⁴ Maritza Dorila Placencia Medina, La Bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos...op., cit.,p.,2.

exigencia de los estudios de BE para garantizar su calidad, seguridad y eficacia se viene aplicando técnicamente desde 1998 cuando la JRPF dictó sus normas, por lo que tales pruebas, respetando las opiniones contrarias, tradicionalmente se han considerado necesarias por los especialistas. En consecuencia, la discusión que se ha plantea es, justamente, si los estudios de BE en los medicamentos genéricos se están cumpliendo adecuadamente en el país.

Es importante resaltar que durante la recolección de datos no se encontró ningún documento oficial que pudiera orientarnos en ese sentido, no obstante, a los fines de complementar el criterio del tema central de la presente investigación se recurrió a la búsqueda de opiniones de personas e instituciones en atención a sus méritos académicos, credibilidad y actividades profesionales.

En este orden, se formula a continuación una interrogante como base de las opiniones que de seguida se exponen: *¿Los mecanismos existentes en Venezuela para el cumplimiento de las pruebas de BE están haciéndose valer por las autoridades sanitarias a fin de garantizar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento genérico?*

El Ing. **Eduardo Manuel Dunes de Olivera**¹¹⁵ al referirse al mercado farmacéutico venezolano señaló en su tesis de grado, que éste se encuentra constituido básicamente por tres tipos de medicamentos: el original, el genérico de marca y los genéricos puros. Considera al mercado venezolano altamente competitivo en atención a que los laboratorios emplean diversas

¹¹⁵ Tesis de grado para optar al título de Ingeniero de Producción de la Universidad Simón Bolívar, denominada "Diagnóstico e implementación de la Herramienta GPS para la mejora del departamento de inteligencia del mercado". (2010).

estrategias para desarrollar y comercializar sus productos, según el tipo de medicamento que produce.

Afirma que la industria farmacéutica venezolana presenta características muy particulares que no se observan en otros países de la región latinoamericana:

El sistema de salud pública **es ineficaz**, pues millones de personas tienen acceso limitado, en el cual el Gobierno cubre la mayoría de las patologías crónicas, como el cáncer, VIH, etc., y se mantiene una tendencia hacia un sistema de compra centralizado por parte de los organismos gubernamentales (IVSS, Ministerio del Poder Popular para la Salud y Protección Social, etc.) (negrita añadidas)

El sector privado se encuentra fragmentado con una baja tendencia de consolidación

Muchos medicamentos se obtienen sin prescripción médica, incrementando la influencia de las farmacias, al momento del paciente realizar la compra.

Existen **pocas barreras regulatorias para la producción de medicamentos genéricos. No requieren estudios de Bioequivalencia y la prevalencia de una baja frecuencia de seguimiento de los procesos de control de calidad por parte de los entes reguladores, lo que se traduce en ausencia de cultura de 'Fármaco-Vigilancia'**.

El mercado es vulnerable a falsificaciones producto de la débil o inexistente protección de patentes y la falta de exclusividad de los componentes activos de las moléculas (negrita añadidas).¹¹⁶

La Fundación Reflejos de Venezuela, publicó el 12 de agosto de 2011 en su página web un trabajo de Estevan Colina, Secretario General de la Red

¹¹⁶ Diagnostico e implementación de la Herramienta GPS ..., op., cit., p.8

Venezolana de Gente Positiva (RVG+) denominado: *Venezuela 2 medicamentos antirretrovirales copia de los originales fabricados en Colombia, no certificados por la OMS/OPS* donde expone los siguientes considerandos:

1. El MPPS en el mes de mayo de 2011, realizo la compra de 2 medicamentos antirretrovirales copia de los originales a la empresa colombiana HUMAX PHARMACEUTICAL¹¹⁷. Los medicamentos son: Nombre original: Duovir (COMBIVIR), nombre genérico LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA y, Nombre original: Efavirenz Stocring, nombre genérico EFAVIRENZ, 600 mg. Tabletas, caja x 30 y frasco x 30.150+300 mg.

Que dichos medicamentos (para la fecha) ya se encontraban en todas las farmacia de antirretrovirales del país y se había comenzado su distribución a los usuarios que viven con VIH en Venezuela.

2. Que los citados fármacos fabricados por la empresa HUMAX PHARMACEUTICAL con 6 años de experiencia en fabricación de antirretrovirales, solo se han comercialización en la República de Colombia y dicho laboratorio: **no tiene la certificación de buenas prácticas de manufactura de la Organización Mundial de la Salud (OMS/OPS), no poseen los estudios clínicos de BE y BD para comparar la calidad de sus productos con el original y no están preclasificados, como medicamentos genéricos por la FDA o EMEA.**
3. Que HUMAX PHARMACEUTICAL les informó que sus productos, solo tenía estudios IN-VITRO en Perfiles Plasmático, para medir perfiles de disolución y que la materia prima que ellos utilizaba para la elaboración del mismo, la adquirían en donde mismo la compraban los laboratorios de la INDIA, vendedores de genéricos certificados por la OMS.
4. Que también la empresa les informó que dichos productos no poseía RS en Venezuela, ya que no habían cumplido con las exigencias de los organismos regulatorio de medicamentos en Venezuela y que solo le habían otorgado un permiso de importación como medicamento de servicio.

¹¹⁷ HUMAX PHARMACEUTICAL [Documento en línea] Disponible: <http://www.humax.com.co/>

5. Que una misión del MPPS le había solicitado comprar sus productos, pero que ellos jamás lo habían ofrecidos a Venezuela.
6. Que los medicamentos antirretrovirales comercializado por la empresa HUMAX PHARMACEUTICAL; **no poseen estudios clínicos avalados internacionalmente**, por lo tanto son clasificados como COPIAS del original.
7. Que el Estado venezolano ha comprado unos medicamentos para las personas que viven con VIH **sin calidad comprobada, que se está en presencia de un Estudio Clínico Fase IV post Comercialización a gran escala**, en personas que viven con VIH, sin el consentimiento expreso de las personas que lo consumen, y lo que es más grave **violando todos los protocolos éticos de seguridad y sin un protocolo de FV para medir la seguridad y eficacia de los mismo**, poniendo en riesgo la salud y la vida de las personas que viven con VIH.

Termina expresando:

Las personas que vivimos con VIH/SIDA en Venezuela exigimos tratamientos antirretrovirales a un precio accesible, pero **con Calidad, Eficacia y Seguridad**.

Por tal motivo le pedimos a las personas que viven con VIH, no consumir estos productos hasta que el Instituto Nacional de Higiene Dr. Rafael Rangel muestre la calidad de estos productos¹¹⁸ (negrita añadidas).

En el mismo orden de ideas, explicó la Dra. María Eugenia Landaeta en el X Congreso Nacional de Infectología realizado en Barquisimeto en octubre de 2012:

En Venezuela, el tratamiento antirretroviral para los pacientes con VIH es gratuito, sin embargo, desde hace poco más de un año los fármacos que proporciona el Ministerio de Salud a las regiones son genéricos. "Sabemos que ciertos

¹¹⁸ [Documento en línea]. Disponible: <http://www.fundacionreflejosdevenezuela.com/noticia/1650/VENEZUELA-2-MEDICAMENTOS-ANTIRRETROVIRALES-COPIA-D.html> [consultado el 12 septiembre de 2014]

medicamentos genéricos son de buena calidad, pero en cuanto a éstos antirretrovirales no lo sabemos, porque no están respaldados por estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia¹¹⁹.

Según los Doctores **Yaira Mathison** y **José Félix Oletta** en trabajo *Preguntas y respuestas más frecuentes sobre medicamentos genéricos y bioequivalencia* publicado en abril de 2013 en la Red de Sociedades Científicas Médicas Venezolanas¹²⁰:

1. El surgimiento de los medicamentos genéricos no ha estado asociado exclusivamente al vencimiento de las patentes ni al cumplimiento de las pruebas de BE terapéutica. Ello significa que se dispone en el mercado de medicamentos que contienen el mismo principio activo, fórmula y dosis¹²¹, pero que no han demostrado su BE (terapéutica) con el innovador (pag.7).
2. Hasta el año 2005 no existía un laboratorio oficial especializado para este tipo de ensayos. Que éste fue instalado en el IVIC, en el Laboratorio de Bioequivalencia y Biodisponibilidad del Departamento de Química Medicinal y el primer protocolo de estudio para un medicamento fue aprobado por el INHRR en abril de 2011 (pág. 9).
3. No hay información sobre cuántos estudios se han realizado desde entonces y cuantos fueron aprobados (pág. 9).
4. Existen laboratorios en la Universidad de Los Andes y en la Universidad Central de Venezuela, que están en capacidad de realizar la parte analítica de los estudios de BE (pág. 9)

¹¹⁹ *Médicos plantean inseguridad respecto a genéricos para pacientes con VIH*. Diario El Impulso. Artículo escrito por Keren Torres Bravo. 27/10/ 2012, [Documento en línea]. Disponible: <http://elimpulso.com/articulo/medicos-plantean-inseguridad-respecto-a-genericos-para-pacientes-con-vih#> [consultado el 12 septiembre de 2014]

¹²⁰ [Documento en línea]. Disponible: <http://www.aipop.org/site/uploads/c9d01997-566c-c9b7.pdf> [consultado el 1 marzo de 2014]

¹²¹ Estos son conocidos como medicamentos copias o similares, y se comercializan ya sea con nombre comercial (genéricos de marca) o como Especialidad Farmacéutica Genérica (E.F.G.), identificándolos con el nombre genérico o Denominación Común Internacional (DCI). Esta DCI ha sido creada por la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) para identificar a cada medicamento con un nombre específico y reconocido en todos los países. Es el nombre de la sustancia o principio activo responsable del efecto terapéutico del medicamento. Es el nombre científico del medicamento, mientras que la marca es un nombre comercial. Aparece en el envase y en el prospecto debajo del nombre comercial.

5. Hasta el 2005 se exigía en Venezuela la prueba de BE a 23 principios activos y a partir de la normativa de 2006 se exige a 43 (pág. 13).
6. No a todos los medicamentos genéricos se le realizan pruebas de BE que permitan su intercambiabilidad segura con los productos de referencia (pág. 14).
7. No se dispone (2013) de un listado oficial actualizado para conocer a cuáles medicamentos genéricos se les realizó estudio de BE (pág. 14).
8. Corresponde al INHRR actualizar un documento de acceso público de productos farmacéuticos considerados BE al producto de referencia. Este documento debe contener nombre comercial y genérico, casa manufacturadora y/o representante, presentaciones, formas farmacéuticas, concentraciones, indicaciones y dosis y ser publicado y difundido a través de las páginas Web y medios oficiales establecidos para tal fin según el punto 6 de la Norma Oficial de 2006 (pág. 14).

El Dr. **Julio Castro Méndez**¹²² en su artículo *Récipes, medicamentos y fe a propósito de las nuevas regulaciones* publicado en abril de 2013 señaló:

...En términos simples, un “genérico A_x ” es “igual” a un medicamento “original A” cuando tiene tres niveles de certificación. El nivel 1 indica que tienen la misma cantidad de principio activo, por ejemplo 300 mgs de A_x y 300 mgs de A: una equivalencia química. El nivel 2 determina que la droga original y el genérico se distribuyen de la misma manera en la sangre y en los tejidos de quien la consume: es la propiedad farmacológica y la bioequivalencia. Y el nivel 3 asegura que la droga original y el medicamento genérico tienen la misma efectividad clínica: el mismo efecto terapéutico.

En Venezuela, lamentablemente, el estatus de registro de medicamentos genéricos sólo llega hasta el nivel 1, a pesar de que la nueva legislación del año 2006 dice expresamente que todos los medicamentos genéricos requieren una certificación de nivel 2 y que algunos ameritan incluso el nivel

¹²² Médico Cirujano (UCV) con postgrados en Medicina Interna (UCV) e Infectología (Hospital Vargas de Caracas). Research Fellow en enfermedades infecciosas Deaconess Beth Israel Medical Center y maestría en bioestadística en Harvard School of Public Health. Profesor UCV.

3. En el país no existe infraestructura técnica ni logística para realizar pruebas de nivel 2 de una manera extensa, así que los medicamentos genéricos registrados en Venezuela tienen apenas una certificación de nivel 1.

A pesar de que a primera vista el hecho de que un medicamento A (original) tiene la misma *cantidad* de principio activo que el medicamento A_x (genérico) luce como una garantía, **eso no basta para demostrar su equivalencia**. El medicamento, al entrar al organismo humano, sufre modificaciones y procesos que determinan su actividad biológica y, por tanto, su eficacia terapéutica. **Para mayor complejidad, en Venezuela las agencias nacionales de registro y certificación de medicamentos no poseen una logística permanente de vigilancia de la calidad de medicamentos una vez que adquieren su registro. Es decir: no hay vigilancia de la calidad post certificación.** Además, en la mayoría de los países con sistemas sólidos de certificación se vigilan al azar los medicamentos tomados desde los anaqueles regularmente. **En Venezuela sólo existe una política de “farmacovigilancia” que intenta tener un monitoreo de efectos secundarios de medicamentos a nivel nacional, una política que ha sido extremadamente ineficiente a través de los años.**

... Imagínese por un momento que usted va a una farmacia a comprar un antibiótico para tratar una infección urinaria de una mujer embarazada de 29 años, en cuyo recípe está el principio activo. El farmacéuta le dará nueve opciones de medicamentos con diferentes precios. ¿Cuál será el criterio que utilizará el paciente para escoger? En un sistema de salud con garantías de los procesos, usted tendría la seguridad de que —independientemente del precio— la efectividad está garantizada. Pero en Venezuela eso no es posible...¹²³ (negrita añadidas).

¹²³ Publicado el 3 de abril de 2013 [Documento en línea].
Disponible: <http://prodavinci.com/2013/04/03/actualidad/recipes-medicamentos-y-fe-a-proposito-de-las-nuevas-regulaciones-por-julio-castro-mendez/> [consultado el 26 octubre de 2014]

Finalmente, la **Federación Farmacéutica Venezolana**, en la persona de su presidente, Fredy Ceballo declaró que los Centro Diagnóstico Integral (CDI) entregan medicamentos cubanos sin RS en el país violando la LM.

A entrevista que le hiciera la periodista Lissette Cardona de El Nacional, el 13 de abril 2013 dijo que basta una visita a un CDI para obtener un frasco de atenolol. Sin contestar preguntas, sin dar explicaciones, sin revisión de exámenes o informes médicos, cualquier persona puede obtener pastillas para controlar la presión arterial.

Asegura que el envase que recibe el paciente es de color blanco con letras azules y está plagado de irregularidades, tales como la ausencia del número de RS cuya obligatoriedad está establecida en el art. 58 de la LM.

El atenolol, las pastillas anticonceptivas trienor y el tratamiento para diabéticos metformina son –dice- entregados en dichos Centros sin restricciones y sin las indicaciones que exige la norma. Asegura que esos fármacos son de fabricación cubana.

Freddy Ceballos, señaló que la acción viola también la normativa sobre la distribución de medicinas y se salta las regulaciones más recientes emitidas por el despacho de Eugenia Sader en la materia. Afirmó: *“...Si esos medicamentos no tienen registro sanitario es porque no pasaron por el Instituto Nacional de Higiene y es un ilícito farmacéutico. No puede ser que el ente regulador de la salud cometa esas irregularidades...”*

Recordó que la ley vigente desde agosto de 2000 establece sanciones. Sin embargo, descartó que estas se produzcan por tratarse de la falla de una institución gubernamental. Dijo: *“...El incumplimiento puede implicar hasta cierre de un establecimiento, pero como estamos hablando del CDI, eso no sucederá. Queremos conocer cuál es la razón para no registrar esos medicamentos...”*

Así mismo señaló que los principios activos de las tres medicinas metformina, atenolol y, en el caso de las pastillas anticonceptivas, levonorgestrel-etinilestradiol se encuentran en la lista de medicamentos que se pueden adquirir sin receta. Pese a que no requieren prescripción, **la ausencia de RS significa que no poseen estudios de BE y BD en la población venezolana**, es decir, no hay referencias de análisis que certifiquen que el contenido de los referidos productos son los que corresponden al principio activo ofrecido. Comentó: “...*Eso se presta a especulaciones porque el ente que garantiza que se cumpla con los estándares requeridos no lo está haciendo. Deberían recogerlos de inmediato hasta que tengan el registro que establece la ley...*”

También aseveró que los empaques de los tres medicamentos distribuidos en los CDI representan una violación flagrante de las leyes venezolanas. Apuntó que las NJRPF del INHRR y del Servicio Autónomo de Contraloría Sanitaria son específicas en cuanto al contenido informativo de los empaques y las medidas dispensadoras de los medicamentos que se distribuyen en Venezuela. Los envoltorios deben contener la información detallada del fármaco y su fabricante, el principio activo, advertencias sobre reacciones adversas, instrucciones de uso y fecha de caducidad, entre otros datos.

Pese a ello, -continúa Freddy Ceballos- las presentaciones de metformina, atenolol y trienor no contienen o describen pocos de los datos requeridos. En el caso del primero, el laboratorio fabricante se llama Novatec, tiene sede en La Habana y su costo se expresa en pesos cubanos. Advierte que no debe consumirse bajo los efectos del alcohol. Atenolol y trienor prácticamente no tienen información que aporte datos adicionales al nombre del medicamento y el número de tabletas que contienen. Explicó que ambos son fabricados por el Grupo Empresarial Químico-Farmacéutico cubano Quimefa.

Finalmente, la periodista cierra el artículo con el título *Sin respuesta* señalando que El Nacional trató de comunicarse con el director del Servicio de Contraloría Sanitaria, Divis Antúñez, pero al cierre de dicha edición ello no había sido posible¹²⁴.

Por lo que atañe a la visión oficial la información encontrada ha estado dirigida a hacer énfasis a los logros alcanzados en materia de BE. Así por ejemplo, ha sido noticia por varios años el hecho de haber habilitado el laboratorio de química del IVIC para realizar dichos estudios.

En este sentido, el 16/06/2008 se publicó por el Departamento de Prensa del IVIC que el principal laboratorio de BE había entrado en servicio: *IVIC pionero en estudios para certificar genéricos en Venezuela*¹²⁵

Un año más tarde en artículo *Medicamentos genéricos* publicado el 25 de diciembre de 2009 se expresó:

Las medicinas –de marca o genéricas- están a la carta. Como los alimentos, para muchos es vital el consumo permanente de ciertos medicamentos para preservar su salud, por lo que la equivalencia farmacéutica entre un genérico y el de marca no es un juego. En el Laboratorio de Bioequivalencia y Biodisponibilidad del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) se realizan, por primera vez en el país, estudios para certificar la eficacia, en cuanto al efecto de la droga y seguridad, de unos y otros....

El Dr. José Elías Villamizar, jefe del Departamento de Química Medicinal y del Laboratorio de Bioequivalencia y

¹²⁴ Artículo publicado en el Nacional.Com el 13/4 2013 por Lissette Cardona [Documento en línea]. Disponible: http://www.el-nacional.com/sociedad/CDI-medicamentos-cubanos-registro-sanitario_0_170983122.html. [consultado el 5 octubre de 2014]

¹²⁵ Tereinés Montaña Fuentes [Documento en línea]. Disponible: <http://noticias.universia.edu.ve/vida-universitaria/noticia/2008/06/16/162783/ivic-pionero-estudios-certificar-genericos-venezuela.html> [consultado el 5 octubre de 2014]

Biodisponibilidad del IVIC, es el responsable de llevar adelante tales estudios....

El Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel ha sido el organismo venezolano encargado de realizar el control de calidad de los medicamentos.... **sin embargo, los estudios de bioequivalencia no se realizaban en Venezuela hasta la creación del laboratorio calificado en el IVIC...**

El laboratorio del IVIC se creó en el año 2005 **y hoy día se encuentra totalmente equipado**. En el marco de la cooperación entre nuestro país y Cuba, se cuenta con la experiencia de este último para la formación y actualización de conocimientos de profesionales venezolanos en lo que se refiere a análisis químicos de muestras provenientes de estudios de bioequivalencia.

Este proyecto se fundamenta en el interés que tiene nuestro país por lograr un laboratorio que genere resultados de alto impacto en el campo del análisis mediante estudios de bioequivalencia de medicamentos genéricos, garantizar su calidad y demostrar la competencia técnica de nuestro laboratorio. La acreditación de este laboratorio permitirá la validación de los resultados obtenidos en el país, solicitar una certificación nacional e internacional para poder colocar medicamentos venezolanos en mercados internacionales; garantizará la soberanía de la industria farmacéutica nacional y permitirá realizar una eficiente política nacional de medicamentos¹²⁶.

Nuevamente el 14/9/10 el Departamento de Prensa del IVIC en la persona de Tereinés Montaña dijo: *Con el fin de brindar confianza a consumidores: Estudios para certificar la calidad de los genéricos se realizan en el IVIC*. Esto lo escribió al reseñar conferencia del Dr. José Elías

¹²⁶ Prensa IVIC, Revista botica.com [Documento en línea]. Disponible:<http://www.tecnologiahechapalabra.com/salud/farmacologia/articulo.asp?i=4341> [consultado el 19 septiembre de 2014]

Villamizar, investigador del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC)¹²⁷.

En marzo de 2011 se publicó en Boletín Informativo del IVIC que *Venezuela por primera vez realiza un estudio de bioequivalencia de un medicamento genérico*¹²⁸, lo cual fue ratificado un mes más tarde¹²⁹.

Sin embargo no se ha hallado información o publicación oficial permanente donde se determine el número de empresas que han cumplido cabalmente con las pruebas de BE y cuáles no; cuántas han sido sancionadas por dicha omisión, cuál o cuáles de los mecanismo de control existentes (RS, vigilancia pos-comercialización, FV o inspecciones) han resultado efectivo y cuáles no; cuantos usuarios se han visto afectados por tal incumplimiento y cuál ha sido el nivel o grado de afectación, etc.

¹²⁷ [Documento en línea]. Disponible: <http://www.ivic.gob.ve/bitacora/?mod=articulo.php&id=1265>

¹²⁸ Por Tereínés Montaña [Documento en línea]. Disponible: <http://bitacora.ivic.gob.ve/?p=1713> [consultado el 19 septiembre de 2014]

¹²⁹ Prensa IVIC, María Teresa Curcio Granado, reseña de fecha 01/04/2011. [Documento en línea]. Disponible: <http://www.aporrea.org/tecno/n178144.html>

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

La investigación en sentido general se puede definir como la actividad intelectual que se realiza para entender el entorno y solucionar los problemas de la vida misma. En un orden racional o crítico la investigación se desarrolla en los ámbitos empírico, técnico, científico y filosófico.

La investigación racional o crítica es una actividad de búsqueda que se caracteriza por ser reflexiva, sistemática y metódica, que tiene por finalidad obtener conocimientos y solucionar problemas científicos, filosóficos o empírico-técnicos mediante la aplicación de un proceso.

Es *reflexiva* porque se requiere el examen profundo y minucioso de diferentes elementos: de las fuentes de conocimiento, es decir, los datos que se encuentran en la realidad de los problemas asumidos; de los modelos de comprobación de las hipótesis; de los planes para desarrollar todas y cada una de las actividades de la investigación. Es *sistemática* porque permite vincular o relacionar nuestros pensamientos con los datos derivados del análisis crítico de las fuentes de conocimiento; porque integra los conocimientos adquiridos en el conjunto de los conocimientos organizados o en las teorías existentes.

Finalmente, la investigación es *metódica* porque requiere de procesos lógicos para adquirir, sistematizar y transmitir los conocimientos para el logro de los objetivos propuestos en atención al problema planteado. Es importante pues el uso de la metodología apropiada garantiza la confiabilidad de los resultados.

3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio tiene por objeto determinar el alcance de los mecanismos sanitarios establecidos para el cumplimiento de las normas de BE en los medicamentos genéricos. Por lo que se trata de una investigación de naturaleza científica.

Fidias Arias indica que la investigación científica se refiere a: "...proceso metódico y sistemático dirigido a la solución de problemas o preguntas científicas, mediante la producción de nuevos conocimientos, los cuales constituyen la solución o respuesta a tales interrogantes..."¹³⁰.

En cuanto al tipo de investigación, existe diversidad de clasificaciones según sea la naturaleza de los fenómenos estudiados, que por lo general se mezclan o combinan. Expresa Mario Tamayo y Tamayo "...los tipos de investigaciones difícilmente se presentan puros, generalmente se combinan entre sí y obedecen sistemáticamente a la aplicación de la investigación..."

Entre la variedad de investigaciones que existen los especialistas han desarrollado una tipología que atiende al propósito o finalidad perseguida, al nivel o grado de profundidad con que se aborda el objeto de estudio y al diseño o estrategia que se utiliza para responder al problema planteado¹³¹.

En atención a lo expuesto y según los objetivos trazados, el presente estudio constituye una investigación que, por su propósito es teórica; según el nivel descriptiva y la estrategia utilizada para su elaboración cataloga como documental bibliográfica. Veamos a continuación el significado de la tipología en la que ha sido encuadrada la investigación.

¹³⁰ Fidias Arias. El proyecto de investigación. Introducción a la metodología científica, p. 22

¹³¹ Fidias Arias. El proyecto de investigación..., ob. cit., p.27

3.1.1. Investigación teórica

Se considera una investigación pura, también denominada básica o fundamental, porque se apoya dentro de un contexto teórico cuyo principal propósito es desarrollar teorías mediante el descubrimiento de amplias generalizaciones o principios. Es decir, aquí se pretende generar conocimientos sobre los medicamentos genéricos, explorando de forma previa su definición y clasificaciones para luego analizar el concepto e importancia de las pruebas de BE, las normas que las regulan y los mecanismos de cumplimiento establecidos por las autoridades sanitarias venezolanas para finalmente concluir sobre la eficacia de tales mecanismos.

3.1.2. Investigación descriptiva

La investigación descriptiva trata de obtener información acerca del fenómeno o proceso, para describir sus implicaciones. Este tipo de investigación, no se ocupa de la verificación de hipótesis sino de la descripción de hechos a partir de un criterio o modelo teórico definido previamente.

En estas investigaciones llamadas también diagnósticas, buena parte de lo que se escribe y estudia sobre lo social no va mucho más allá de este nivel. Consiste fundamentalmente en caracterizar un fenómeno o situación concreta indicando sus rasgos más peculiares o diferenciadores.

Afirma Mario Tamayo y Tamayo que comprende la descripción, registro, análisis e interpretación de la naturaleza actual y la composición o proceso de los fenómenos. El enfoque se hace sobre conclusiones dominantes o sobre cómo una persona, grupo o cosa se conduce o funciona en el

presente. Trabaja sobre realidades de hecho y su característica fundamental es la de presentar una interpretación correcta¹³².

El objetivo en la investigación descriptiva consiste en llegar a conocer las situaciones, costumbres y actitudes predominantes a través de la descripción exacta de las actividades, objetos, procesos y personas. Su meta no se limita a la recolección de datos, sino a la predicción e identificación de las relaciones que existen entre dos o más variables. Los investigadores recogen los datos sobre la base de una hipótesis o teoría, exponen y resumen la información de manera cuidadosa y luego analizan los resultados a fin de extraer generalizaciones significativas que contribuyan al conocimiento.

En este sentido, partiendo del reconocimiento de las pruebas de BE y su importancia, ya que inciden en la salud del ser humano, se examina el orden legal que las rodea (en el ámbito internacional y nacional) así como los mecanismos establecidos por el Estado venezolano para hacerlas cumplir a fin de concluir si se ha logrado la observancia esperada de dichas pruebas.

3.1.3. Investigación documental bibliográfica

Se ha establecido que el tipo de investigación se determina según la estrategia general de trabajo que el investigador utilice para alcanzar los objetivos propuestos.

El investigador puede valerse de diferentes estrategias las cuales varían según como planeé presentar el tema de estudio: La estrategia puede ser de campo, experimental o documental¹³³. Atendiendo a esta clasificación,

¹³² El proceso de la investigación científica, p.52.

¹³³ Fidas Aria. El proyecto de investigación..., ob. cit., p 26

se hace referencia al *diseño documental* por ser éste el esquema utilizado en el presente estudio.

La investigación documental hace referencia a un proceso basado en la búsqueda, recuperación, análisis, crítica e interpretación de datos secundarios, es decir, los obtenidos y registrados por otros investigadores en fuentes documentales impresas, audiovisuales y electrónicas. Como en toda investigación, el propósito de este diseño es el aporte de nuevos conocimientos¹³⁴.

El Manual de la Universidad Pedagógica Experimental Libertador define la investigación documental como el estudio de problemas, con el propósito de ampliar y profundizar el conocimiento de su naturaleza, con apoyo, principalmente, en trabajos previos, informaciones y datos divulgados por medios impresos, audiovisuales o electrónicos¹³⁵.

Trata básicamente en la obtención y análisis de datos provenientes de materiales tales como informes, libros, monografías y demás materiales informativos que aporten conocimientos para un mejor desarrollo de la investigación.

3.2. DATOS Y FUENTES DE INVESTIGACIÓN

Para realizar una investigación se requiere recolectar datos en diversas fuentes.

Según explica el autor, *dato* es la unidad de información que se obtiene durante la ejecución de la investigación y que según su procedencia se

¹³⁴ Fidias Arias, El proyecto de investigación..., ob. cit., p 27

¹³⁵ Manual de Trabajos de Grado de Especialización y Maestrías y Tesis Doctorales. Fondo Editorial de la Universidad Pedagógica Experimental Libertador (FEDUPEL) 2006 Caracas, p. 20.

clasifican en primarios: cuando son obtenidos originalmente por el investigador y secundarios: si son extraídos de la obra de otros investigadores. En cuanto al vocablo *fuentes*, es todo lo que suministra o proporciona dato o información susceptible de ser utilizada en la solución de un problema. Ahora bien, según su procedencia las fuentes de información pueden clasificarse a su vez en documentales (proporcionan datos secundarios) y vivas (sujetos que aportan datos primarios)¹³⁶.

La fuente documental constituye un soporte material (papel madera, tela, cinta magnética) o formato digital en el que se registra o conserva una información que proporciona datos secundario.

A su vez se clasifican en fuentes documentales primarias o de primera mano (obra original) constituidas por aquellos documentos escritos que ofrecen información original. Los datos que estas contienen proceden de una experiencia directa de su autor y por lo general son leyes, monografías, tesis de grado, entre otras.

Las fuentes documentales secundarias o de segunda mano son documentos escritos que proporcionan información que ha sufrido un proceso de elaboración por una persona distinta a la que escribió el documento original. Es decir, los datos se obtienen a través de intermediarios. Una fuente secundaria es aquella que contiene información resultante de cualquier tipo de procedimiento de información primaria; contiene información primaria reelaborada, sintetizada y reorganizada o remiten a ella. Además de la división en fuentes primarias o secundarias las fuentes documentales, en atención a los avances tecnológicos, se

¹³⁶ Fidiás Arias. El proyecto de investigación..., ob. cit., p. 27

categorizan en impresas, audiovisuales y electrónicas según la *American Psychological Association*, en lo adelante APA¹³⁷.

Sobre la base de lo expuesto, el examen del alcance de los mecanismos establecidos para el cumplimiento de las normas de bioequivalencia se nutre de la fuente documental, en cualquiera de las manifestaciones a las que se hizo referencia. Constituyen pues una herramienta fundamental en este trabajo las leyes, libros, tesis de grado, artículos científicos, opiniones de especialistas, artículos de periódico, ya sea que provenga de un soporte físico o en formato digital. Igualmente son de gran utilidad las fuentes documentales secundarias, ya que en la presente investigación se ha tenido conocimiento de opiniones o criterios de autores, así como de leyes u otros instrumentos por comentarios o citas que se hacen por otros autores.

3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para el logro de los objetivos planteados en esta investigación se hizo uso de diversas técnicas en cuanto a la obtención, selección y registro de información. Tratándose como se ha dicho de un estudio teórico basada en un diseño documental bibliográfico las técnicas que han sido utilizadas son la observación de documentos, el arqueo bibliográfico, el fichaje y el subrayado fundamentalmente.

¹³⁷ El estilo de publicaciones de la American Psychological Association (APA) ha sido adoptado internacionalmente por numerosas instituciones académicas, revistas científicas y editoriales. El formato de la APA para citar fuentes bibliográficas en el texto y para elaborar la lista de referencias es muy práctico. [documento en línea] Guía para elaborar citas y referencias en formato APA. (enero 2012) [Documento en línea] Disponible en http://www.magisteriolalinea.com/home/carpeta/pdf/MANUAL_APA_ULACIT_actualizado_2012.pdf. [Consultado el 23 de enero de 2013]

3.3.1. La observación

En sentido general es una técnica que consiste en no perder de vista el fenómeno, hecho o caso, tomando la información y registrándola para su posterior análisis. La observación es un elemento fundamental de todo proceso investigativo; en ella se apoya el investigador para obtener el mayor número de datos. Gran parte del acervo de conocimientos que constituye la ciencia ha sido lograda mediante la observación.

Es definida también como aquella que consiste en “visualizar o captar mediante la vista, en forma sistemática, cualquier hecho, fenómeno o situación que se produzca en la naturaleza o en la sociedad, en función de unos objetivos de la investigación preestablecidos”¹³⁸.

En atención a lo expuesto y aplicándola al presente estudio, la observación está dirigida al examen y revisión de toda fuente documental, cualquiera sea su soporte que brinde información valiosa al tema de estudio.

3.3.2. Arqueo bibliográfico

El control bibliográfico consiste en explorar, buscar, indagar la información para el desarrollo de la investigación. Para la consulta y el aprovechamiento de las fuentes de conocimiento impresas, en especial de los libros y material afín, el investigador tendrá que buscar en bibliotecas, hemerotecas, archivos, centros de documentación, centros de información virtual y consulta a expertos, entre otros¹³⁹. Una vez obtenida se clasifica, selecciona y organiza.

¹³⁸ Fideas Arias, El proyecto de investigación..., ob. cit., p. 69

¹³⁹ Guía Metodológica para anteproyectos de investigación (2ª ed.). FEDUPEL, 2005 Caracas. p. 27.

La información para la presente investigación se obtuvo de fuentes documentales primarias y secundarias. Se recolectó información de leyes, libros, artículos de opinión, notas de prensa, artículos científicos, revistas, tesis, etc., así como de citas contenidas en algunos de estos documentos respecto a otros autores o instrumentos relacionados que han sido de interés para la investigación y que por diferentes motivos no se tuvo un acceso directo a las mismas.

3.3.3. Técnica del fichaje

La ficha es la memoria del investigador, es el instrumento donde deposita los datos que obtiene en su investigación. Es una técnica que permite acumular datos, recoger ideas y organizarlo todo en un fichero y representa una constante fuente de información, creciente y flexible.

Cuando se lee una obra y se encuentra en ella alguna información de interés para el trabajo, que amerite ser fichada es recomendable anotar de forma inmediata la bibliográfica, página y cualquier otro dato de donde se tomó, pues de lo contrario se corre el riesgo de extraviarla y que a la hora de querer consultarla ya no se recuerde.

La técnica del fichaje hoy en día, en atención a las herramientas que ofrece la tecnología, consiste en el almacenamiento electrónico de los datos, con gran economía de espacio y tiempo¹⁴⁰. Además, conlleva una ventaja adicional y es que permite que la información pueda ser cambiada de lugar, ampliada, borrada, seleccionada, jerarquizada y rescatada bajo diversas

¹⁴⁰ Ello no significa que la tradicional "tarjeta rayada de cartón" este en completo desuso.

categorizaciones con celeridad, pulcritud y precisión¹⁴¹. En la presente investigación la ficha electrónica fue la técnica utilizada.

Las *Libretas de apuntes o anotaciones*, es una técnica que también fue utilizada; por ejemplo, en la organización cronológica de los datos. Igualmente, en los esquemas o bosquejos de lo que sería el contenido definitivo del índice del trabajo.

3.3.4. El subrayado

Señala la doctrina especializada que por lo general se utiliza para determinar la lectura del plan real de las ideas de un autor. En una primera lectura se extraen las ideas principales para luego aislarlas del resto de la obra y reestructurarlas en un plan lógico o para resumir la misma. También aplica para separar ciertos conceptos de autores y señalar los puntos centrales o de importancia de las tesis expuestas que se desean fichar o recordar; en algunos casos se utiliza para separar los argumentos débiles o criticables del trabajo así como los datos que no parecen ciertos o significativos en el contexto enunciado.

En resumen, el subrayado focaliza la atención en ciertas partes de la obra que responden a las necesidades del lector respecto de la misma, ya sea para la comprensión y el estudio de la totalidad y su ulterior análisis crítico, ya sea para entresacar algún aspecto que ha llamado en forma negativa o positiva la atención¹⁴².

¹⁴¹ Maritza Montero y Elena Hochman. Investigación documental técnicas y procedimientos. pp. 22,23.

¹⁴² Maritza Montero y Elena Hochman. Investigación documental técnicas..., ob. cit., p. 20

3.4. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Finalmente, para la elaboración escrita del trabajo se manejaron las técnicas de resumen de texto, resumen crítico y análisis crítico, que conforman las fases de un solo procedimiento mediante el cual se pretende conocer, comprender y evaluar un texto de forma total. Es importante señalar que cada una de estas técnicas presupone la anterior, por lo tanto las tres se complementan.

3.4.1. Resumen de texto

El resumen de contenidos tiene por objeto fundamental desarrollar la capacidad de síntesis del investigador. Consiste en dar testimonio exacto de las ideas siguiendo la estructura del texto a fin de que el lector obtenga un conocimiento preciso y completo de las ideas fundamentales. Esta técnica de análisis da objetividad al trabajo por cuanto se resumen las ideas principales sin alterarlas. Es decir, cuando se realiza un resumen, no caben las opiniones personales, interpretaciones o juicios críticos.

3.4.2. Resumen analítico

En el resumen analítico se busca desarrollar la capacidad de análisis, aunque consiste también en una forma de síntesis, pero se reduce a lo conceptual y se desarrolla analíticamente. El propósito de esta técnica es *descubrir la infraestructura o esqueleto básico del texto*¹⁴³ para precisar los elementos claves de su trama, es decir, analizar la coherencia interna de sus postulados, revelar la firmeza o debilidad de sus planteamientos, sus

¹⁴³ Idealmente un texto contiene tres partes: los *propósitos* del trabajo; los *argumentos* y las *conclusiones* de lo anterior.

contradicciones, lagunas u omisiones para a partir de allí hacer un análisis crítico de la obra¹⁴⁴.

3.4.3. Análisis crítico

Para Montero y Hochman¹⁴⁵, el análisis crítico es la culminación del trabajo y se refiere la valoración definitiva a partir de los elementos hallados en el texto mediante la presentación resumida y el resumen analítico. Esta técnica implica la realización de: inferencias, razonamientos, comparaciones, argumentaciones, deducciones, críticas, estimaciones y explicaciones, entre otras.

No hace uso de razonamientos exteriores para considerar el trabajo examinado sino que se centra en una evaluación interna del desarrollo lógico de las ideas, planteamientos o propuestas de un autor.

Partiendo del resumen analítico¹⁴⁶ se coteja el plan encontrado con un plan lógico ideal. Las divergencias que existan entre ambos constituyen, según Montero y Hochman, la base del análisis crítico.

El texto que se examina, explican las autoras, se considera una unidad cerrada (puede ser una página o un libro). No interesa si la tesis del autor es correcta o si es aceptada por el lector. Lo importante es *el grado de rigor lógico en el desarrollo de sus ideas*.

El objetivo de esta técnica es evaluar la *organización y construcción de la obra*. La crítica de un texto, que puede basarse tanto en su forma como en

¹⁴⁴ Maritza Montero y Elena Hochman. *Investigación documental técnicas...*, ob. cit., pp. 59-61

¹⁴⁵ Maritza Montero y Elena Hochman. *Investigación documental técnicas...*, ob. cit., p 64.

¹⁴⁶ Allí queda al descubierto el orden de las ideas del autor, los argumentos que lo apoyan, la coherencia entre ellas y las omisiones o errores que pueda haber.

su contenido, se limita en el análisis estructural, a ver la obra como una totalidad, con una estructura interna y busca comprobar la elaboración lógica y construcción organizada de las partes y del conjunto de la obra. Es decir, no es un análisis del fondo (datos y conceptos manejados y criterios interpretativos), ni un análisis del estilo (relativo a la claridad de expresión, propiedad gramatical o corrección del lenguaje utilizado por el autor).

El análisis crítico -dicen- guarda relación con el resumen analítico al desentrañar también el texto, pero en este caso (identificado ya el orden interior establecido por el autor) la evaluación se centra en el rigor lógico del mismo y en la solidez lógica en el desarrollo de sus ideas; es decir, busca evaluar la estructura interna del texto, entendiendo por tal la elaboración lógica y construcción organizada que permite transmitir un contenido revistiéndolo de una forma adecuada.

La presentación debe ser precisa, sin vaguedades, siguiendo el esquema estructural lógico de un texto (introducción, desarrollo y conclusión).

Para un análisis crítico se debe laborar un esquema que contenga básicamente tres partes: una *introducción*, donde se expone la idea central de la crítica. El *desarrollo*, que contiene las ideas principales de la crítica que se realiza al autor. Además, las ideas secundarias con ejemplificaciones, descripciones, inferencias, entre otras. El número de párrafos dependerá del contenido general del texto criticado. Finalmente, las *conclusiones*: a las cuales se llega respecto a la obra evaluada.

Estos planteamientos deben realizarse utilizando un lenguaje sencillo, directo y propio. Para lograr dicho objetivo se recomienda el uso del diccionario a fin de orientarse en el uso adecuado del vocabulario.

Finalmente recomiendan las autoras para esta actividad la lectura de textos de otros autores que traten sobre el mismo asunto, pues ayuda a tener una visión más amplia en cuanto al tema objeto de crítica. Es importante – dicen- tener en cuenta que no se puede criticar una idea, posición o formulación de conceptos si no se tienen claros los elementos intrínsecos del tema a evaluar.

Estas técnicas, en su conjunto, fueron utilizadas en el tratamiento de los diversos contenidos desarrollados en la investigación, unos más densos que otros (textos, artículos de revista, artículos de opinión, sentencias) cuidando siempre no modificar la idea original de la fuente que fue objeto de análisis.

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES

4.1. CONCLUSIONES

1. La disponibilidad de medicamentos en el país depende en buena parte de la política del medicamento genérico desarrollada por el Estado venezolano. En todo caso, por estándares internacionales, todo medicamento genérico debe acreditar su calidad, seguridad y eficacia. Ello se logra exigiendo a sus fabricantes el cumplimiento de las normas existentes para así aspirar y efectivamente tener un sistema de salud lo más perfecto posible.
2. Estas condiciones no se deben sacrificar por la cantidad o la masificación de los medicamentos. Los ciudadanos tienen el derecho a recibir opciones terapéuticas que garanticen su seguridad y eficacia. El acceso a los medicamentos no significa solamente que sean accesibles desde el punto de vista económico. Lo que realmente importa es el beneficio-efectividad para la salud.
3. La calidad, seguridad y eficacia del medicamento multifuente se determina fundamentalmente con las pruebas de BE que demuestran la intercambiabilidad terapéutica del producto genérico por el innovador, todo cual a su vez se vincula con las BPM, BPC y BPL .
4. La importancia de la observancia de estas pruebas determinó, que en el año 2006, el MPPS las regulara en un instrumento normativo denominado NVDBE. Su ejecución corresponde también al MPPS a través del INHRR.

5. El INHRR aplica fundamentalmente tres mecanismos para el cumplimiento de las pruebas de BE: El RS, la vigilancia post comercialización del medicamento genérico y finalmente, la FV.
6. Respecto al mecanismo de inspección o fiscalización de Centros no se obtuvo información de que las autoridades sanitarias las estén realizando. Una posible causa de la referida situación pudiera ser la inexistencia en el país de instituciones que practiquen las pruebas de BE. En Venezuela sólo existe uno, el Laboratorio de Bioequivalencia y Biodisponibilidad del Departamento de Química Medicinal del IVIC.
7. Conforme al presente estudio, no obstante que existen los citados mecanismos no parece que las autoridades sanitarias venezolanas los estén ejecutando adecuadamente. Ello se concluye porque el INHRR no presenta información en este sentido. En otras palabras, no se conocen publicaciones, documentos, trabajos que informen al colectivo sobre el cumplimiento de las pruebas de BE.

Aunado a esto se encuentran las opiniones de profesionales y organizaciones vinculadas al gremio farmacéutico y médico que abiertamente expresan que en Venezuela no se están cumpliendo las pruebas de BE. Señalan:

- Que es bajo el seguimiento de los procesos de control de calidad por los entes reguladores y no hay cultura de FV.
- Que ciertos medicamentos genéricos usados para el tratamiento del VIH no tiene la certificación de BPM y no poseen estudios clínicos de BE y BD para comparar su calidad con el original. Que el Estado venezolano ha comprado tales medicamentos sin calidad comprobada, con lo cual viola los protocolos éticos de seguridad y que no tienen protocolo de FV para medir la seguridad y eficacia de los mismos.
- Que no existe información sobre la cantidad de estudios de BE realizados, ni de cuantos han sido aprobados; que no existe un

listado oficial actualizado que permita conocer a cuáles medicamentos genéricos se les ha realizado estudios de BE;

- Que el estatus de registro de medicamentos genéricos en el país sólo llega hasta el nivel 1, a pesar de que la nueva legislación del año 2006 dice expresamente que todos los medicamentos genéricos requieren una certificación de nivel 2 y que algunos ameritan incluso el nivel 3.
 - Que no existe infraestructura técnica ni logística para realizar pruebas de nivel 2 de una manera extensa, por lo que los medicamentos genéricos registrados en Venezuela tienen apenas una certificación de nivel 1.
 - Que las agencias nacionales de registro y certificación de medicamentos no poseen una logística permanente de vigilancia de la calidad de medicamentos una vez que adquieren su registro. Es decir, no hay vigilancia de la calidad post certificación.
 - Que en Venezuela sólo existe una política de FV que intenta tener un monitoreo de efectos secundarios de medicamentos lo cual ha sido extremadamente ineficiente.
8. El incumplimiento de estas pruebas podría estar causando un daño a la población ante la inequivalencia terapéutica que pudiera tener un medicamento genérico. Así mismo, esta inobservancia genera un impacto económico adverso tanto en el paciente y su entorno, como en el sistema de salud en general.

De estar ocasionándose tales daños ello sería responsabilidad del Estado pues, por mandato constitucional, es su obligación garantizar la salud de la población.

4.2. RECOMENDACIONES

Conforme al examen realizado en la presente investigación y vistas las conclusiones, se plantean las siguientes recomendaciones:

1. Debe existir información que emane de las instituciones sanitarias que adviertan sobre la importancia del cumplimiento de las pruebas de BE y de los mecanismos existentes para su acatamiento.
2. También las autoridades deberían realizar estudios estadísticos para conocer acertadamente el número de medicamentos del tipo genérico, que efectivamente cumple las normas de BE, y en consecuencia identificar aquellos que no lo hacen. Ello le permitiría al Estado medir resultados y lo que es más importante, medir los efectos que se puedan estar produciendo en la población a fin de tomar las medidas necesarias de forma oportuna e impedir una crisis a mayor escala.
3. Se considera vital la creación de nuevos laboratorios con tecnología y equipos que permitan la realización de todos los estudios previstos en la norma (clínico, analítico y de análisis estadístico). No parece adecuado que al cabo de ocho años de haberse dictado las NVDBE, solo el laboratorio del IVIC sea el que este certificando las pruebas de BE en el país.
4. Igualmente, la preparación de personal especializado es un tema de suma importancia para una óptima práctica de estas pruebas.
5. Finalmente, la aplicación efectiva de la sanción que corresponda a los infractores: personas naturales, fabricantes e inclusive órganos o funcionarios del Estado, de las normas de BE.

REFERENCIAS

- American Psychological Association (APA). (2001) [Página Web en línea]. Disponible: <http://www.apa.org/centrodeapoyo/>.
- Arias, Fidas (2006). El proyecto de investigación. Introducción a la metodología científica. (5ª ed) Caracas Venezuela: Editorial Episteme.
- Barz, María Teresa et al. Evolución Histórica y Logros de la Gerencia Sectorial de Registro y Control del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel publicado en Revista del INHRR [online]. 2008, vol.39, n.1 [consultado el 6 de octubre de 2014], pp. 17-36. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04772008000100003&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0798-0477
- Boletín de DIGEMIN, (2006). (CENADIM) *Bioequivalencia: Sistema de clasificación biofarmacéutica*. [Documento en línea] Disponible: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Cenadim/B11_2006_02.pdf
- Capitulo XIV, De la biodisponibilidad y bioequivalencia [Documento en línea] Disponible: <http://www.camesip.org/documentos/biodisponibilidad.pdf>
- Cardona Lissette. CDI entrega medicamentos cubanos sin registro sanitario en el país (2013) Artículo publicado en el Nacional.Com el 13/4 2013. [Documento en línea] Disponible: http://www.el-nacional.com/sociedad/CDI-medicamentos-cubanos-registro-sanitario_0_170983122.html
- Conferencia Internacional de Armonización (CIARM) sobre Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para uso en Humanos. [Documento en línea]. Disponible: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073128.pdf>
- Constitución de la República Bolivariana de Venezuela. (Gaceta Oficial N° 36.860). (Diciembre 30, 1999). [Transcripción en línea]. Disponible: <http://www.cgr.gob.ve/contenido.php?Cod=048>
- Curcio Granado, María Teresa (2011) Venezuela por primera vez realiza un estudio de bioequivalencia de un medicamento genérico. Aporrea [Documento en línea] Disponible:

<http://www.aporrea.org/tecno/n178144.html>

----- (2011).Venezuela por primera vez realiza un estudio de bioequivalencia de un medicamento genérico. Bitácora Boletín Informativo [Documento en línea] Disponible: <http://bitacora.ivic.gob.ve/?p=1713>

Decreto N° 6.732 sobre Organización y Funcionamiento de Administración Pública Nacional, (2009). Publicado en Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 39.202 de fecha 17 de junio de 2009. [Documento en línea] Disponible en http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_content&view=article&id=412&Itemid=693

Dunes de Olivera Eduardo Manuel. Diagnostico e implementación de la Herramienta GPS para la mejora del departamento de inteligencia del mercado. (2010). Tesis de grado para optar al título de Ingeniero de Producción de la Universidad Simón Bolívar, [Documento en línea]. Disponible: <http://159.90.80.55/tesis/000147675.pdf>

En Genérico, por tu salud, por la de todos (2013). Hacia la mejora en las inspecciones de los estudios de bioequivalencia [Documento en línea] Disponible:<http://www.engenerico.com/hacia-la-mejora-en-las-inspecciones-de-los-estudios-de-bioequivalencia/>

Farmacovigilancia [Página web en línea] Disponible en <http://www.vivax.com.ve/farmacovigilancia/farmacovigilancia.asp>

FDA US Food and Drug Administration, Protecting and Promoting Your Health [Página web en línea] Disponible en <http://www.fda.gov/>

Fernández Dávila Carlos. Protección de los datos de prueba, (2004) Anuario Andino de Derechos Intelectuales, Lima Perú, N° 01, p. 167 [Página web en línea] Disponible: <http://www.anuarioandino.com/Anuarios/Anuario01/art07/ANUARIO%20ANDINO%20ART07.pdf>

Fundación Reflejos de Venezuela. Venezuela 2 medicamentos antirretrovirales copia de los originales fabricados en Colombia, no certificados por la OMS/OPS [Documento en línea] Disponible: <http://www.fundacionreflejosdevenezuela.com/noticia/1650/VENEZUELA-2-MEDICAMENTOS-ANTIRRETROVIRALES-COPIA-D.html>

González García Ginés, de la Puente Catalina, Tarragona Sonia, (2005).
Medicamentos: Salud, política y economía. ISALUD Instituto
Universitario. Buenos Aires Argentina

Guía Metodológica para anteproyectos de investigación 2005 (2ª ed.).
FEDUPEL, Caracas.

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 medicamentos. Organización Panamericana de la Salud.
Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. (2011).
[Documento en línea]
Disponible:http://www.who.int/medicines/areas/nextgen_essentialmeds/ops_generics.pdf

HNHRR F-RCDM-007 Solicitud para Renovación del Registro Sanitario de
Especialidades Farmacéuticas [Documento en línea] Disponible:
http://www.inhrr.gob.ve/renovacion_registro_ef.php

HUMAX PHARMACEUTICAL [Documento en línea] Disponible:
(<http://www.humax.com.co/>)

Incera De Bilbao Karen. Protección de datos de prueba protegidos: viabilidad
del resarcimiento de daños y perjuicios por aprovechamiento del
esfuerzo ajeno (especial referencia al caso venezolano) publicado en
Revista Jurídica on Line.com de la Facultad de Derecho, Universidad
Católica de Guayaquil. [Página web en línea] Disponible:
http://www.revistajuridicaonline.com/index.php?option=com_content&task=view&id=690&Itemid=118

INHRR Cambios Post-registro [Documento en línea] Disponible:
http://www.inhrr.gob.ve/cambios_post_registro_ef.php

----- Biodisponibilidad y Bioequivalencia. Definiciones y propósitos
[Documento en línea] Disponible: http://www.inhrr.gob.ve/bio_ef.php#

----- Control Programado [Documento en línea] Disponible:
http://www.inhrr.gob.ve/control_programado_ef.php

----- Nuestro Instituto [Documento en línea] Disponible
http://www.inhrr.gob.ve/nuestro_instituto.php.

----- Registro Sanitario [Documento en línea] Disponible en http://www.inhrr.gob.ve/registro_sanitario_ef.php#

----- Listado de los principios activos que deben demostrar bioequivalencia, (2014) [Documento en línea] Disponible: http://www.inhrr.gob.ve/pdf/rc_pdf/pdf_ef/Principios_Activos_Requieren_Estudios_BE_Actualizado_Julio2014.pdf.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" [Documento en línea]. Disponible <http://www.veneregulatorios.com/introduccion/77-inhrr>

IVIC Bitácora Boletín Informativo. Estudios para certificar la calidad de los genéricos se realizan en el IVIC Tereinés Montaña (2010). Revista botica.com [Documento en línea] Disponible: <http://www.ivic.gob.ve/bitacora/?mod=articulo.php&id=1265>

Laosa, Olga et al. Estudios de bioequivalencia: la necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos. Rev. Perú. med. exp. salud pública [online]. 2009, vol.26, n.4, p. 554. [Página web en línea] Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342009000400019&script=sci_arttext

Ley de Medicamentos (2000), Gaceta Oficial N° 37.006 de 3 de agosto de 2000 [Documento en línea] Disponible en http://www.minvih.gob.ve/faami/phocadownloadpap/Leyes-faami/ley_medicamento.pdf

Mathison Yaira y Oletta José Félix (2013). Preguntas y respuestas más frecuentes sobre medicamentos genéricos y bioequivalencia. Red de Sociedades Científicas Médicas Venezolanas, pagina web: www.rscmv.org.ve [Documento en línea]. Disponible: <http://www.aipop.org/site/uploads/c9d01997-566c-c9b7.pdf>

Medicamentos Genéricos o de Marca ¿Cuál es mejor. [Documento en línea] Disponible <http://visionsalud.net/medicamentos-genericos-o-de-marca-cual-es-mejor/>.

Médicos plantean inseguridad respecto a genéricos para pacientes con VIH. Diario El Impulso. Artículo escrito por Keren Torres Bravo. 27/10/ 2012, [Documento en línea]. Disponible: <http://elimpulso.com/articulo/medicos-plantean-inseguridad-respecto-a-genericos-para-pacientes-con-vih#>

Memorias de 2013 del Ministerio del Poder Popular para la Salud, (2013) [Documento en línea] Disponible en <http://transparencia.org.ve/wp-content/uploads/2012/10/Memoria-MPPS-2013.pdf> ///

Ministerio del Poder Popular (MPPS), organigramas. [Documento en línea] Disponible:
http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_content&view=article&id=413&Itemid=694
<http://www.mpps.gob.ve/images/stories/organigrama.png>

Montaño Tereinés. IVIC Pionero en estudios para certificar genéricos en Venezuela, (2008). Artículo publicado el 16 6 2008 en Universia Venezuela Noticias de Actualidad [Documento en línea] Disponible: <http://noticias.universia.edu.ve/vida-universitaria/noticia/2008/06/16/162783/ivic-pionero-estudios-certificar-genericos-venezuela.html>

Montero, Maritza y Hochman, Elena. (2005). Investigación documental técnicas y procedimientos. Caracas, Venezuela: Editorial Panapo.

Moreno Exebio, Luis (2004) Aspectos Éticos de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos contenidos en las legislaciones de América Latina. Presentado en Revista Acta Bioethica v.10 n.2 Santiago 2004 Versión On-line ISSN 1726-569X. [Documento en línea]. Disponible:<http://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2004000200012>

-----, Aspectos Éticos de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos Contenidos en las Legislaciones de América Latina, (2004). [Documento en línea] Disponible en <http://www.scielo.cl/pdf/abioeth/v10n2/art12.pdf>

Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO. WHO Expert Committee on Specifications' for Pharmaceutical Preparations. Fortieth Report. Annex 7: Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Geneva: WHO; 2006: pp. 347–390. 2006. Technical Report Series 937.

Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Draft revisión. [Página web en línea] Disponible en:

http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS04_093Rev4_final.pdf

Navas Blanco Trina, (2009). Uso racional del medicamento. Revista de Medicina Interna. CARACAS Volumen 25 [Documento en línea]. Disponible: http://www.svmi.web.ve/wh/revista/V25_N1.pdf

Normas Venezolanas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos (2006). Resolución N° 212 del Ministerio de Salud de 10 agosto de 2006, Gaceta Oficial No 38.499 de 14 de agosto 2006. [Documento en línea] Disponible en file:///D:/DOCS/Downloads/norma_venezolana_de_biodisponibilidad_y_bioequivalencia_de_productos_farmaceuticos.pdf

OPS/OMS. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Criterios científicos para los ensayos de Bioequivalencia (in vivo e in vitro), las Bioexenciones y las Estrategias para su implementación. Documento borrador. IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. República Dominicana. (2005). [Documento en línea] Disponible: http://www.cavedro.org/wp/wp-content/uploads/2010/11/Bioequivalencia_Biodisponibilidad-.pdf

Pezzela Silvana, Registro de Medicamentos: Secreto a Voces (2002). artículo publicado en Ven Economía Hemeroteca, volumen 20, N° 1, octubre 2002. [Página web en línea] Disponible: http://www.veneconomia.com/site/files/articulos/artEsp3297_2244.pdf, www.veneconomia.com

Placencia Medina, Mariza Dorilla, (2010). La Bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos. Tesis de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, en la Unidad de Postgrado, Lima Perú, para optar al grado académico de Doctor en Farmacia y Bioquímica. [Documento en línea]. Disponible: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/785/1/placencia_mm.pdf

Plan de la Patria 2013-2019 (2013). Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela Extraordinaria N° 6118 de 4 de diciembre de 2013, [Documento en línea] Disponible: <http://gobiernoonline.gob.ve/home/archivos/PLAN-DE-LA-PATRIA-2013-2019.pdf>

Prodavinci Récipes, medicamentos y fe [a propósito de las nuevas regulaciones], por Julio Castro Méndez (2013) [Documento en línea] Disponible: <http://prodavinci.com/2013/04/03/actualidad/recipes-medicamentos-y-fe-a-proposito-de-las-nuevas-regulaciones-por-julio-castro-mendez/>

¿Qué son las Buenas Prácticas de Laboratorio (BLP/GLP)?. Normas para planes de investigación o desarrollo en la industria química. [Página web en línea] Disponible en <http://www.quiminet.com/articulos/que-son-las-buenas-practicas-de-laboratorio-blep-glp-17174.htm>

Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), Grupo de Trabajo en Bioequivalencia (BE), Documento Técnico N° 8 denominado Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia para los Productos Farmacéuticos, aprobado en la V Conferencia Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, en noviembre de 2008, p. 11, [Página web en línea] Disponible en http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=18848&Itemid=

Reglamento de la Ley de Ejercicio de la Farmacia. (Gaceta Oficial Extraordinaria No. 4.582) (Mayo 21, 1993) [Transcripción en línea].<http://www.camesip.org/documentos/gaceta4582.pdf>

Resolución de Ministerio del Poder Popular para la Salud, (2014). [Documento en línea] Disponible <http://sacs.mpps.gob.ve/siacs/ConsultaPublica/ServiciosFarmaceuticosHospitales.pdf>

Reporte de sospechas de reacciones adversas al medicamento (RAM) [Página web en línea] Disponible en http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:n9sxTTbfl30J:www.inhrr.gob.ve/pdf/reporte_ram.pdf+&cd=8&hl=es-419&ct=clnk&gl=ve.html

Rivas Jorge. Presidente de la CANAMEGA, (2012): Venezuela supera a EEUU en distribución de medicamentos. [Documento en línea]. Disponible:http://www.consulvenemontreal.org/rep/files/Boletin_Consulad_o_50.pdf

Salud Tecnológica Medicamentos genéricos (2009) [Documento en línea]

Disponible:

<http://www.tecnologiahechapalabra.com/salud/farmacologia/articulo.asp?i=4341>

Tamayo y Tamayo, Mario. (2009). El Proceso de la Investigación Científica (5ª ed) México: Limusa.

Tobar, Federico (2008) Economía de los Medicamentos Genéricos en América Latina. (2008) Revista Panamericana Salud Pública. 23 (1):59-67. [Documento en línea] Disponible: http://www.federicotobar.com.ar/nf_pdf2/Economia.pdf

Unión Europea, EMA. [Documento en línea] Disponible:http://europa.eu/abouteu/agencies/regulatory_agencies_bodies/policy_agencies/ema/index_es.htm

Universidad Pedagógica Experimental Libertador. (2006). Manual de Trabajos de Grado de Especialización y Maestrías y Tesis Doctorales. Caracas: Fondo Editorial de la Universidad Pedagógica Experimental Libertador (FEDUPEL).

Veneregulatorios.com. Guía Rápida del Proceso de Registro de Especialidades Farmacéuticas. [Página web en línea] Disponible: <http://www.veneregulatorios.com/menuregistroef/44-infobasica/51-guiarapidar>