



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
METROPOLITANA
Unidad Xochimilco
División de Ciencias Sociales y Humanidades
Doctorado en Ciencias Sociales**

**LOS EFECTOS DE LA REGULACIÓN EN EL PROCESO DE
INNOVACIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA
MEXICANA: EL CASO DE UN MEDICAMENTO PARA LA
DIABETES**

T E S I S

Que para obtener el grado de

Doctor en Ciencias Sociales

con Especialidad en

Economía y Gestión de la Innovación

P R E S E N T A

MTRO. HENRY ALFONSO MORA HOLGUÍN

Directores de Tesis

Dra. Gabriela Dutrénit Bielous

Dr. José Alexandre Oliveira Vera-Cruz

Ciudad de México, diciembre 17 de 2020

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer por todo el apoyo que me dieron en las diferentes etapas de desarrollo de esta investigación a mis directores, Gaby y Alex, quienes siempre se mostraron interesados y me orientaron para obtener los mejores resultados posibles. Agradezco también a todas las personas, que me brindaron información para la elaboración de la investigación; especialmente para el grupo de colaboradores de Laboratorios Silanes, que me abrieron las puertas de su organización para que yo pudiera documentar y analizar su caso, y al Dr. Ulloa, que amablemente siempre me escuchó y retroalimentó. También a mis amigos Alex, Abraham, Juan José, Daniel y Mario, que me orientaron como expertos en las temáticas que eran un tanto desconocidas para mí.

Sin duda alguna, también agradezco mucho a mis compañeros de doctorado, Anabel, Sergio, Diana, Nancy y Rodrigo, y a mis profesores del posgrado, que con sus observaciones, comentarios y sugerencias me permitieron fortalecer mi investigación. En el mismo sentido, doy gracias a los lectores de mi investigación que hicieron aportes valiosos para llegar al resultado que aquí presento.

A mis amigos, Juanny, Pepe, César, Víctor, Sandra, Nayibe y Diana, también les agradezco por sus palabras de ánimo y aliento que contribuyeron para que llegara a culminar esta etapa. A Antonio, que vivió conmigo los esfuerzos y dificultades de este proceso, y que siempre estuvo allí para escucharme y leer las ideas que más trabajo costaba escribir, muchas, muchas gracias.

Por último, agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo financiero que me dieron a lo largo de esta etapa, a través de la beca doctoral y del proyecto “Transferencia de conocimiento orientada hacia problemas nacionales de salud: el caso de la diabetes” (CB2015-258387), del cual mi investigación hizo parte.

RESUMEN

En esta tesis se analizan los efectos de la regulación en los procesos de innovación de la industria farmacéutica, a partir de una metodología cualitativa que es poco usada en la literatura que estudia la relación entre regulación e innovación. La investigación se basa en un estudio de caso, correspondiente al proceso de innovación de un nuevo medicamento para tratar la diabetes, desarrollado por una empresa farmacéutica de capital mexicano. Para la valoración de los efectos de la regulación en el proceso de innovación en esta investigación se sugiere una serie de criterios que pueden verse afectados positiva o negativamente. Así, esta propuesta metodológica se convierte en uno de los principales aportes de esta investigación.

El análisis lleva a identificar que los requisitos regulatorios se concentran principalmente en tres etapas: ensayos clínicos, registro sanitario y manufactura; que persiguen objetivos mayormente sociales, la protección de la salud de la población. La investigación evidencia que la normatividad genera tanto efectos positivos como negativos. Entre los efectos positivos, destacan la regulación sobre propiedad intelectual y sobre la calidad del medicamento que resultan por favorecer el desarrollo de más innovaciones. Contrariamente, los principales efectos negativos se relacionan con la implementación de la regulación, que genera retrasos en las actividades planeadas, lo que a su vez conlleva a sobrecostos, pérdidas de competitividad e incertidumbre sobre el retorno de la inversión.

A partir de la experiencia de otras farmacéuticas también se evidencia que existen efectos diferenciados de la regulación en el proceso de innovación, varios de ellos condicionados a si la empresa que adelanta el proceso de innovación es nacional o transnacional. Adicionalmente se identifican otros factores no regulatorios que también condicionan el proceso de innovación, como las capacidades de la empresa, la dependencia política de la Cofepris y la infraestructura disponible para adelantar investigación clínica. En general, a partir de la evidencia analizada, la tesis realiza una aportación empírica.

ABSTRACT

This thesis analyzes the effect of regulation on the pharmaceutical industry's innovation processes, it is based on a qualitative methodology that is barely used in the literature that studies the relationship between regulation and innovation. This research is based on a case study, that corresponds to the innovation process of a new drug to treat diabetes developed by a Mexican-based pharmaceutical company. To assess the effect regulation has on the innovation process, this research suggests a series of criteria that may be positively or negatively affected. Thus, this methodological proposal becomes one of the main contributions of this research.

The analysis leads to identify that the regulatory requirements are mainly focused in three stages: clinical trials, sanitary registration, and manufacturing; pursuing mainly social objectives, the protection of the people's health. Research shows that regulations lead to both positive and negative effects. Among the positive effects, the regulation on intellectual property and on the quality of medicines that resulting from favoring the development of more innovations stand out. On the contrary, the main negative effects are related to the implementation of the regulation, which generates delays in the planned activities, leading to increases in costs, loss of competitiveness, and uncertainty on investment return.

From the experience of other pharmaceutical companies, it is also evident that there are differentiated effects of regulation in the innovation process, several of which are conditioned to whether the company carrying out the innovation process is domestic or transnational. Additionally, other non-regulatory factors are identified that also condition the innovation process, such as the capabilities of the company, the political dependence of Cofepris and the infrastructure available to carry out clinical research. In general, based on the evidence analyzed, this thesis makes an empirical contribution.

ÍNDICE DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	1
1. REGULACIÓN Y SISTEMAS DE INNOVACIÓN	10
1.1 Regulación e innovación.....	12
1.1.1 Instituciones, regulación e innovación	12
1.1.2 Taxonomía de la regulación	19
1.1.3 Estudios sobre el efecto de la regulación en la innovación	25
1.2 El enfoque de Sistemas de Innovación	34
1.2.1 Sistema Sectorial de Innovación	39
1.2.2 La regulación como parte de las instituciones del sistema de innovación	43
1.3 Marco conceptual de la investigación.....	48
1.3.1 Diseño conceptual.....	49
1.3.2 Principales conceptos	51
1.4 Conclusiones del capítulo	55
2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	58
2.1 Estrategia de investigación	59
2.2 Fuentes de información y estrategias para su recolección	64
2.3 Estrategia para el análisis de la información.....	69
3. EL SISTEMA DE INNOVACIÓN DEL SECTOR FARMACÉUTICO Y EL PROBLEMA DE LA DIABETES EN MÉXICO	78
3.1 Contexto internacional de la industria farmacéutica.....	80
3.2 La industria farmacéutica en México.....	90
3.3 El sistema de innovación del sector farmacéutico en México	98
3.4 El problema de la diabetes en México	109
3.5 Conclusiones del capítulo	116
4. REGULACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA MEXICANA.....	119
4.1 Documentos normativos que regulan la industria farmacéutica.....	122
4.2 Análisis de la regulación de acuerdo con las etapas del desarrollo de nuevos medicamentos	127
4.2.1 Investigación y Desarrollo.....	127
4.2.2 Preformulación	129

4.2.3	Desarrollo preclínico	131
4.2.4	Ensayos clínicos	133
4.2.5	Formulación y evaluación	137
4.2.6	Proceso de registro	139
4.2.7	Manufactura.....	148
4.2.8	Comercialización	153
4.2.9	Farmacovigilancia	159
4.3	Otros aspectos generales regulados en la industria.....	160
4.4	Conclusiones del capítulo	164
5.	SILANES Y SU NUEVO MEDICAMENTO PARA LA DIABETES	167
5.1	Laboratorios Silanes	168
5.1.1	Características generales.....	169
5.1.2	Actividades y resultados de innovación	171
5.2	Desarrollo del DMMET- nuevo medicamento para la diabetes	178
5.3	Conclusiones del capítulo	191
6.	EL ROL DE LA REGULACIÓN EN EL PROCESO DE DESARROLLO DEL NUEVO MEDICAMENTO PARA LA DIABETES –DMMET–.....	193
6.1	Requisitos regulatorios según la etapa de desarrollo	195
6.1.1	Investigación y desarrollo.....	195
6.1.2	Desarrollo farmacéutico	197
6.1.3	Ensayos clínicos	200
6.1.4	Registro Sanitario	203
6.1.5	Manufactura.....	206
6.1.6	Comercialización	207
6.1.7	Farmacovigilancia	210
6.2	Efectos generados por la regulación en el desarrollo del DMMET.....	211
6.2.1	Efectos según las etapas del proceso de innovación.....	212
6.2.2	Efectos asociados a factores no regulatorios	229
6.3	Conclusiones del capítulo	231
7.	LA VISIÓN DE OTROS ACTORES SOBRE LOS EFECTOS DE LA REGULACIÓN EN LA INNOVACIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA MEXICANA.....	237
7.1	Efectos de la regulación en innovaciones tanto de farmacéuticas nacionales como transnacionales.....	238

7.2	Efectos diferenciados de la regulación en la innovación, de acuerdo con el tipo de empresa farmacéutica	253
7.3	Otros factores, no regulatorios, que afectan la innovación.....	259
7.4	Recomendaciones de política para el fomento de la innovación en la industria farmacéutica mexicana	268
7.5	Conclusiones del capítulo	273
8.	CONCLUSIONES.....	277
8.1	Doble efecto de la regulación en las diferentes etapas del desarrollo de medicamentos innovadores.....	280
8.2	Efectos diferenciados de la regulación de acuerdo con la empresa que desarrolla el medicamento innovador	285
8.3	Recomendaciones de política, limitaciones y futuras líneas de investigación.....	289
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	292
	ANEXOS	324

Índice de tablas

Tabla 1.1.	Tipos de regulación según objetivos	19
Tabla 1.2.	Tipos de regulación según el vínculo o relación que afectan dentro del SI	21
Tabla 1.3.	Tipos de regulación a nivel sectorial	24
Tabla 1.4.	Efectos de la regulación económica en la innovación.....	29
Tabla 1.5.	Efectos de la regulación social en la innovación.....	30
Tabla 1.6.	Efectos de la regulación institucional en la innovación	32
Tabla 1.7.	Definiciones de Sistema Nacional de Innovación	35
Tabla 1.8.	Vinculación de las instituciones en los SI, según diversos autores.....	43
Tabla 1.9.	Hallazgos sobre regulación en estudios sobre sistemas de innovación.....	47
Tabla 1.10.	Tipos de medicamentos innovadores.....	54
Tabla 2.1.	Cadenas de búsqueda para la identificación de patentes de titulares mexicanos	65
Tabla 2.2.	Principales fuentes de información para el desarrollo del estudio de caso	66
Tabla 2.3.	Entrevistas realizadas según tipo de actor, cargo y objetivo de la entrevista.....	68
Tabla 2.4.	Categorías empleadas para el análisis de la regulación, según número de codificaciones y documentos en los que se codificó	71
Tabla 2.5.	Atributos de la base de documentos normativos	72
Tabla 2.6.	Categorías empleadas para el análisis del estudio de caso, según número de codificaciones	73
Tabla 2.7.	Aspectos que pueden verse afectados por la regulación y criterio para determinar el efecto.....	75
Tabla 3.1.	Etapas y objetivos para el desarrollo de medicamentos innovadores.....	81
Tabla 3.2.	Volumen de ventas y gasto en I+D de las principales compañías farmacéuticas a nivel mundial, 2019	85

Tabla 3.3. Gasto en medicamentos, material médico y otros productos farmacéuticos como porcentaje del PIB y del gasto sanitario total en algunos países, 2016	89
Tabla 3.4. Principales empresas farmacéuticas en México, 2018	97
Tabla 3.5. Monto invertido en I+D en millones de pesos, como proporción de las ventas y la inversión total, 2008-2016	100
Tabla 3.6. Inversión en I+D según tipo de actividad, en millones de pesos, 2012-2016 ...	101
Tabla 4.1. Distribución de los documentos normativos según tipo de documento y campo de aplicación.....	125
Tabla 4.2. Número de aspectos regulados según etapa del proceso y objetivo de la regulación*	126
Tabla 4.3. Principales aspectos regulados, relacionados con la etapa de I+D.....	129
Tabla 4.4. Principales aspectos regulados, relacionados con la etapa de Preformulación .	130
Tabla 4.5. Principales aspectos regulados, relacionados con la etapa de Desarrollo preclínico	133
Tabla 4.6. Principales aspectos regulados, relacionados con la etapa de Ensayos clínicos	137
Tabla 4.7. Principales aspectos regulados, relacionados con la etapa de Formulación y evaluación.....	139
Tabla 4.8. Principales aspectos regulados, relacionados con los derechos de propiedad intelectual.....	143
Tabla 4.9. Requisitos para el registro de medicamentos en México, según modalidad	145
Tabla 4.10. Principales aspectos regulados, relacionados con el registro de medicamentos	148
Tabla 4.11. Principales aspectos regulados, relacionados con la etapa de manufactura	152
Tabla 4.12. Principales aspectos regulados, relacionados con la etapa de comercialización	158
Tabla 4.13. Principales aspectos regulados, relacionados con la etapa de farmacovigilancia	160
Tabla 4.14. Posibles efectos regulatorios identificados en instrumentos de política pública	162
Tabla 5.1. Número de mecanismos de protección de la propiedad intelectual solicitados y concedidos	177
Tabla 5.2. Patentes solicitadas y concedidas según indicación terapéutica.....	177
Tabla 6.1. Documentos regulatorios y aspectos que se satisficieron durante la etapa de I+D	196
Tabla 6.2. Documentos regulatorios y aspectos que se satisficieron durante la etapa de Desarrollo farmacéutico	199
Tabla 6.3. Documentos y aspectos regulatorios que se satisficieron durante la etapa de ensayos clínicos	201
Tabla 6.4. Documentos y aspectos regulatorios que se satisficieron durante la etapa de solicitud de registro sanitario.....	204
Tabla 6.5. Documentos y aspectos regulatorios que se satisfarán durante la etapa de manufactura	207
Tabla 6.6. Documentos y aspectos regulatorios que se satisfarán durante la etapa de comercialización.....	208
Tabla 6.7. Efectos causados por la regulación en la etapa de I+D	212

Tabla 6.8. Efectos causados por la regulación en la etapa de desarrollo farmacéutico.....	215
Tabla 6.9. Efectos causados por la regulación en la etapa de ensayos clínicos	217
Tabla 6.10. Efectos causados por la regulación en la etapa de registro sanitario.....	221
Tabla 6.11. Efectos causados por la regulación en la etapa de manufactura.....	224
Tabla 6.12. Efectos causados por la regulación en la etapa de comercialización	225
Tabla 6.13. Efectos causados por la regulación en la etapa de farmacovigilancia.....	227
Tabla 6.14. Principales efectos positivos y negativos causados por la regulación, sobre el desarrollo de la innovación, según etapa del proceso.....	234
Tabla 7.1. Efectos de la regulación en la innovación, comunes tanto farmacéuticas nacionales como transnacionales.....	239
Tabla 7.2. Efectos diferenciados de la regulación en la innovación, según tipo de empresa farmacéutica.....	253

Índice de gráficas

Gráfica 1.1. Elementos considerados en el análisis del efecto de la regulación en la innovación de la industria farmacéutica	51
Gráfica 3.1. Número de patentes solicitadas ante USPTO y EPO, en el campo farmacéutico 2005-2017.....	84
Gráfica 3.2. Número de patentes otorgadas por USPTO y EPO, en el campo farmacéutico 2005-2017.....	84
Gráfica 3.3. Producción y consumo de la industria farmacéutica mexicana, 2016-2022*... 95	
Gráfica 3.4. Número de patentes solicitadas y concedidas en México a titulares mexicanos, en el campo farmacéutico, 2009-2018.....	106
Gráfica 3.5. Número de patentes solicitadas y concedidas en México a extranjeros, en el campo farmacéutico, 2009-2018	106
Gráfica 4.1. Distribución jerárquica de la regulación.....	124
Gráfica 4.2. Participación de las instituciones que emitieron la normatividad	124
Gráfica 5.1. Modelo de desarrollo de nuevos productos	172
Gráfica 5.2. Sistema de Gestión Tecnológica de Silanes	174

Índice de anexos

Anexo 1. Conclusiones de algunos estudios sobre el efecto de la regulación económica en la innovación	324
Anexo 2. Conclusiones de algunos estudios sobre el efecto de la regulación social en la innovación	327
Anexo 3. Conclusiones sobre el efecto de la regulación institucional en la innovación, según alcance del estudio.....	328
Anexo 4. Etapas y actividades para el desarrollo de medicamentos innovadores.....	329
Anexo 5. Listado de documentos normativos considerados en el análisis.....	334

Anexo 6. Estadísticas descriptivas complementarias sobre los documentos normativos analizados	345
Anexo 7. Requisitos para la solicitud de los permisos de importación de materias primas y medicamentos destinados a investigación en humanos	347
Anexo 8. Requisitos para la solicitud de registro sanitario de medicamentos	349
Anexo 9. Información y documentación para la solicitud de registro de medicamentos alopáticos mediante acuerdo de equivalencia.....	362
Anexo 10. Información y documentación para la solicitud de registro de medicamentos biológicos y biotecnológicos mediante acuerdo de equivalencia.....	363
Anexo 11. Proyectos financiados por el Programa de Estímulos a la Innovación del Conacyt, 2009-2018.....	366

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica se distingue por tener una alta integración de los procesos y actividades que componen su cadena de valor, por basarse en actividades de investigación y desarrollo (I+D) para la generación de nuevos productos, por emplear personal altamente calificado, así como por producir y consumir conocimiento de alto valor, y usar tecnología especializada. Además, se caracteriza como un sistema por el número de actores que participan a la hora de desarrollar e introducir medicamentos innovadores, por ejemplo, empresas, universidades, centros y organizaciones de investigación, entidades reguladoras y financieras, y clientes, entre otros (Sarkissian, 2019).

En México, como manifiestan Martínez y otros (2018), la industria farmacéutica es prioritaria por dos razones: i) por el bienestar que genera en la población con la oferta de productos terapéuticos para atender sus necesidades de salud, que se refleja de cierta forma en la esperanza de vida de la población, que pasó de 49 años en 1950 a 74,88 para el año 2017 (INEGI, 2019b); y ii) por su contribución a la industria manufacturera nacional, pues demanda productos y servicios de 161 sectores productivos y es proveedora para otros 130 sectores, y aporta en promedio un 4,1% al PIB manufacturero del país, siendo dentro del sector manufacturero la quinta actividad más importante (Canifarma, 2016). De acuerdo con Duenas & González (2019), la industria mexicana representó en 2018 el segundo mercado más grande en América Latina y el doceavo a nivel internacional.

La configuración y dinámica actual de la industria farmacéutica mexicana es el resultado de diferentes transformaciones por las que ha atravesado, y de las condiciones del entorno bajo las cuales las empresas farmacéuticas han desarrollado capacidades científicas, tecnológicas y de innovación. La industria farmacéutica mexicana nació durante la primera mitad del siglo XIX, cuando se empezaron a producir y comercializar localmente medicamentos, y cuando las grandes compañías farmacéuticas empezaron a crear filiales en el país (Godínez & Aceves, 2014). Particularmente, durante el periodo de industrialización por sustitución de

importaciones se empezaron a marcar grandes diferencias entre las empresas nacionales y las extranjeras, pues mientras las transnacionales fueron avanzando en la construcción de capacidades de I+D y en el desarrollo de medicamentos innovadores, las empresas locales se especializaron en la imitación de productos (Guzmán & Guzmán, 2009), sin desarrollar capacidades de innovación (Solleiro & Terán, 2014b).

Posteriormente, se dieron otros cambios, entre los que destacan: i) la incorporación de México al Acuerdo General sobre Comercio y Aranceles en 1986, que llevó a la disminución de aranceles a las materias primas e ingredientes activos farmacéuticos; ii) la aplicación del Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio en 1991, que significó la ampliación del tiempo de protección de las patentes y la restricción a copiar medicamentos protegidos con patentes aun cuando el proceso de obtención fuera diferente; y iii) los cambios en la Ley General de Salud, entre ellos: la creación del Programa Nacional de Medicamentos Genéricos Intercambiables y la definición del primer catálogo de este tipo de medicamentos en 1998, así como la publicación del reglamento de insumos para la salud en 1998, y el establecimiento de las condiciones para la publicidad de los medicamentos en el 2000 (Dussel, 1999; Yáñez, 2010; Romay, 2014).

Los anteriores hechos dan cuenta de los objetivos de la política farmacéutica nacional, que han estado encaminados a aumentar la disponibilidad y acceso a medicamentos seguros, tanto innovadores como genéricos, en el mercado nacional, sin promover que estos sean de fabricación nacional o extranjera. Esto bajo el principio que la disposición oportuna de medicamentos eficaces, seguros, de calidad y asequibles, es un factor que contribuye al bienestar de la sociedad, y así, de manera indirecta, al desarrollo económico del país (Secretaría de Salud de México, 2005a; Cofepris, 2017b). En función de esto, toma relevancia el análisis de la dinámica innovadora de las empresas farmacéuticas en el país, para identificar en qué medida contribuyen con dicho objetivo, qué factores estimulan o limitan su desempeño y cómo se relacionan con otros actores de su entorno para innovar.

Siguiendo la noción de sistemas sectoriales de innovación de Malerba (2002), en el Sistema de Innovación del Sector Farmacéutico Mexicano (SISFarMex), además de las empresas participan otros actores como: i) organizaciones productoras de conocimiento, como universidades, centros de investigación y laboratorios, que a su vez se conforman por investigadores y grupos de investigación; ii) otras organizaciones del sistema de salud, del sector financiero, educativo, gubernamental, como la agencia reguladora (Cofepris), la Secretaría de Salud, el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI) y Conacyt, así como proveedores y agremiaciones y organizaciones de investigación por contrato, entre otros; y iii) los consumidores de los medicamentos y tratamientos innovadores (Secretaría de Economía de México; ProMéxico, 2018).

En una aproximación al SISFarMex, algunos autores sugieren que este carece de: i) condiciones favorables para que las empresas farmacéuticas transnacionales inviertan en I+D en el país; ii) incentivos adecuados para que los investigadores nacionales produzcan y protejan el conocimiento sobre nuevas moléculas, medicamentos y tratamientos, dentro y/o fuera del territorio nacional; y iii) políticas e instrumentos eficientes que promuevan la articulación entre el Estado, la Academia y el Sector productivo (Guzmán & Guzmán, 2009; Ulloa, 2017b; Contreras, 2017).

Dentro de los factores que podrían explicar el desempeño del Sistema de innovación se encuentran: i) las instituciones, entendidas como las reglas del juego (North, 1990), que condicionan las relaciones entre los actores, y ii) los instrumentos de política pública que fija el gobierno, por ejemplo, para financiar la innovación, desarrollar capacidades tecnológicas en las empresas o para crear nuevos mercados, entre otros. Particularmente sobre las instituciones, que pueden ser tanto impuestas por el gobierno como acordadas entre los actores, Blind (2010) sugiere que la regulación, como instituciones impuestas por el gobierno, se puede emplear como un instrumento para el fomento de la innovación; además, Edquist (2011), argumenta que la regulación influye en el comportamiento innovador tanto de las empresas como de los demás agentes que interactúan con las empresas en el marco de los sistemas de innovación.

La regulación ha sido objeto de estudios desde el institucionalismo económico, con el fin de entender cómo condicionan el desempeño y actividad innovadora de las empresas, en diferentes contextos, a nivel de industria o de país. Los hallazgos sobre estos estudios no han sido concluyentes (Brousseau, 1998; Stewart, 2010; Blind, 2016; United Nations, 2017), pues se ha evidenciado que la regulación puede obstaculizar la innovación cuando es excesiva, rígida o anticuada (OCDE, 1997a; Sarkissian, 2019); o por el contrario, puede promoverla, por ejemplo, al remover barreras para la cooperación, al apoyar a centros y programas de investigación (Edquist, 2011; Peter, Veen, Doranova, & Miedzinski, 2014a), así como mediante la contratación pública de bienes y servicios innovadores o la adquisición de bienes o servicios para los cuales todavía se necesita hacer I+D (World Bank, 2010).

Especialmente para el caso de la industria farmacéutica, los estudios se han basado en estudios econométricos para medir el impacto de un cambio regulatorio en variables como: i) la inversión en I+D o en otras actividades de innovación (Koenig & MacGarvie, 2011; Busfield, 2020), ii) el número de patentes solicitadas y otorgadas (Koch, Rafiqzaman, & Rao, 2004; Billette de Villemeur & Versaevel, 2019), iii) el número de nuevas entidades moleculares registradas (Philipson, 2002; Reaves, 2003; Grossmann, 2013), y iv) el precio de los nuevos medicamentos (Wright, 2004; Golec & Vernon, 2010; González, Macho-Stadler, & Pérez-Castrillo, 2016; Kennedy, 2019).

Considerando lo anterior, el interés de esta investigación es contribuir al análisis de la relación entre regulación e innovación, en el marco de la industria farmacéutica mexicana, a partir del análisis de un estudio de caso, que corresponde al proceso de desarrollo de un nuevo medicamento para la diabetes. La elección del medicamento para la diabetes se realizó teniendo en cuenta el impacto que tiene esta enfermedad en la población mexicana. Según Barraza-Lloréns y otros (2015), la diabetes se ha convertido en un grave problema de salud por su alta prevalencia, el alto grado de mortalidad y la discapacidad que genera. De acuerdo con la Federación Internacional de la Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) en 2019 México ocupó el sexto lugar entre los países con mayor número de personas con diabetes, con 12.8

millones de enfermos, entre 20 y 79 años, que representaban el 10.2% de la población nacional, y para 2030 podrían llegar a ser 17.2 millones y hasta 22.3 millones para 2045.

Además, la diabetes es la segunda causa de muerte en México y está entre las cinco principales causas de años de vida vividos con discapacidad. De acuerdo con INEGI (2020), en 2015 este padecimiento fue el responsable del 15% de las defunciones, del 15,4% para 2016 y de 14% para el 2018. Así mismo, fue la principal causa de muerte en la población mexicana entre 35 y 79 años en 2014, representó el 9,3% de muertes femeninas y el 8,9% de muertes masculinas; y es responsable de la pérdida de dos años en la esperanza de vida de la población mexicana (OPS, 2017). Aunado a lo anterior, parece que la población mexicana con diabetes tiene mayor riesgo de muerte a causa del Covid-19, pues más del 37% de los fallecidos por este virus tenían diabetes (Secretaría de Salud de México, 2020b).

De acuerdo con los argumentos expuestos anteriormente, el objetivo de esta investigación es analizar la regulación mexicana y su incidencia en el proceso de desarrollo de nuevos medicamentos en el mercado nacional, enfatizando en los efectos en el proceso de desarrollo de un nuevo medicamento para la atención de la diabetes. De este objetivo general se desprenden tres objetivos específicos: i) caracterizar las leyes, normas, acuerdos y otro tipo de regulaciones que inciden en el desarrollo e introducción de nuevos medicamentos en la industria farmacéutica mexicana y en las relaciones de la industria con otros actores del sistema de innovación; ii) analizar el proceso de desarrollo de nuevos medicamentos y los retos que desde la regulación se plantean en cada una de las etapas del proceso; y iii) discutir las diferencias de los efectos generados por la regulación en el proceso de innovación, según el medicamento sea desarrollado por una farmacéutica nacional o transnacional.

Para el cumplimiento de los objetivos se planteó una metodología cualitativa, basada en el caso de un nuevo medicamento para la diabetes. La unidad de análisis del caso fue el efecto de la regulación en las diferentes etapas de desarrollo del medicamento, desde la etapa de invención de la molécula hasta su comercialización. Adicionalmente se analizó la experiencia de otros actores del SISFarMex, como agremiaciones, consultores especializados, institutos

de investigación, la agencia reguladora y otras empresas farmacéuticas, para analizar otros efectos que la regulación genera en la innovación, y en el proceso de desarrollo, y además distinguir los efectos que varían dependiendo del tipo de empresa que desarrolla la innovación (farmacéuticas nacionales o transnacionales).

Las entrevistas fueron la fuente principal de información, porque como han evidenciado Peter y otros (2014a), a veces los efectos de la regulación no son cuantificables y se debe recurrir a la experiencia de los actores involucrados en el proceso de innovación. Las entrevistas estuvieron orientadas principalmente a responder dos preguntas: ¿cuáles fueron los requisitos regulatorios que tuvieron que cumplir a lo largo del proceso de innovación, diferenciado por etapas?, y ¿cómo dicha regulación afectó el proceso de innovación? A partir de la información recabada se hizo un análisis de contenido dirigido (Hsieh & Shannon, 2005), pues en la literatura no estaban predefinidas las categorías o variables a considerar en un estudio de este tipo.

Los resultados de esta investigación permiten generar contribuciones tanto en lo teórico como en lo metodológico y empírico. La contribución a la literatura resulta del aporte que se hace a los enfoques sobre: i) la relación entre regulación e innovación, y ii) los sistemas sectoriales de innovación, dado que se analizan los efectos de la regulación no solamente en las empresas y sus innovaciones (como se suele hacer en los estudios bajo el primer enfoque), sino también los efectos sobre el relacionamiento de las empresas con otros actores de su sistema de innovación (estas características suelen estudiarse de manera agregada dentro de los análisis de las instituciones en los SSI).

La contribución en lo metodológico se sustenta en el uso de métodos cualitativos, a partir del estudio de caso y de la operacionalización de las variables (propuestas y validadas), que dan cuenta de los aspectos que pueden verse afectados por la regulación y que generan efectos tanto en la innovación como en las capacidades de innovación de las empresas, a lo largo de las diferentes etapas del proceso de innovación. En lo empírico, la contribución se sustenta en la evidencia generada sobre los efectos de la regulación en: i) el proceso de desarrollo de

nuevos medicamentos en la industria farmacéutica mexicana, ii) las diferentes etapas del proceso de desarrollo de un nuevo medicamento para la diabetes, y iii) el relacionamiento de las empresas con otros actores de su sistema para el desarrollo de actividades conducentes a la innovación. Así mismo, en las recomendaciones de política que se desprenden de los hallazgos.

Este documento se encuentra organizado en 8 capítulos, además de esta introducción. En el primer capítulo se presentan los dos enfoques teóricos que sustentan esta investigación y se expone el marco conceptual; el capítulo se compone de tres apartados, en el primero se define la regulación, se presentan las taxonomías más usadas en los estudios sobre la relación entre regulación e innovación, y se exponen los principales hallazgos de dichos estudios. En el segundo apartado se revisa la literatura sobre sistemas de innovación, focalizándose en los sistemas sectoriales de innovación y en el rol de las instituciones dentro del enfoque del sistema de innovación. En el tercer apartado se discute y sistematiza el marco conceptual de la investigación, allí se muestra la propuesta de integración de las dos temáticas y se definen los conceptos que se emplean a lo largo de la investigación.

En el segundo capítulo se expone el diseño metodológico de la investigación, allí se explica la estrategia de investigación, se indican las fuentes de información consultadas y se presenta la estrategia desarrollada para el análisis de la información, tanto para el estudio de caso como para la contextualización del SISFarMex y del problema de diabetes. El tercer capítulo es de tipo contextual y se compone de tres apartados; en el primero se presentan las principales características de la industria farmacéutica a nivel mundial y se analiza la innovación que generan, considerando la evolución en la inversión en I+D, las patentes, el gasto en medicamentos y las empresas dominantes; en el segundo apartado se analiza la industria en México y la dinámica de su respectivo sistema de innovación, se destacan las capacidades de I+D e innovación y los resultados obtenidos a partir de estas; finalmente, en el tercer apartado se analiza el problema que enfrenta México a causa de la diabetes, se explican las iniciativas desarrolladas para su atención, a nivel de políticas, programas y la regulación.

El objetivo del capítulo 4 es presentar y analizar la regulación vigente para la industria farmacéutica mexicana, para más adelante, en los capítulos 6 y 7, analizar cómo la normatividad ha afectado el proceso de desarrollo de nuevos medicamentos, y si ha generado el mismo efecto tanto para empresas nacionales como transnacionales. El capítulo se compone de tres apartados, en el primero se hace una caracterización de los documentos normativos considerados en el análisis de contenido; en el segundo apartado se analiza la regulación para cada una de las etapas del proceso de desarrollo de nuevos medicamentos, distinguiendo los objetivos por los cuáles se regula (económicos, sociales o institucionales); en el último apartado se analizan otros aspectos regulados que generan efecto en la industria, en su mayoría son documentos que norman con objetivos institucionales sobre los derechos y responsabilidades de algunos actores como la Secretaría de Salud, la Cofepris o el Consejo de Salubridad General.

Los capítulos 5, 6 y 7 concentran la evidencia empírica de la investigación. En el capítulo 5 se presenta el caso de estudio, allí se expone una reseña del Laboratorio Silanes y del proceso de desarrollo de su nuevo medicamento para la diabetes -DMMET. El objetivo del capítulo 6 es exponer los requisitos regulatorios que tuvo que cumplir el Laboratorio Silanes en el desarrollo del medicamento y los efectos que éstos generaron en el proceso de innovación y en su relación con otros actores del SISFarMex. En el análisis se destacan los efectos positivos y negativos para cada una de las etapas del proceso de innovación, en relación con los aspectos propuestos, y se discuten con la literatura asociada; evidenciando cuales hallazgos confirman o rechazan lo encontrado en la literatura, así como otros efectos, nuevos, no referidos en estudios previos.

En el capítulo 7 se analizan otros efectos que la regulación genera en el proceso de desarrollo e introducción de medicamentos innovadores en la industria farmacéutica mexicana, identificados a partir de la experiencia de otros actores del SISFarMex, complementarios a los analizados en el capítulo 6. Además, se distinguen los efectos que varían dependiendo del

tipo de empresa que desarrolla la innovación (farmacéuticas nacionales o transnacionales), y se estudian otros factores no regulatorios que también afectan la innovación.

Finalmente, en el capítulo 8 se presentan las conclusiones de la investigación, destacando las contribuciones y los hallazgos de la investigación. Así mismo, se mencionan las limitaciones del estudio, se sugieren nuevas líneas de investigación y recomendaciones de política para el fomento de la innovación en medicamentos en la industria farmacéutica nacional.

1. REGULACIÓN Y SISTEMAS DE INNOVACIÓN

En este capítulo se presenta la literatura que da soporte a la investigación, que es pertinente para el análisis de la evidencia generada, dado que permite corroborarla o contrastarla con el conocimiento existente, así como para identificar los aportes que la investigación hace a la literatura. La selección de dicho cuerpo teórico surge de dos aspectos considerados en la investigación: i) que la innovación en medicamentos de las empresas de la industria farmacéutica es resultado de sus capacidades, pero además de sus relaciones con otras organizaciones que se encuentran en su entorno, como organizaciones productoras de conocimiento o entidades del gobierno; y ii) que la innovación puede verse afectada por las reglas que rigen la industria y por el nivel de exigencia que dichas reglas representan para las empresas, fungiendo en ocasiones como incentivos para innovar y en otros como barreras.

La literatura que fundamenta la investigación se conforma por dos grandes temáticas: i) la relación entre regulación e innovación, y ii) los sistemas sectoriales de innovación (SSI), las instituciones y la innovación. Respecto a la primera temática, la relación entre regulación e innovación ha sido estudiada ampliamente desde la esfera económica para diferentes sectores productivos, considerando como objeto de análisis el impacto de la regulación sobre las empresas que conforman la industria. Esta literatura resulta útil para esta investigación porque contribuye al entendimiento de cómo la regulación afecta a la innovación empresarial, y cómo los diferentes tipos de regulación intervienen a lo largo del proceso de innovación, así como en las relaciones entre las empresas y otros actores del sistema. Además, sirve para dar cimiento a la evidencia generada sobre la regulación de la industria farmacéutica mexicana, y para contrastar los resultados con los de ejercicios similares.

Respecto a la segunda temática, sobre los SSI, los estudios han sido más generales al incluir a la regulación como parte de las instituciones que condicionan y afectan el desempeño innovador del sistema, así como las relaciones entre los actores que lo integran. Esta revisión se concentra en los SSI porque resulta útil para hacer un análisis a nivel de un sector, en el

caso de esta tesis es el sector farmacéutico. Como lo indica Malerba (2002), el enfoque de los SSI sirve para identificar y entender los factores que afectan el desempeño y competitividad de las empresas, así como para el desarrollo de propuestas de políticas públicas. Además, contribuye a entender cómo la regulación, indirectamente, siendo parte de las instituciones del Sistema condiciona las relaciones entre los actores y los resultados de innovación.

En las dos temáticas descritas anteriormente se consideran la regulación y el entorno de las empresas de manera diferente, pero coinciden en concluir que la regulación afecta la innovación, a veces de manera positiva y otras de forma negativa. A partir de esto, se puede reconocer entonces que el diseño de la regulación, como un instrumento para el fomento de la innovación (Blind, 2010), toma relevancia en ambas temáticas y que la integración o complementariedad de los dos cuerpos de literatura en futuros estudios puede contribuir al avance del conocimiento sobre la relación regulación-innovación en el marco de los sistemas de innovación (SI).

Así, el objetivo del capítulo es sentar las bases teóricas sobre las cuales se discutirá más adelante, en los capítulos 6 y 7, la evidencia recabada sobre los efectos de regulación en la innovación de la industria farmacéutica mexicana, y en particular en el proceso de desarrollo de nuevos medicamentos para atender el problema de la diabetes. Para ello, este capítulo se conforma por cuatro apartados, en el primero de ellos se define la regulación, se pone especial atención a la regulación para la innovación, y se presentan las taxonomías más usadas en los estudios sobre la relación entre regulación e innovación, así mismo, se destacan los principales hallazgos de dichos estudios. En el segundo apartado se revisa la literatura sobre sistemas de innovación, focalizándose en los sistemas sectoriales de innovación y en el rol de las instituciones dentro del sistema. El siguiente apartado discute y sistematiza el marco conceptual de la investigación, allí se muestra la propuesta de integración de las dos temáticas y se definen los conceptos que se emplean a lo largo de la investigación. Finalmente, en el último apartado se presentan las conclusiones del capítulo.

1.1 Regulación e innovación

1.1.1 Instituciones, regulación e innovación

El término instituciones tiene diferentes significados para los autores que abordan el tema. Algunos reconocen las instituciones como las reglas del juego (Shubik, 1975; North, 1990), otros como las estructuras de gobierno que controlan los jugadores (Williamson, 1985), otros como la forma de jugar el juego (Schotter, 1981; Ostrom, 1991) y otros con los sistemas de creencias y expectativas que soportan el comportamiento institucionalizado (Greif, 2006). Además, la forma en que los institucionalistas han abordado el tema varía también. De acuerdo con Nelson & Sampat (2001), mientras algunos se han enfocado en las transacciones entre unidades económicas, como en la literatura sobre derechos de propiedad, otros se han concentrado en los rasgos de autoridad y control entre unidades económicas, como en la teoría del principal y el agente; y otros han centrado su atención en la coordinación y los acuerdos entre individuos para lograr un interés colectivo y evitar comportamientos egoístas, como en la teoría de juegos.

Siguiendo al institucionalismo económico, por los intereses de esta investigación, las instituciones son definidas como las reglas del juego, incluyendo tanto las reglas que emergen de manera natural como las que son impuestas, y que mediante restricciones dan forma a las elecciones de los individuos (North, 1990; Powell & DiMaggio, 1991). Desde el punto de vista de North (1990), a partir de las reglas del juego se define la forma en que el juego es jugado, donde el objetivo de los participantes (jugadores) es ganar el juego, a partir de la combinación de sus habilidades, estrategias y coordinación. En ese contexto, las reglas del juego se consideran importantes al menos por dos razones: i) porque a partir de su buena comprensión se condiciona la interacción humana y porque a partir de ellas se puede predecir, hasta cierto punto, lo que los actores pueden hacer en un contexto dado; de acuerdo con esto, los individuos pueden tomar decisiones y realizar acciones con cierto grado de certidumbre, logrando acuerdos transaccionales más eficientes¹; y ii) porque su conocimiento desalienta o

¹ Esta idea es la base del trabajo de Coase (1960).

excluye las acciones que serían más costosas que las que siguen y cumplen las reglas del juego (Nelson & Sampat, 2001).

Continuando con la visión de North (1990), se considera que las instituciones son las reglas de juego de la sociedad, que posibilitan las acciones de los individuos; y además determinan los incentivos que éstos tienen para realizar ciertas acciones (Aoki, 2001). Particularmente, las reglas impuestas por el gobierno son instituciones regulatorias que buscan afectar directamente el comportamiento de los agentes (Mariscal, 2008).

De acuerdo con la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), la regulación se refiere a la diversidad de instrumentos a partir de los cuales el Gobierno fija requisitos sobre las empresas y la sociedad. La regulación incluye leyes, normas formales e informales, y reglas subordinadas emitidas por el gobierno, así como las normas formuladas por organizaciones auto reguladoras y no gubernamentales, a quienes el gobierno les ha delegado poderes regulatorios² (OCDE, 1997a). El propósito de la regulación es maximizar el bienestar colectivo, en términos tanto económicos como sociales y medioambientales (Blind, 2012a). Como señala Coglianesi (2012), la regulación puede surgir de diferentes mecanismos y fuentes, como legislaturas, parlamentos, ministerios, secretarías, agencias o incluso de la ciudadanía mediante sus votos, en plebiscitos, por ejemplo; y su cumplimiento generalmente está respaldado por sanciones y multas.

Mariscal (2008), señala que existen dos escuelas de pensamiento económico en torno a la regulación, que en realidad no tienen una distinción tajante, sino que se retroalimentan analíticamente. Una de ellas es la positiva, y analiza el por qué existe la regulación y examina las conductas que hacen que el regulado desvíe su comportamiento para asegurar beneficios para sí mismo. La otra escuela es la normativa, y se basa en el principio de que los intereses públicos deben primar sobre los particulares y para ello se deben diseñar incentivos que

² En la literatura generalmente se usan como sinónimos regulación y marco regulatorio. En ambos casos se refiere al conjunto de instrumentos a partir de los cuales el Gobierno fija requisitos sobre las empresas y la sociedad.

influyan sobre las decisiones de los individuos. De acuerdo con la escuela normativa, y bajo el contexto teórico de la economía neoclásica, la regulación surge como mecanismo para generar incentivos para direccionar el comportamiento de las empresas según los intereses públicos y para solucionar fallas de mercado, es decir, fallas asociadas a características propias de los bienes y servicios en cuestión (Spiller & Tommasi, 2005). Estos por lo general son bienes públicos, que presentan externalidades o monopolios naturales (Libecap, 2005).

Sin embargo, desde la perspectiva del nuevo institucionalismo económico se modifica el supuesto neoclásico de costos de transacción cero y se reconoce a la regulación como un mecanismo para tratar los problemas de costos de transacción (Benham, 2005), así como para facilitar las relaciones entre el gobierno y las empresas, y para generar competencia entre las empresas, dada la naturaleza del mercado (información asimétrica y tensión entre grupos de interés) (Mariscal, 2008).

De acuerdo con Burns & Riechmann (2004), Coglianese (2010) y Lunn (2014), la regulación es el mecanismo para gestionar la interacción entre las políticas y el mercado, pues un entorno regulatorio de alta calidad es fundamental para vivir, trabajar y hacer negocios, y desempeña un papel clave para el fomento de la innovación, la productividad, el crecimiento, la apertura comercial y la inversión. Los principales problemas que surgen de la regulación se relacionan con conflictos entre los intereses públicos y privados (Gilardi & Maggetti, 2010); por ejemplo, cuando la regulación llega a: i) convertirse en obstáculos para alcanzar el bienestar económico y social, ii) impedir la innovación o a crear barreras para su difusión, o iii) proteger a ciertos sectores o actores, sobre otros. De allí surge la necesidad de que los entes reguladores actúen de manera independiente a los intereses privados, sin interferencia, es decir independiente de los políticos y de los cabildeos de la industria (Lim, Lee, Suh, & Bae, 2014).

Según lo indica la OCDE (1997a), la regulación se puede clasificar en tres categorías, de acuerdo con sus objetivos:

- i. Económica, para intervenir directamente en las decisiones del mercado. Este tipo de regulación pretende incrementar la eficiencia económica mediante la reducción de barreras para la innovación y la competencia, a menudo por medio de la desregularización y el uso de regulación que promueva la eficiencia.
- ii. Social, para proteger los intereses públicos como salud, seguridad, medio ambiente y cohesión social. Los cambios en este tipo de regulación están encaminados a buscar mayor flexibilidad, simplificación, menor costo y más efectividad.
- iii. Administrativa, mediante la cual el gobierno recoge información e interviene en las decisiones económicas individuales, principalmente del sector privado. Este tipo de regulación es comúnmente conocido como formalidad administrativa o burocrática y pretende eliminar o simplificar formalidades innecesarias o largas, así como incrementar la transparencia.

Desde la visión económica de la regulación, su estudio ha estado enfocado en la incidencia que ésta tiene sobre el desempeño económico y social a nivel de país. Así los objetivos de la regulación frecuentemente se han asociado con productividad, crecimiento, calidad y seguridad (geográfica y sectorial) y últimamente con el medio ambiente, pero no tanto con innovación (Peter, Veen, & Doranova, 2014b; Samford, 2015). Por ejemplo, la OCDE ha trabajado en el diseño e implementación de políticas regulatorias en los países miembros de la Organización, que tienen efectos sobre diversos sectores y sobre los países en general (OCDE, 2014a) o para promover la cooperación (OCDE, 2015), pero no específicamente para el fomento de la innovación.

Entre los instrumentos de evaluación de la regulación que ha diseñado la OCDE se encuentran la guía para el análisis del impacto de la regulación (RIA por sus siglas en inglés) (OCDE, 1997b; 2009) y el marco integrado para la evaluación del desempeño de la regulación y de la política regulatoria (Coglianese, 2012). Aunque en este tipo de

instrumentos se ha avanzado en evaluar el costo de cumplimiento que tiene la regulación para las empresas (Blind, 2012b), no se ha avanzado tanto en el diseño de regulaciones específicas para incentivar la innovación empresarial. Han estado más enfocadas, desde la administración pública, a la mejora regulatoria, o desde los estudios organizacionales a entender cómo las empresas responden a cambios en el mercado, asociados a cambios regulatorios³.

No obstante, se ha avanzado en estudios específicos sobre la relación entre regulación e innovación. Recientemente la Unión Europea (UE) ha dedicado esfuerzos por identificar, analizar, dirigir y planear los efectos que la regulación puede generar en la innovación. Esto ha llevado a que los hacedores de política de la UE trabajen en el desarrollo de procedimientos y métodos que permitan evaluar el impacto de la regulación, previo a su implementación, así como en revisiones más apropiadas para la regulación existente (Peter, Veen, & Doranova, 2014b). Un ejemplo de ello es la guía para la evaluación de las funciones y el efecto que debería cumplir una regulación para la innovación, que construyó en 2014⁴.

De acuerdo con Blind (2012a), la regulación para la innovación se refiere al conjunto de instrumentos que afectan los incentivos y capacidad de las empresas para innovar y hacer negocios; que puede ser considerada como un instrumento de política para el fomento de la innovación (Blind, 2010). Según Edquist (1997; 2011), dicha regulación, vista como un tipo de institución, influye en el comportamiento innovador de las empresas y en el de los demás agentes que interactúan con las empresas en el marco de los sistemas de innovación.

La regulación puede tener diferente impacto, directo o indirecto, sobre la innovación y las actividades desarrolladas en pro de ella (Blind, 2012a). La innovación puede ser obstaculizada por una regulación excesiva, rígida o anticuada que resulte frenando o

³ De acuerdo con McEntaggart y otros (2020), la relación entre regulación e innovación ha sido estudiada al menos desde cuatro corrientes de literatura: económica, estudios de la administración y organizacionales, estudios de la ciencia y la tecnología, y economía política. Por los fines de esta investigación se profundiza en esta relación desde la literatura económica.

⁴ Ver Regulatory screening: A short guide on the innovation effects of regulation (Peter, Veen, & Doranova, 2014b).

inhibiendo la difusión de la innovación, o reduciendo la calidad de los productos disponibles en el mercado (OCDE, 1997a; González, Macho-Stadler, & Pérez-Castrillo, 2016; Sarkissian, 2019). Contrariamente, la regulación podría favorecer la innovación, contribuyendo a generar nuevos sectores para el desarrollo de innovaciones, transformar los existentes o facilitar el desarrollo de innovaciones (Stewart, 2010; Peter, Veen, & Doranova, 2014b; Reisinger, Saurí, & Zenger, 2019); así mismo, apoyando a centros y programas de investigación, removiendo barreras para la cooperación, facilitando la movilidad de personal calificado entre organizaciones, mejorando las relaciones entre empresas y universidades (Edquist, 2011), o promoviendo la compra o contratación pública de productos y servicios innovadores (World Bank, 2010)⁵, entre otros.

Según Bardey y otros (2010), la regulación puede influir en la innovación de diferentes formas y en diferentes aspectos, promoviendo diferentes tipos de innovación, radicales o incrementales. Las más efectivas para estimular la innovación serían aquellas que: i) provoquen que las empresas innoven, radical o incrementalmente, para su cumplimiento, ii) no generen altos costos de cumplimiento, y iii) mitiguen el riesgo de producir falsas invenciones (invenciones sin viabilidad comercial) (Stewart, 2010). Sin embargo, el efecto dependerá del tipo de actividad, del tamaño de las empresas o del sector en el que se apliquen (Leone & Hemmelskamp, 1998; United Nations, 2017).

Stewart (2010) sugiere que una nueva regulación puede ser analizada desde tres dimensiones en las que afecta la innovación: i) flexibilidad, de acuerdo con el número de vías o formas que tengan las empresas para implementar los cambios que exige la regulación, ii) difusión de información, con relación a la cantidad de información que la regulación promueve para que sea compartida en el mercado, tanto en productores o prestadores de servicios como en consumidores o usuarios, y iii) rigor, en cuanto al grado de cambio que se requiere por parte

⁵ De acuerdo con el Banco Mundial (2010), las autoridades públicas estimulan la innovación de tres maneras: i) a través de la contratación pública de bienes y servicios innovadores, para la mejora de los servicios prestados, ii) cuando las entidades públicas adquieren bienes o servicios para los cuales todavía se necesita hacer investigación y desarrollo (adquisición pre-comercial), y iii) cuando el gobierno actúa como cliente para el lanzamiento de productos destinados a ser difundidos más ampliamente en el mercado.

de las empresas para cumplir con la regulación. Esto indicaría que mayor flexibilidad e información más completa facilitarían el desarrollo de la innovación y, dependiendo de la rigurosidad de la regulación, el costo de cumplimiento podría equilibrarse con el tipo de innovación deseada, pues un costo de cumplimiento alto demandaría una innovación radical.

De acuerdo con Blind (2010), la evaluación del efecto de la regulación es un instrumento importante para informar al diseño tanto de políticas regulatorias como de CTI⁶. De hecho, como indica la OCDE (1997c), muchas reformas y políticas regulatorias son estimuladas por los desarrollos tecnológicos, que conllevan a cambios en las estructuras de las industrias, como fue el caso de la biotecnología o las telecomunicaciones. A manera de ejemplo, una política regulatoria enfocada en las actividades de I+D, en un área tecnológica específica, debería coordinarse y sincronizarse con regulaciones que fomenten la demanda del sector, ya sea aumentando el poder adquisitivo a través de subsidios para nuevos productos o promoviendo su aceptación a través de regulaciones de seguridad que tienen en cuenta los nuevos riesgos emergentes. No obstante, se debe reconocer que no siempre es la regulación la que lleva a las empresas a innovar, en algunas ocasiones la causalidad es contraria.

Blind (2012a), sugiere las siguientes propuestas para el desarrollo de políticas regulatorias más amigables con la innovación: i) poner a la innovación como foco en las políticas regulatorias, ii) incrementar la calidad de la regulación relacionada con innovación, iii) mejorar la implementación de la regulación que fomente la innovación, iv) incluir a la innovación dentro de las evaluaciones ex ante y ex post que se hagan sobre el impacto de la regulación, v) optimizar la periodicidad con la que se revisa la regulación existente, vi) coordinar las diferentes políticas regulatorias para que fomenten la innovación, vii) llevar la innovación al centro de las políticas públicas y a los objetivos y cultura de los entes regulados, e viii) integrar la regulación en la investigación sobre SI.

⁶ De acuerdo con la OCDE (2015), las reformas regulatorias, implementadas a través de políticas regulatorias, son cambios que se realizan con el propósito de mejorar la calidad de la regulación, el desempeño, la relación costo-efectividad, la calidad legal y las formalidades relacionadas con el gobierno, su efectividad dependerá del contexto en que se haya analizado el impacto esperado de la regulación.

1.1.2 Taxonomía de la regulación

Diversos autores han estudiado el efecto de la regulación en la innovación y han distinguido diferentes categorías o clases de regulación. Las clasificaciones corresponden a diferentes criterios como el tipo de objetivo que se pretende alcanzar con la regulación (Blind, 2012a), el tipo de innovación que promueven (Stewart, 2010), el nivel de afectación que la regulación puede ocasionar en los sectores productivos (Laurencin, 1998), o las relaciones o vínculos entre actores que la regulación afecta (Blind, 2010). A continuación, se presentan cuatro clasificaciones más utilizadas en estudios sobre la relación entre innovación y regulación.

1.1.2.1 Tipos de regulación según su objetivo

Algunos de los autores que han estudiado la regulación que afecta la innovación han indicado que se pueden distinguir dos tipos de regulación, según sus objetivos: i) económica, la que tiene que ver con aspectos comerciales y de competencia en el mercado, y ii) social, que se relaciona con el medio ambiente y el bienestar de la sociedad en general (Leone & Hemmelskamp, 1998; Stewart, 2010). Sin embargo, otros autores consideran que existe un tercer tipo de regulación, asociada con la organización del mercado, que es de tipo institucional (Brousseau, 1998; Blind, 2010; 2012a; United Nations, 2017), y que guarda relación con la clasificación de la OCDE (1997a), que la denomina organizacional. En la Tabla 1.1 se presenta la clasificación.

Tabla 1.1. Tipos de regulación según objetivos

Tipo de regulación	Objetivo	Aspectos
Económica	Establecer las condiciones del mercado y las decisiones relacionadas a este.	<ul style="list-style-type: none">- Competencia- Antimonopolio- Fusiones y adquisiciones- Acceso al mercado- Fijación de precios- Empresas públicas y monopolios naturales

Tipo de regulación	Objetivo	Aspectos
Social	Control de la existencia de externalidades negativas e imposiciones a las empresas, para proteger el bienestar de la sociedad y el medioambiente.	<ul style="list-style-type: none"> - Protección ambiental - Salud y seguridad ocupacional - Seguridad de los consumidores y productores
Institucional	Controlar aspectos relacionados con el marco legal y los factores de capital y trabajo, bajo los cuales actúan las empresas.	<ul style="list-style-type: none"> - Protección del empleo - Leyes de quiebra - Derechos de propiedad intelectual - Derechos de responsabilidad - Inmigración

Fuente: Elaboración propia a partir de Blind (2012a; 2016).

Además de las regulaciones económica, social e institucional, Blind (2012a) señala que los estándares pueden considerarse como un tipo de regulación flexible, que tienden a promover la innovación a través de la promoción de la implementación de dichos estándares (estandarización). Complementariamente, los estándares pueden jugar como un mecanismo eficaz de aprovechamiento y difusión de los derechos de propiedad intelectual (Blind, 2013)⁷.

Recientemente, McEntaggart y otros (2020), han replanteado esta taxonomía y han propuesto una nueva tipología, resultado de la agrupación de los aspectos de la regulación institucional dentro de los otros dos tipos de regulación (social y económica), y adicionando otros aspectos regulados como la protección de datos y la seguridad de la información.

1.1.2.2 Tipos de regulación según el vínculo o la relación entre actores que afectan

Blind (2010), considera que el efecto de la regulación debe estudiarse tanto en relación con los resultados de la innovación, es decir en los productos, como con los insumos y procesos

⁷ La clasificación de los estándares y sus posibles efectos (positivos y negativos) sobre la innovación pueden ser consultados en Blind (2013).

de innovación. Siguiendo el enfoque de sistemas de innovación, basado en actores, relaciones e instituciones, Blind (2010) construyó una taxonomía para la regulación fundada en tres tipos de relaciones, bajo el supuesto de que a partir de ellas se da forma al mercado:

1. Relación proveedor-cliente: la regulación en este caso se enfoca en asegurar la libertad de elección por parte de los consumidores.
2. Relaciones externas de los proveedores: la regulación en este caso se dirige a reducir las externalidades negativas, a través de regulación ambiental, de seguridad ocupacional, o de responsabilidad sobre el daño a factores externos.
3. Interacción entre organizaciones del lado de la oferta: este tipo de regulación busca prevenir impactos negativos en los consumidores y en la sociedad en general; se centra al menos en tres aspectos: i) entrada y establecimiento de nuevas empresas en el mercado, ii) interacción entre empresas, y iii) nivel de competencia entre las empresas.

A partir de los tres tipos de relación, Blind (2010) identificó los principales tipos de regulación que deben considerarse para configurar un sistema de innovación exitoso, así como las funciones que la regulación debe cumplir dentro del SI (Ver Tabla 1.2). Cabe señalar que a pesar de lo pertinente que puede ser esta clasificación para el análisis de la regulación en los sistemas de innovación, a la fecha no se han adelantado trabajos empíricos al respecto.

Tabla 1.2. Tipos de regulación según el vínculo o relación que afectan dentro del SI

Tipo de relación	Regulación	Propósito	Funciones en el sistema de innovación
Oferta-demanda	Regulación de la relación oferta-demanda	Fomentar la eficiencia económica, mediante una buena relación entre oferta y demanda; promover la confianza entre proveedores y consumidores; hacer eficiente la interacción de	<ul style="list-style-type: none"> - Intercambio de información entre el lado de la demanda y la oferta - Promoción de la interacción entre usuarios y productores - Provisión de un marco legal seguro para las empresas

Tipo de relación	Regulación	Propósito	Funciones en el sistema de innovación
		productores y usuarios, y promocionar la difusión del conocimiento.	pioneras y los usuarios principales
Entre empresas y factores externos	Protección de la fuerza de trabajo	Proteger a la fuerza de trabajo de riesgos de salud y seguridad. Esta regulación pretende un balance entre los intereses económicos de las empresas y las necesidades de la fuerza de trabajo, no solo en términos de salarios.	- Provisión de un marco legal seguro para los empleadores y los empleados
	Protección del medio ambiente	Promover la innovación de tal forma que exista un balance entre los intereses económicos de las empresas y la protección de los recursos naturales y el medio ambiente. Así mismo, apoyar el intercambio de información, a través de la exigencia de etiquetas para ciertos productos, por ejemplo.	- Intercambio de información - Provisión de incentivos para la innovación en tecnologías ambientales - Creación de mercados para tecnologías ambientales - Provisión de un marco legal seguro para el lado de la oferta - Opción para promover ideas innovadoras radicales para los organismos reguladores
Interacciones en el lado de la oferta	Promoción del emprendimiento y la entrada al mercado	Incentivar la actividad emprendedora y la entrada de nuevas empresas al mercado. Así mismo, promover seguridad para dichos emprendedores y nuevas empresas, a través de regulación de insolvencia, por ejemplo.	- Provisión de incentivos para emprendedores innovadores - Creación de mercados para emprendedores y nuevas empresas - Provisión de un marco legal seguro para los emprendedores
	Regulación del comportamiento cooperativo del lado de la oferta	Prevenir consecuencias negativas para los consumidores, como altos precios y baja oferta, por ejemplo, a causa de la	- Intercambio de información entre empresas innovadoras - Provisión de incentivos para la innovación colaborativa

Tipo de relación	Regulación	Propósito	Funciones en el sistema de innovación
		cooperación entre empresas. En estos casos se requiere de regulación para controlar cárteles y fusiones y adquisiciones (no solamente antimonopolio), pero sin desincentivar la creación de grupos de trabajo para el desarrollo de la innovación de manera colaborativa.	<ul style="list-style-type: none"> - Creación de mercados que permitan grupos de trabajo colaborativos - Provisión de un marco legal seguro para las colaboraciones de las empresas
	Regulación del comportamiento anti-cooperativo del lado de la oferta	Asegurar un nivel suficiente de competencia, regulando precios, impuestos a las importaciones o acceso a infraestructura, por ejemplo. Estas regulaciones deben asegurar los incentivos para innovar, así como un marco legal seguro para los competidores.	<ul style="list-style-type: none"> - Intercambio de información entre el lado de la oferta y el de la demanda - Provisión de incentivos para la innovación - Creación de mercados para nuevas empresas - Provisión de un marco legal seguro para los competidores
	Derechos de propiedad intelectual (DPI)	Incentivar la ejecución de actividades de I+D, así como la introducción y difusión de productos y servicios en el mercado. Así mismo, facilitar el intercambio de conocimiento y reducir la incertidumbre legal. Este tipo de regulación además impacta a los otros dos tipos de relaciones.	<ul style="list-style-type: none"> - Intercambio de información sobre tecnologías innovadoras - Creación de mercados por medio de la definición de nuevos DPI - Reducción de la incertidumbre legal para los propietarios de los DPI

Fuente: Elaboración propia a partir de Blind (2010).

1.1.2.3 Tipos de regulación según el alcance del efecto que generan

Laurencin (1998) argumenta que a nivel sectorial se pueden distinguir dos tipos de regulación según el alcance del efecto que tiene: i) las que impactan en la estructura del sector, y ii) las que impactan en la conducta de las empresas. En la Tabla 1.3 se presenta esta clasificación para algunos sectores económicos en Europa⁸.

Tabla 1.3. Tipos de regulación a nivel sectorial

		Restricciones a la conducta	
		Impacto	
Restricciones a la estructura		Bajo	Alto
	Bajo	- <i>Servicios empresariales</i>	- <i>Transporte terrestre</i>
	Alto	- <i>Servicios de distribución</i>	- <i>Farmacéutica</i> - <i>Servicios financieros</i> - <i>Transporte aéreo</i>

Fuente: Laurencin (1998), traducción propia.

Esta clasificación no ha sido ampliamente usada, porque la mayoría de los estudios se han enfocado en determinar los impactos directamente en la innovación, y principalmente mediante modelos econométricos, para determinar la relación entre las variables analizadas.

1.1.2.4 Tipos de regulación según el tipo de innovación que promueven

De acuerdo con Stewart (2010), se pueden diferenciar dos tipos de regulación en la innovación según el tipo de innovación que se promuevan y sus beneficiarios:

- i. Innovaciones de mercado: la regulación que lleva a innovaciones de mercado generalmente beneficia a productores, consumidores y a la sociedad en general, aunque hay casos en los que solo beneficia a los productores, a costa del beneficio

⁸ Se debe tener en cuenta que esta clasificación dependerá además de la situación en cada país.

social. Por ejemplo, regulaciones de mercado, como las de fijación de precios o de condiciones para la entrada al mercado generalmente benefician a productores.

- ii. Innovaciones sociales: la regulación que estimula innovaciones sociales genera beneficios principalmente para la sociedad, pues las empresas normalmente no pueden capturar estos beneficios a través de sus ventas en el mercado. Por ejemplo, regulaciones que pretendan controles ambientales, mejorar condiciones de salud o seguridad, generan beneficios a la sociedad.

Esta tipología de la regulación generalmente es usada en complemento con la clasificación por objetivos, porque tienen varios aspectos en común y comparten la idea de que la regulación puede estar dirigida con fines económicos o sociales. Igualmente, más que plantear la regulación para obtener un tipo de particular de innovación, ésta se diseña pensando en el actor y en las actividades que realiza; en este sentido, una regulación podría estar pensada por ejemplo para empresas de un sector, independiente de si el resultado conlleva a una innovación de mercado o social (o ambas) para su propio sector o para otros.

1.1.3 Estudios sobre el efecto de la regulación en la innovación

Las diversas clasificaciones de la regulación, a pesar de construirse bajo criterios diferentes, comparten varios elementos. La mayoría de ellas se refieren a los mismos tipos de instrumentos o de regulación, como leyes antimonopolio, de fijación de precios, para protección de los consumidores o el medio ambiente, para los derechos de propiedad intelectual, para asegurar la salud de los trabajadores, para garantizar la competencia o regular el acceso de nuevas empresas en el mercado, entre otros. De cierta forma las clasificaciones son complementarias y no excluyentes, y dependiendo del tipo de estudio e interés del investigador se analiza el impacto de la regulación, por ejemplo, en el tipo de innovaciones que provocó o en los beneficios generados, entre otros.

De acuerdo con Blind (2012a; 2016), y como se verá a continuación, los efectos de la regulación en la innovación no son concluyentes a partir de los diferentes estudios que se han

hecho. Los resultados dependen del sector, país, tipo de regulación, tamaño de las empresas analizadas, alcance del efecto en el tiempo, e incluso de si la industria pertenece o no a cadenas globales, entre otros aspectos (Brousseau, 1998; Stewart, 2010; Blind, 2012a; 2012b; United Nations, 2017). Así mismo, los resultados pueden variar dependiendo de la metodología, variables o datos con los que se trabaje; de hecho, el efecto de la regulación no siempre es medible, ni comprobable a partir de los datos o de modelos econométricos, en algunas ocasiones se basa solamente en la experiencia de los actores involucrados (Peter, Veen, Doranova, & Miedzinski, 2014a).

Además de que los resultados de los estudios no son concluyentes, Brousseau (1998) y Blind (2012b) señalan que la mayoría de los análisis han caído en el error de hacer evaluaciones estáticas a un fenómeno dinámico. Los autores consideran que las evaluaciones se han hecho principalmente bajo un criterio de eficiencia, a partir de examinar la relación entre insumos y resultados de innovación.

El efecto de la regulación debe estudiarse tanto en los resultados de la innovación, es decir en los productos, como en los insumos y los procesos de innovación. Es decir que deberían considerarse los efectos que genera a lo largo de todo el proceso de desarrollo de la innovación. De allí, que Blind (2010) sugiera clasificar la regulación según las relaciones y funciones que cumplen en el marco del sistema de innovación o según la etapa del proceso de innovación que afectan (investigación, desarrollo, introducción al mercado, expansión y maduración del mercado). Como se verá en el siguiente capítulo (diseño metodológico) el análisis de la regulación a lo largo del proceso de innovación es la aproximación que se usa en esta investigación.

No obstante, la mayoría de los estudios han tipificado la regulación según su objetivo (económico, social o institucional) y se han concentrado en la relación insumos-resultados. Algunos de estos análisis se han hecho a nivel de país, otros a nivel de sector o industria, y algunos pocos para evaluar el impacto de una regulación en específico. A continuación, se

presentan los principales hallazgos de un conjunto de estudios, para cada uno de los tipos de regulación.

1.1.3.1 Regulación económica

La regulación con objetivos económicos ha sido la mayormente analizada, por el efecto directo que tiene sobre la competitividad empresarial y a su vez sobre la innovación. Particularmente, en la industria farmacéutica la mayoría de estudios ha analizado el impacto de este tipo de regulación; algunos estudios han encontrado por ejemplo que el aumento en la exigencia de la regulación para la introducción de nuevas sustancias o activos químicos en la industria provoca incrementos en la inversión en I+D y disminución en el número de innovaciones, y que la innovación tiende a concentrarse en grandes empresas multinacionales, que parecen tener mejores condiciones financieras (Grabowski & Vernon, 1977).

Otros autores, por ejemplo, encontraron que la regulación para el control de precios fomentaba el desarrollo de innovaciones de menor grado de novedad (Vernon, Golec, & Hughen, 2006), menor inversión en I+D (Schwartz, Ward, Xu, & Sullivan, 2018; Kennedy, 2019), o desincentivaba el desarrollo de nuevos medicamentos (González, Macho-Stadler, & Pérez-Castrillo, 2016). Por su parte, Vernos y otros (2009) identificaron que la regulación que logró la reducción de 10% en el tiempo de aprobación para la introducción de nuevos medicamentos en la industria farmacéutica estadounidense incrementó la inversión privada en I+D entre 1 y 2%.

Así mismo, por ejemplo, la regulación podría limitar el precio máximo de venta de un medicamento nuevo, y generar así un efecto negativo sobre los ingresos estimados por la empresa innovadora (Kaiser, Mendez, Rønne, & Ullrich, 2014; Reisinger, Saurí, & Zenger, 2019); o contrariamente, podría generar un efecto positivo si permitiera fijar el precio de venta de acuerdo a referentes internacionales, que se basan en la relación costo/beneficio

como en España, Austria o Australia, o según el valor o beneficio esperado del medicamento, como sucede en Brasil o Francia (Molina, González, & Carbajal, 2008; Grossmann, 2013).

En relación a la calidad de los medicamentos, por ejemplo, algunos autores han encontrado que el aumento de los requisitos para cumplir con los criterios de calidad, seguridad y eficiencia de los medicamentos puede desincentivar la innovación, porque acarrea mayores costos e incertidumbre (Bognar, y otros, 2017; Chorniy, Bailey, Civan, & Maloney, 2019) o contrariamente, puede incentivar la innovación en empresas relativamente nuevas que quieren ingresar al mercado o para las empresas existentes cuando hay una promesa de compra de los nuevos productos por parte del gobierno (Kuo, 2011; Lim & Suh, 2015).

En estudios para otras industrias, por ejemplo, se ha encontrado que: i) la regulación antimonopolio fomenta la innovación en las empresas y que hay una correlación positiva entre la intensidad de la competencia y las actividades de innovación (Koch, Rafiqzaman, & Rao, 2004); ii) en ciertos periodos de tiempo la regulación fomenta la inversión en I+D y la introducción de innovaciones, mientras que en otros las desincentivaba (Blind, 2012a); iii) la regulación puede ser empleada para fomentar la articulación entre los actores para desarrollar innovaciones de manera conjunta (Samford, 2015). En la Tabla 1.4 se presenta un resumen sobre los efectos positivos y negativos de este tipo de regulación en la innovación⁹.

⁹ En el Anexo 1 se presentan los hallazgos de algunos de los estudios sobre el efecto de la regulación económica en la innovación.

Tabla 1.4. Efectos de la regulación económica en la innovación

Tipo de regulación	Efectos positivos	Efectos negativos
Competencia	Incrementa y asegura los incentivos para la innovación.	Reduce rentas para los inversores y prohíbe la cooperación para la I+D.
Antimonopolio	Permite a los competidores entrar al mercado y ejercer presión sobre las compañías dominantes.	Se limitan los incentivos a invertir en I+D a las empresas dominantes en la innovación.
Fusiones y adquisiciones	Permite la adquisición eficiente de empresas innovadoras. Las restricciones de fusiones y adquisiciones protegen a la gerencia de las presiones del mercado a corto plazo.	Las restricciones sobre fusiones y adquisiciones limitan las estrategias de absorción y los incentivos para innovar.
Acceso al mercado	Reduce la competencia para las empresas que ya están en el mercado.	Prohíbe la entrada de empresas que podrían ser innovadoras.
Fijación de precios	Los precios mínimos aseguran un mínimo volumen de ventas y reducen los riesgos. Precios completamente libres permiten precios monopolísticos.	Los precios máximos reducen los incentivos para innovar.
Empresas públicas y monopolios naturales	Incentivos para lograr progresos en productividad en caso de regulación de la tasa de retorno.	La alta presión de los precios y las bajas ganancias no permiten invertir en I+D en caso de fijación del precio marginal.

Fuente: Traducción propia a partir de Blind (2012a; 2016).

Es de considerar que los efectos de la regulación con objetivos económicos también pueden variar de acuerdo con el tipo de mercado al que se haga referencia, por ejemplo, en el caso de la industria farmacéutica en el que las empresas tienen alto grado de globalización y por ende presencia en diferentes países en desarrollo y desarrollados, la regulación podría enfocarse en proteger a las empresas locales, fijando barreras a la entrada, o contrariamente podría estar diseñada para favorecer la entrada de medicamentos a precios competitivos. En ambos casos la innovación se podría ver afectada dependiente del objetivo de la regulación y el tipo de empresas analizadas.

1.1.3.2 Regulación social

Los estudios sobre la regulación social generalmente han mostrado un efecto positivo de la regulación en la innovación, sin embargo, no son generalizables. Por ejemplo, Atkinson & Garner (1987), en un estudio para la industria automóvil, encontraron que la regulación había provocado la disminución de las emisiones de gases en el corto plazo e incentivado el desarrollo de innovaciones. Contrariamente, Ollinger & Fernandez-Cornejo (1998), encontraron que el cumplimiento de la regulación en la industria química representó costos para las empresas y conllevó a una reducción en el número de innovaciones introducidas. Por su parte, Spinardi (2019) evidenció que la regulación para la seguridad contra incendios en la medida en que era más flexible (basada en desempeño) y permitía diferentes tecnologías para cumplir con los requisitos, facilitaba que las empresas innovaran.

Para el caso de la industria farmacéutica, este ha sido el tipo de regulación que menos ha sido estudiada, sin embargo, algunos estudios refieren al impacto social de la regulación, por ejemplo, Reaves (2003) encontró un efecto positivo de la regulación de la industria farmacéutica estadounidense, que promovió el desarrollo de medicamentos huérfanos, pues provocó innovaciones de producto dirigidas a aquellos grupos poblacionales menos atendidos. En la siguiente tabla se resumen los principales impactos positivos y negativos que la regulación social genera en la innovación¹⁰.

Tabla 1.5. Efectos de la regulación social en la innovación

Tipo de regulación	Efectos positivos	Efectos negativos
Protección ambiental	Crea incentivos para el desarrollo de nuevos procesos y productos eco-amigables mediante la creación de barreras temporales de entrada al mercado.	Restringe la innovación y crea costos de cumplimiento.

¹⁰ En el Anexo 2 se presentan los hallazgos de algunos de los estudios sobre el efecto de la regulación social en la innovación.

Tipo de regulación	Efectos positivos	Efectos negativos
Salud y seguridad ocupacional	Crea incentivos para el desarrollo de procesos con mayor seguridad para los trabajadores, por medio de la creación de barreras temporales de entrada al mercado y ganancias de monopolio.	Restringe la innovación y crea costos de cumplimiento.
Seguridad de consumidores y productores	Incrementa la aceptación de nuevos productos entre los consumidores y promueve su difusión, creando incentivos para innovar.	Restringe la innovación y crea costos de cumplimiento.

Fuente: Traducción propia a partir de Blind (2012a; 2016).

1.1.3.3 Regulación institucional

Como en los casos anteriores, los resultados de los estudios sobre el efecto de la regulación institucional en la innovación son ambivalentes. Dentro de este tipo de regulación, que ha sido la menos estudiada, los derechos de propiedad intelectual han sido el aspecto más analizado¹¹. Por ejemplo, Koch, Rafiqzaman, & Rao (2004), encontraron que en algunos casos la regulación sobre propiedad intelectual afecta de manera positiva el desarrollo de innovaciones al proteger las invenciones, mientras que en otros casos la desincentiva al apoyar la rápida difusión del conocimiento. Misma situación ocurre con la protección de datos de los ensayos clínicos en la industria farmacéutica (Billette de Villemeur & Versaevel, 2019). Por su parte Grossmann (2013) y Kang (2018), por ejemplo, encontraron que el fortalecimiento de la regulación de la propiedad intelectual incentiva el desarrollo de innovaciones futuras.

¹¹ Para McEntaggart y otros (2020) los aspectos normados en este tipo de regulación se pueden englobar dentro de la regulación social. Es decir que la regulación por objetivos podría ser económica o social. Dado que esta investigación se desarrolló antes de que estuviera disponible esta nueva propuesta de categorización, se empleó la taxonomía anterior, que consideraba los tres tipos de regulación, económica, social e institucional.

Katz (2007) y Eisenberg (2007), para la industria farmacéutica, encontraron que la regulación que reducía la asimetría de información y favorecía el acceso a información, estimulaba la innovación porque incrementaba los retornos esperados de las innovaciones exitosas. Por su parte, Blind (2012a) evidenció que la regulación sobre protección del empleo puede tener un efecto positivo sobre la motivación de los empleados, aunque podría tener un efecto negativo sobre la innovación, resultado del incremento de los costos laborales.

Respecto a los derechos de responsabilidad, para la industria farmacéutica varios autores han identificado que la gestión de los diferentes trámites para la introducción de medicamentos puede fomentar o dificultar la innovación, porque pueden incrementar los tiempos y costos planeados (DiMasi, Grabowski, & Hansen, 2016), o pueden acelerar la entrada al mercado y la recuperación de la inversión (Stahl, 2009). En la Tabla 1.6 se presenta un resumen de los efectos positivos y negativos de este tipo de regulación en la innovación¹².

Tabla 1.6. Efectos de la regulación institucional en la innovación

Tipo de regulación	Efectos positivos	Efectos negativos
Protección del empleo	Seguridad en el empleo.	Altos costos de ajustes.
Leyes de quiebra	Mayor confianza de los acreedores para invertir en innovación.	Restricciones para adquirir fondos externos para inversiones de riesgo.
Derechos de propiedad intelectual (DPI)	Crea incentivos adicionales para invertir en I+D por medio de la apropiación temporal de los derechos monopólicos.	Restringe el desarrollo y la difusión de nuevas tecnologías y productos.
Derechos de responsabilidad	Incrementa la aceptación de nuevos productos entre los consumidores y promueve su difusión, creando incentivos para innovar.	Los riesgos de responsabilidad demasiado elevados reducen los incentivos para desarrollar y comercializar productos innovadores.

¹² En el Anexo 3 se presentan los hallazgos de algunos de los estudios sobre el efecto de la regulación institucional en la innovación.

Tipo de regulación	Efectos positivos	Efectos negativos
Inmigración	La inmigración de trabajadores extranjeros incrementa la presión de los trabajadores locales.	Costos de integración.

Fuente: Traducción propia a partir de Blind (2012a; 2016).

Lo anterior ratifica la dificultad para determinar si el efecto de la regulación en la innovación es positivo o negativo. Al respecto, Blind (2012a) considera que el impacto neto de la regulación sobre la innovación dependerá de los costos de cumplimiento y del incentivo que genere a las empresas para acatarla.

Por otra parte, además de los diferentes efectos mencionados, la regulación puede impactar sobre otras políticas como la fiscal, industrial y financiera, que también pueden llegar a afectar la innovación. En el caso de la política fiscal, la regulación puede afectar los ingresos que recibe el Estado a través de impuestos y conllevar a que se destinen más o menos recursos a diferentes rubros presupuestales, como a I+D o a educación. Por ejemplo, en 2008, después de la crisis mundial y recesión económica, muchos países en desarrollo reorientaron sus inversiones y redujeron la correspondiente a I+D e innovación (United Nations, 2017).

En la política industrial la regulación puede estar diseñada, por ejemplo, para favorecer las exportaciones o el mercado doméstico o para especializarse en un sector o para diversificar, lo que podría afectar las decisiones de las empresas en cuanto inversión y desarrollo de actividades para innovar. Por otra parte, respecto a la política financiera, podría favorecer las condiciones para que las empresas accedan a créditos e inviertan en actividades conducentes a la innovación, por ejemplo, disminuyendo el riesgo y controlando las tasas de interés (United Nations, 2017).

Dada la ambivalencia del impacto de la regulación sobre la innovación, Blind (2010) sugiere que el estudio del efecto de la regulación se haga considerando el contexto específico, la

tecnología relevante, y los actores y estructuras del respectivo sistema de innovación, así como las respectivas etapas del ciclo de innovación. Además, se debe tener en consideración que la mayoría de los estudios han dejado fuera del análisis el impacto que la regulación podría tener sobre las relaciones de las empresas con otros actores de su entorno, que también pueden afectar el desempeño de las empresas, en términos de innovación.

En ese sentido, como se justificó en la introducción de este capítulo, conviene incorporar en los estudios bajo este enfoque a otros actores que se encuentran en el entorno de las empresas, en sus sistemas de innovación; aquellos con los que las empresas interactúan o establecen algún tipo de relación o vínculo, o que podrían hacerlo, para desarrollar innovación colaborativa.

1.2 El enfoque de Sistemas de Innovación

De acuerdo con Carlsson, Jacobsson, Holmén, & Rickne (2002), el concepto de sistema se emplea para referirse a un conjunto de componentes que se relacionan de acuerdo con sus características y las funciones que pretenden desarrollar. Según los autores, los componentes pueden ser actores u organizaciones, artefactos físicos o tecnológicos, o instituciones en la forma de artefactos legislativos como leyes, tradiciones o normas sociales; donde cada componente tiene unos atributos y características diferentes.

Bajo el lente de la teoría económica podría considerarse que el enfoque de sistemas de innovación (SI) surgió con el propósito de contribuir al análisis del cambio tecnológico, entendido como un proceso evolutivo (Carlsson, Jacobsson, Holmén, & Rickne, 2002); tratando de ir más allá del modelo de maximización de beneficios, que solo era aplicable a la lógica de las empresas, para entender y explicar cómo se desarrollaba y difundía la innovación (Edquist, 1997).

De acuerdo con Carlsson & Stankiewicz (1995), el enfoque de sistemas de innovación, que no es en sí mismo una teoría, sino que refiere a un dispositivo y concepto, resulta útil para el análisis de la innovación pues trata de capturar el proceso de innovación, sus determinantes y consecuencias de una forma útil. Considerando como componentes del Sistema a los actores, las instituciones y sus relaciones.

Inicialmente el estudio de los sistemas de innovación se concentró a nivel de país. Christopher Freeman en 1982 introdujo por primera vez el concepto, con el propósito de explicar cómo la competitividad e innovación de las empresas no dependían solamente de sus capacidades internas, sino también del entorno que las rodeaba, donde se encontraban las tecnologías, las instituciones y otro tipo de organizaciones (Caballero & Vera-Cruz, 2016).

Durante finales de los años 80 y 90 varios autores (Freeman, 1987; 1988; Lundvall, 1988; 1992; Nelson, 1993) se dedicaron al estudio de los sistemas de innovación¹³, particularmente empezaron a emplear el término de Sistema Nacional de Innovación y lo definían en relación con sus componentes. En la Tabla 1.7 se presentan las definiciones de SNI de los principales representantes del enfoque.

Tabla 1.7. Definiciones de Sistema Nacional de Innovación

Autor	Definición
Freeman (1987)	Red de instituciones públicas y privadas cuyas actividades e interacciones inician, importan, modifican y difunden nuevas tecnologías.
Lundvall (1992)	Elementos y relaciones que interactúan en la producción, difusión y uso de conocimiento nuevo y útil desde el punto de vista económico, que están localizados en una región determinada.
Nelson (1993)	Serie de instituciones cuya interacción determina el desempeño innovador de las empresas de un país o región.
Patel y Pavitt (1994)	Instituciones nacionales, su estructura de incentivos y sus competencias, que determinan la tasa y la dirección del aprendizaje tecnológico o el volumen y la composición de las actividades generadoras de cambios de un país o región.

¹³ Caballero y Vera-Cruz (2016) consideran que a partir de allí se generó el estudio de lo que hoy en día se conoce como Enfoque de Sistemas de Innovación (ESI).

Autor	Definición
Metcalf (1995)	Serie de instituciones que individual y conjuntamente contribuyen al desarrollo y la difusión de nuevas tecnologías, y proveen el marco dentro del cual los gobiernos deben diseñar e implementar políticas dirigidas a estimular los procesos de innovación. Es un sistema de instituciones orientadas a crear, almacenar y transferir los conocimientos, destrezas y desarrollos que definen nuevas tecnologías.
Edquist (1997)	Todos los factores económicos, sociales, políticos, organizacionales, tecnológicos y de otro tipo que influyen en el desarrollo, difusión y uso de innovaciones.
Lundvall (2002)	Estructura compuesta por un núcleo central y por un marco más amplio que lo rodea, cuyos fines son apoyar el proceso de innovación e impulsar el desarrollo económico a nivel nacional. Ese marco se conforma por diferentes subsistemas, como el de educación, del mercado laboral, del mercado financiero, de propiedad intelectual, de competencia y de bienestar.
Niosi (2002)	Conjunto de instituciones interrelacionadas cuyo núcleo está formado por grandes empresas, por agencias de gobierno y por universidades que producen, difunden y adaptan nuevo conocimiento técnico.

Fuente: Caballero y Vera-Cruz (2016).

Los autores que hablaban de SNI, además de variar en las definiciones del concepto también contemplaban de manera diferente a la innovación. Edquist (1997) consideraba a la innovación como nuevas creaciones (tecnológicas o no), que podrían ser completamente nuevas o resultado de la combinación de elementos existentes, que se caracterizaba por las relaciones interactivas e involucraba aspectos sobre ciencia, tecnología, aprendizaje, producción, políticas y demanda. Además, al igual que Lundvall (1992), consideraban que las innovaciones organizacionales también eran relevantes dentro del enfoque del SNI ya que este tipo de innovaciones eran fuentes de productividad y competitividad y en muchos casos necesarias para introducir innovaciones tecnológicas de producto o proceso.

De acuerdo con Lundvall (2007), la innovación no siempre proviene de actividades de I+D y acceso a conocimiento codificado, es decir que no siempre se basa en actividades de ciencia y tecnología, sino que también puede basarse en la experiencia, puede ser resultado de

procesos de aprendizaje a través del hacer, usar y de la interacción¹⁴. Por su parte, Nelson y Rosenberg (1993), en su concepto de innovación consideran tanto las innovaciones disruptivas (de acuerdo con la definición de Schumpeter), como los esfuerzos por introducir innovaciones y el desarrollo de capacidades tecnológicas, además de las actividades de I+D desarrolladas. Sin embargo, y al igual que Carlsson y Stankiewicz (1995), no consideraban las innovaciones organizacionales.

Por otra parte, según Edquist (1997), uno de los supuestos del enfoque de SNI era que las instituciones tenían la mayoría de las veces un carácter nacional y sus políticas influían en la economía como un todo. Ese alcance nacional de los componentes del sistema, principalmente de las instituciones, era el que permitía explicar y entender las diferencias entre países y sus formas de crear cambio tecnológico e innovación. Sin embargo, los estudios sobre los SI de diferentes países evidenciaron que estos no siempre son planificados o diseñados, algunos se van conformando a partir de la intervención del Estado y de la interacción entre los agentes, por esto en algunas ocasiones las instituciones no se articulaban de la forma más coherente y el resultado en términos de innovación no era el esperado.

Adicionalmente, se evidenció que algunas instituciones superaban el carácter nacional, por lo que algunos sistemas podrían considerarse supranacionales y otros regionales (Edquist, 1997). Eso hizo que se cuestionara el uso del término “nacional” para entender los procesos de desarrollo, introducción y difusión de la innovación, y que fuera más probable diseñar sistemas de innovación tecnológicos, sectoriales o regionales que nacionales (Nelson & Rosenberg, 1993).

Así, posteriormente se avanzó en el estudio de los sistemas de innovación desde diferentes dimensiones como: i) local o regional, para referirse a las distinciones geográficas que incidían en el sistema (Saxenian, 1994; Cooke, Urange, & Extebarria, 1997), ii) sectorial,

¹⁴ Lundvall (2007) argumenta que hay dos modos de innovación, o de generación de innovación: 1. Basado en ciencia, tecnología e innovación (STI mode, por sus siglas en inglés) y 2) Basado en procesos de aprendizaje a través del hacer, usar y de la interacción (DUI mode, por sus siglas en inglés).

donde el énfasis se ponía en una industria o sector, para entender sus dinámicas propias (Breschi & Malerba, 1997), o iii) tecnológica, para aproximarse a las condiciones específicas del sistema en cuanto a una tecnología, muchas veces genérica con impacto en diferentes industrias, donde no necesariamente existen límites nacionales para los actores del sistema (Carlsson & Stankiewicz, 1995). Dado el objetivo de esta investigación, en el siguiente subapartado se desarrolla con más detalle el concepto de Sistema Sectorial de Innovación (SSI).

No obstante, el enfoque de SNI sigue siendo útil en la medida en que busca entender la innovación de acuerdo con los límites geográficos y las políticas de alcance nacional; considerando que los actores comparten elementos en común como la cultura, la historia, el lenguaje, y las instituciones sociales y políticas (Lundvall, 1992). Además, resulta útil para explicar por qué una misma industria es organizada de manera diferente en distintos países, por ejemplo, en términos de su integración vertical, su mercado y las relaciones entre los actores que participan en ella (Andersen & Lundvall, 1997).

De hecho, la importancia del estudio de los SNI ha permanecido en el tiempo. De manera reciente diversos autores se han enfocado en analizar lo que ocurre dentro del SI, en los procesos de innovación. Se han enfocado en el estudio de los determinantes del desarrollo y difusión de la innovación, lo que algunos autores denominan las actividades o funciones del SI; presentando un avance frente a los estudios previos que se referían mayormente al análisis de los componentes del sistema (Edquist, 2011).

Así mismo, se ha avanzado en el análisis del SI como dispositivo de enfoque, que tiene como objetivo el análisis y la comprensión de los procesos de innovación, a fin de descubrir las configuraciones institucionales que facilitan su desarrollo (no solo entender en dónde se desarrolla). Bajo esta visión se considera que los agentes tienen racionalidad limitada y aprenden a partir de la interacción entre ellos, por lo que la innovación no solamente es promovida a partir de las actividades científicas y tecnológicas, sino también a partir de los

procesos de aprendizaje, a través del hacer, usar e interactuar (Lundvall, Vang, Joseph, & Chaminade, 2009).

Sin embargo, es de reconocer que a pesar de los avances en el estudio de los SI, aún prevalecen algunas carencias o limitaciones para el entendimiento de la innovación bajo este enfoque; entre ellas: i) su tendencia a estudiar la innovación solamente desde el lado de la oferta, ii) el ser usado, mayormente, para hacer comparaciones entre países mediante indicadores estáticos y bajo un enfoque simplificador, iii) el considerar que hay un sistema de innovación simplemente porque se evidencia existencia de los componentes que lo integran; y iv) el no considerar otros aspectos relacionados con la innovación, como el rol de la sociedad y los paradigmas tecnológicos, entre otros (Geels, 2004; Geels & Schot, 2007; Bergek, Jacobsson, Carlsson, Lindmark, & Rickne, 2008).

1.2.1 Sistema Sectorial de Innovación

El enfoque de Sistema Sectorial de Innovación (SSI) surge con el propósito de hacer énfasis en una industria o sector en especial, bajo la premisa de que para cada sector existe un conjunto particular de actores, oportunidades, conocimientos, capacidades y tecnologías (Carlsson, 2006), así como de modelos de aprendizaje, de acceso, acumulación y producción de conocimiento, y de protección de sus invenciones (Malerba, 2002), que hacen que su desempeño innovador varíe respecto al comportamiento nacional.

Previamente desde la economía industrial se habían estudiado las diferencias entre sectores, en cuanto a su estructura, concentración, integración vertical y diversificación, pero no se había puesto atención en otros aspectos como el papel de otro tipo de organizaciones (diferentes a las empresas) en la innovación, o los procesos de aprendizaje y conocimiento de las empresas, o en las diversas relaciones entre los agentes del sector, entre otros. Así mismo, desde la literatura sobre SI también se habían hecho estudios sobre sectores en específicos, pero a manera de casos de estudio dentro de algún SNI, con preguntas de

investigación y metodologías específicas, que no permiten la comparación entre ellos. Solo se contaba con algunas taxonomías o clasificaciones para diferenciar los sectores, por ejemplo, según su intensidad en actividades de I+D, o según la estructura de su mercado y su dinámica industrial, o de acuerdo con las fuentes de innovación de los sectores y los mecanismos de apropiación (Malerba, 2002; 2004a).

Breschi & Malerba (1997) fueron los pioneros en la definición y uso del concepto. Definían un SSI como un sistema o grupo de empresas activas en el desarrollo e introducción de productos en un sector, así como en la generación y utilización de las tecnologías de este. De acuerdo con los autores, las empresas se relacionan de dos formas: i) a través de procesos de cooperación e interacción para el desarrollo de tecnologías y/o artefactos, y ii) a través de procesos de competencia y selección en cuanto a actividades de innovación y mercado.

En los primeros estudios bajo la óptica de los SSI, Breschi & Malerba (1997) encontraron que los regímenes tecnológicos son un factor estructurante de esos sistemas, por su efecto sobre la dinámica de los innovadores, su concentración geográfica y los límites espaciales del conocimiento para el desarrollo de las actividades de innovación. La evidencia indicó que los SSI guardaban relación con la taxonomía de Pavitt (1984) de patrones sectoriales de innovación y con la noción de trayectorias tecnológicas de Dosi (1982).

Malerba (2002) continuó en la construcción de este tipo de SI y lo delimitó en función del producto que se generaba. El autor emplea como sinónimos los términos de Sistema Sectorial de Innovación y Producción (SSIP) y de Sistema Sectorial de Innovación. Define el SSI como el conjunto de productos (nuevos y existentes) para un uso específico y de agentes que interactúan para la creación, producción y venta de esos productos. Considera que los agentes se caracterizan por tener una base específica de procesos de aprendizaje, competencias, creencias, objetivos, estructuras y comportamientos, y pueden ser tanto individuos como organizaciones.

De acuerdo con Malerba (2004a), los actores del SSI interactúan por medio de procesos de comunicación, intercambio, cooperación, competencia y mando; dichos procesos son condicionados o formados por instituciones, tales como normas, rutinas, estándares, reglas y regulaciones, etc. Así, los elementos del SSI son los productos, los agentes, los procesos de conocimiento y aprendizaje, los mecanismos de interacción, los procesos de competencia y selección, los vínculos y complementariedades, y las instituciones. Siendo los actores o agentes de dos tipos: i) individuos, tales como consumidores, científicos, investigadores o emprendedores, y ii) organizaciones, del ámbito empresarial como empresas usuarias, productoras o proveedoras, o del ámbito no empresarial como universidades, organizaciones financieras, o gubernamentales; así como sub unidades dentro de grandes organizaciones, como los departamentos de producción o I+D, y grupos de organizaciones, como las asociaciones industriales (Malerba, 2002; 2004a).

Desde la perspectiva evolutiva del enfoque de los SSI, se considera que los sistemas no son estáticos, sino dinámicos, pues a través del tiempo pasan por procesos de cambio y transformación, a partir de la coevolución de sus elementos (Malerba, 2004a). Durante la evolución del SSI el cambio puede darse a partir de cambios en las tecnologías disponibles, los procesos de aprendizaje, los patrones de innovación, el conocimiento, las instituciones o las preferencias de los consumidores o usuarios, o el surgimiento de clústeres, entre otros (Malerba, 2002). Al respecto se debe tener en cuenta que en ocasiones la coevolución de los SSI puede verse afectada por procesos de dependencia (*path-dependent*) en términos tecnológicos, como sucede en los sectores de energía nuclear, automotriz, metalurgia y multimedia (Malerba, 2004a), con lo que se podría afectar el desempeño innovador del sistema.

En algunos estudios donde se ha considerado el cambio en los SSI, se ha evidenciado que, frente a los entornos cambiantes e inciertos, las empresas se relacionan no solamente por su similitud, sino también por sus diferencias, pues allí encuentran complementariedad. Pero, además estas relaciones e interacciones ocurren no solamente entre empresas, sino también entre empresas y otros tipos de organizaciones. Por ejemplo, las relaciones entre empresas y

centros de investigación o universidades pueden ser una fuente importante para la generación y desarrollo de innovaciones, como en los sectores de biotecnología o farmacéutico (Malerba, 2002). En el capítulo 3 se analizan este tipo de relaciones entre actores, para el caso de la industria farmacéutica mexicana.

Sin embargo, a pesar de que bajo el concepto de SSI se consideran a otros tipos de actores, las empresas privadas siguen siendo el actor central, donde sus capacidades y desempeño innovativo condicionan los procesos de competencia y selección (Malerba, 2002)¹⁵. A diferencia de los sistemas de innovación tecnológicos (SIT) donde la atención está sobre la red de agentes y organizaciones que interactúan, vertical y horizontalmente, en el desarrollo de una tecnología, en el SSI el foco está puesto sobre la relación competitiva entre las empresas; y a diferencia de los límites geográficos del SNI, en el SSI estos dependen del sector que se esté viendo, pues las industrias tienen diferentes límites competitivos, interactivos y organizacionales, que no siempre son nacionales. Las empresas de un sector pueden competir a nivel internacional, pero tener una organización local, o pueden competir a nivel regional, pero demandar equipos y materiales de empresas en el extranjero (Breschi & Malerba, 1997).

Además de las diferencias entre sectores en un mismo país, como ya se ha descrito, pueden haber diferencias en un mismo sector en diferentes países, que se asocian con la habilidad de los agentes del sector para generar y explotar las oportunidades, que a su vez depende de las características naturales del SI, como el nivel y capacidad de investigación de sus universidades, la presencia y efectividad de las relaciones entre industria y academia, la integración vertical y horizontal de las empresas locales, la interacción usuario-productor, y los tipos y esfuerzos innovativos de las empresas (Malerba, (2002); citando a Nelson (1993)).

¹⁵ Malerba (2002, pág. 256) indica que a veces es más apropiado tomar como unidad de análisis del SSI no a las empresas, sino a individuos empresariales, o sub unidades dentro de las empresas, como la de I+D o la de producción, o inclusive a un subconjunto de empresas, por la heterogeneidad que existe al interior de las mismas.

Para sintetizar, por las características descritas previamente, y de acuerdo con Malerba (2004a), las bondades del enfoque de SSI son: i) el énfasis que pone tanto en el lado de la demanda como de la oferta, ii) la consideración de otros actores a parte de las empresas, iii) el énfasis en las interacciones entre los diferentes tipos de organizaciones, iv) la atención a las instituciones, que dan forma a los procesos de interacción, y v) el reconocimiento de los procesos de transformación de los sistemas, considerando que los límites del sistema no son dados ni estáticos.

1.2.2 La regulación como parte de las instituciones del sistema de innovación

De acuerdo con Edquist & Johnson (1997), las instituciones toman un papel relevante en las diferentes dimensiones y definiciones de los sistemas de innovación. De hecho, se podría decir que los SI son definidos en términos de las instituciones que participan, por la influencia que tienen sobre la innovación y el sistema en general (Edquist, 1997; 2011). Como se mencionó en el apartado 1.1, diferentes autores han definido y estudiado las instituciones desde diferentes aristas, en la Tabla 1.8 se presentan algunas de sus aproximaciones para los estudios sobre los SI.

Tabla 1.8. Vinculación de las instituciones en los SI, según diversos autores

Autor	Descripción de las instituciones
North (1990)	Considera que las instituciones son las reglas del juego en una sociedad, formales e informales. Que son restricciones humanamente diseñadas que dan forma a las interacciones de los individuos y regulan su comportamiento. Además, que son aceptadas porque a partir de ellas se reduce la incertidumbre.
Lundvall (1992)	Indica que la dimensión institucional es importante para el funcionamiento del sistema, casi tan importante como los actores. Se refiere a las instituciones como rutinas y guías para la acción de los agentes.
Nelson y Rosenberg (1993)	Se refieren a las instituciones como el mecanismo para soportar el desarrollo de las innovaciones tecnológicas. Las consideran como sinónimo de organizaciones.

Autor	Descripción de las instituciones
Carlsson y Stankiewicz (1995)	Señalan que la infraestructura institucional está involucrada en la generación, difusión y utilización de la tecnología. Las consideran como arreglos institucionales y como organizaciones, de manera simultánea.
Edquist y Johnson (1997)	Argumentan que las instituciones son entendidas como el conjunto de hábitos, rutinas, prácticas establecidas, reglas o leyes que regulan las relaciones e interacciones entre individuos y grupos.
Hollingsworth (2000)	Considera que gran parte de la variación de la innovación en una sociedad depende de su configuración institucional, y que los arreglos institucionales se dan a diferentes niveles, desde lo individual hasta lo colectivo.
Coriat & Weinstein (2004)	Definen las instituciones como constructos sociales constituidos por organizaciones y sistemas de reglas diseñados para proveer a los agentes de los recursos tangibles e intangibles necesarios para coordinar sus acciones.
Sharif (2006)	Señala que las instituciones proveen el marco dentro del cual los gobiernos diseñan e implementan políticas para influir en el proceso de innovación.
Edquist (2011)	Considera que las instituciones tienen una función relevante en el sistema, en cuanto a su capacidad para influir en el comportamiento y procesos de innovación de las organizaciones, ofreciendo incentivos y removiendo obstáculos para la innovación, y garantizando así el dinamismo del sistema.

Fuente: Elaboración propia a partir de North (1990), Lundvall (1992), Nelson y Rosenberg (1993), Carlsson y Stankiewicz (1995), Edquist y Johnson (1997), Hollingsworth (2000), Coriat & Weinstein (2004), Sharif (2006) y Edquist (2011).

A pesar de que para los autores es clara la importancia de las instituciones en el desempeño del SI, en sus estudios difieren en la forma en que las entienden y las clasifican. La mayoría de los autores comparten la definición de North (1990), en cuanto a que las instituciones son las “reglas del juego” (formales e informales), pero no todos las distinguen de las organizaciones.

Algunos autores consideran a las organizaciones como un tipo de institución, como Coriat & Weinstein (2004), quienes identifican dos tipos de instituciones:

1. Reglas del juego, tales como leyes, regulaciones, o contratos, que los agentes las aceptan porque son impuestas o creadas de manera planeada. Este tipo de instituciones a su vez pueden ser de dos clases:
 - i. De alcance universal para todos los agentes del sistema, como la constitución o las leyes, de las cuales el Estado es el encargado de su diseño e implementación.
 - ii. Acuerdos creados por grupos de agentes, y aceptados dado que se crean de manera deliberada, como convenios, acuerdos, contratos.
2. Las instituciones que no refieren al mercado, que buscan organizar los bienes y servicios públicos, tangibles o no, que generan externalidades para los agentes del sistema, como la educación, la salud, la defensa. Es decir, instituciones vistas como organizaciones, que también son diseñadas e implementadas por el Estado y sus agencias de gobierno, por lo tanto, son impuestas a los agentes.

De otro lado, diversos autores sí consideran de manera diferente a las instituciones y las organizaciones. Por ejemplo, para Edquist & Johnson (1997) las organizaciones son vistas como la infraestructura que apoya la generación y difusión de innovaciones, que incluyen diferentes tipos de entidades como políticas, económicas y educativas. Que pueden ser públicas o privadas¹⁶. Así mismo, Galli & Teubal (1997) consideran que las organizaciones que conforman el SI pueden ser de diferente tipo como políticas, burocráticas, reguladoras, sociales, de enlace, educativas o empresas, entre otras. Sin embargo, la mayoría de los autores consideran que existe cierta condicionalidad entre instituciones y organizaciones, pues las instituciones crean organizaciones, pero a la vez estas últimas (a veces públicas) crean instituciones (Edquist & Johnson, 1997, pág. 74; Kumar & Borbora, 2016).

¹⁶ De acuerdo con Edquist & Johnson (1997) entre las organizaciones privadas se encuentran las empresas, las asociaciones industriales y las sociedades científicas y profesionales. Mientras que las principales organizaciones públicas son aquellas que formulan e implementan política tecnológica, las agencias reguladoras, organizaciones para la educación superior y la investigación, entidades de soporte tecnológico, organizaciones normalizadoras y oficinas de patentes.

De acuerdo con Edquist & Johnson (1997) el papel de las instituciones en la innovación se puede entender a partir de sus funciones, tales como: i) generar información para reducir la incertidumbre, por ejemplo a través de leyes sobre propiedad intelectual para proteger la apropiación de los resultados de la innovación; ii) administrar los conflictos y la cooperación, estableciendo, por ejemplo, normas sobre seguridad o democracia en el trabajo; y iii) proveer incentivos, por ejemplo, a través de salarios, impuestos, acceso a publicaciones. Hekkert y otros (2007) consideran que también dentro de sus funciones está el dar guía y direccionamiento a la investigación, influyendo en las decisiones de inversión de los actores. Algunas de estas funciones están soportadas en la regulación, que como se mostró en el apartado 1.1 pueden ser empleadas para fomentar la innovación (Blind, 2012a).

Por su parte Coriat & Weinstein (2004) distinguen tres grupos de instituciones que tienen relevancia para el desarrollo de la innovación: i) instituciones a cargo de la provisión de conocimiento científico y tecnológico base, ii) instituciones que organizan el financiamiento de la innovación y los mecanismos de gobernanza corporativa, e iii) instituciones concernientes con la provisión de recursos humanos y la forma en que estos deben ser empleados de acuerdo a los diferentes sistemas de relaciones industriales.

Adicionalmente, siguiendo a Malerba (2002; 2004a) las instituciones también pueden distinguirse según su alcance, pues aunque la mayoría son del orden nacional, existen otras más específicas que corresponden a sectores puntuales, por ejemplo instituciones financieras, de mercado laboral o estándares, como ocurre en los sectores farmacéutico o de software. También señala que una misma institución puede causar diferentes efectos en los diversos sectores de un país, o inclusive al analizarla para un mismo sector en otro país.

De acuerdo con las características que se han expuesto sobre las instituciones, la regulación está contemplada como parte de ellas. La regulación puede considerarse como una institución formal, impuesta por el Estado, que es implementada para dar forma y regular las acciones e interacción de los actores en el marco del sistema de innovación (Edquist, 2011). Este tipo de institución, de acuerdo con las Naciones Unidas (2017), condiciona el contexto social,

político y económico bajo el cual se desarrolla de la innovación. A continuación, en la Tabla 1.9 se presentan algunos de los hallazgos encontrados, en estudios sobre sistemas de innovación, que se relacionan con aspectos de la regulación del sistema.

Tabla 1.9. Hallazgos sobre regulación en estudios sobre sistemas de innovación

Autor	Alcance del Sistema de Innovación	Hallazgo
Odagiri & Goto (1993)	SI de Japón	Se consideraba que el SNI podría declinar debido a la falta de control del Gobierno, a la pérdida de regulación y a la liberalización.
Dahlman & Frischtak (1993)	SI de Brasil	Se evidenció que el Estado mantuvo por un tiempo una política proteccionista, con la imposición de barreras para la entrada que tuvo como efecto un bajo desarrollo e inversión en I+D y se convirtió en una barrera para el desarrollo de capacidades de absorción.
Hou & Gee (1993)	SI de Taiwán	Las políticas ejecutadas por el gobierno contribuyeron a mejorar la educación, fortalecer el sector financiero y fiscal, favorecer las actividades de I+D en las empresas, crear y fortalecer instituciones dedicadas a la I+D y brindar soporte para el desarrollo de industrias de alta tecnología
Katz & Bercovich (1993)	SI de Argentina	Se reconoció el efecto positivo que tuvo el Estado al ejecutar políticas para incentivar la inversión en los sectores estratégicos del país y fomentar un periodo de desregulación ¹⁷ y apertura de la economía local a la competencia con empresas internacionales.
McKelvey, Orsenigo, & Pammolli (2004)	SI sector farmacéutico	Las relaciones entre actores eran afectadas por las acciones de las autoridades regulatorias. Los autores encontraron que la regulación ha tenido un efecto importante en cuanto al proceso de introducción de medicamentos y tratamientos innovadores.
Cesaroni y otros (2004)	SI sector químico	A través de diferentes instrumentos el Gobierno logró controlar el impacto al medio ambiente y provocó el desarrollo y adopción de nuevas tecnologías de producción (tecnologías verdes, por ejemplo) y nuevos

¹⁷ La desregulación es un tipo de reforma que consiste en la eliminación parcial o completa de la regulación de un sector, para mejorar su desempeño económico (OCDE, 1997a).

Autor	Alcance del Sistema de Innovación	Hallazgo
		productos (como pinturas y solventes menos contaminantes).
Edquist (2004)	SI sector telecomunicaciones	La regulación (mediante leyes, estándares, tarifas de acceso y reglas sobre propiedad intelectual, entre otros) impactó en la innovación y su difusión de diferentes formas para algunas tecnologías y países.
Tether y Metcalfe (2004)	SI sector salud y transporte aéreo	El entorno regulatorio juega un rol importante en la innovación generada en los sectores de servicios.

Fuente: elaboración propia a partir de Nelson (1993) y Malerba (2004b).

Aunque en el enfoque de SI se consideran las instituciones como un componente central, no se abordan de manera más específica los distintos tipos de instituciones y su rol dentro de los sistemas. De hecho, a pesar de los diferentes estudios realizados bajo este enfoque, no se ha hecho un análisis donde se examine a profundidad el rol de las instituciones que son impuestas por el gobierno; siempre se ha considerado la regulación de manera general dentro del componente de instituciones. Tampoco se han desarrollado estudios donde se evalúe el impacto de regulaciones específicas sobre el desempeño del sistema y sobre la interacción entre los actores. Aún hace falta conocer y entender más en detalle los efectos de los diferentes tipos de instituciones que condicionan el SI. Es en este espacio en donde está investigación trata de aportar, conocimiento y evidencia, complementando los dos enfoques teóricos analizados en los apartados 1.1 y 1.2

1.3 Marco conceptual de la investigación

En este apartado se presenta el marco conceptual dentro del cual se analiza la evidencia sobre los efectos de la regulación en la innovación de la industria farmacéutica mexicana, generada en esta investigación. Como se mencionó al final de los apartados 1.1 y 1.2, las dos temáticas han abordado de manera diferente la relación entre regulación e innovación, así que a partir de esta investigación se propone una integración de los dos cuerpos de literatura. En la

primera parte del apartado se presenta el diseño conceptual usado para guiar la investigación, y en la segunda parte se definen los principales conceptos usado en la tesis, y se discute cómo los conceptos se relacionan con las preguntas que orientan la investigación.

1.3.1 Diseño conceptual

A partir de la revisión de literatura y de las preguntas que guían la investigación, la Gráfica 1.1 presenta de manera gráfica la relación entre los componentes de análisis. Allí se presentan de manera integrada las dos temáticas descritas en los apartados 1.1 y 1.2. El rectángulo grande de línea punteada representa el Sistema de Innovación del Sector Farmacéutico mexicano (SISFarMex), que como se ha descrito previamente, se compone de las organizaciones tanto del lado de la oferta como de la demanda, que interactúan para intercambiar productos y conocimientos en el mercado. Las flechas delgadas, de doble sentido, dentro de la gráfica representan este tipo de interacciones. Como también se ha argumentado en la revisión teórica, la regulación es parte de las instituciones que condicionan la interacción de los actores, por eso esta se presenta explícitamente en la gráfica. Siguiendo a Blind (2012a), la regulación puede ser de tipo económico, social o institucional.

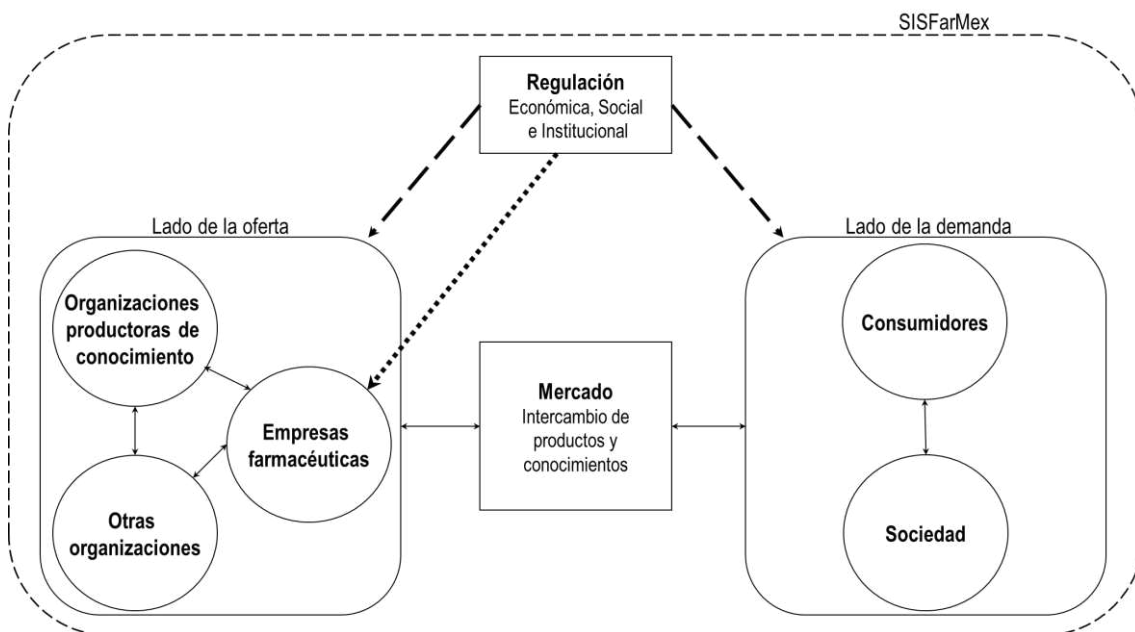
Las organizaciones del lado de la oferta son: i) empresas de la industria farmacéutica, nacionales y transnacionales; ii) organizaciones productoras de conocimiento, como universidades, centros de investigación y laboratorios, que a su vez se conforman por investigadores y grupos de investigación; y iii) otras organizaciones, donde se incluyen entidades del sector financiero, educativo, gubernamental, así como proveedores, distribuidores y agremiaciones, entre otros. De acuerdo con la literatura sobre SI, las organizaciones del lado de la oferta se relacionan entre sí para la producción de innovaciones (Malerba, 2004b), en este caso medicamentos innovadores y conocimientos. Del lado de la demanda se encuentran: i) los consumidores de los medicamentos, que corresponden a los hospitales y clínicas (que son quienes adquieren los medicamentos, a través del mercado

privado o público) y los pacientes, que compran directamente en farmacias; y ii) la sociedad en general.

Como se señaló en la revisión de literatura, la mayoría de los estudios que han analizado la relación entre regulación e innovación se han enfocado en estudiar el efecto de la regulación en las empresas; en esta investigación también se analiza ese efecto, representando por la flecha de línea punteada que va desde la regulación hasta las empresas farmacéuticas, pero, se analiza además el efecto que la regulación genera sobre la relación de las empresas con otros actores del SI, como lo propone Blind (2010).

Por la anterior razón, en la figura se incluyen dos flechas de línea interrumpida, que se dirigen desde la regulación hacia el conjunto de actores del lado de la oferta y del lado de la demanda, para indicar que se analiza el efecto en conjunto para el lado de la oferta y la demanda, así como para cada uno de los actores, sus capacidades y relaciones. De esta forma se representa el estudio de los condicionantes que la regulación representa en las relaciones de todos los actores que conforman el SISFarMEX; en el capítulo 4 se hace el análisis de la regulación vigente para la industria farmacéutica y se evidencia como la regulación se fija con objetivos mayormente sociales (dirigidos al lado de la demanda) y económicos (dirigidos al lado de la oferta). Más adelante esta regulación es la que permite evidenciar los efectos en las relaciones (Capítulos 6 y 7).

Gráfica 1.1. Elementos considerados en el análisis del efecto de la regulación en la innovación de la industria farmacéutica



Fuente: Elaboración propia.

1.3.2 Principales conceptos

De acuerdo con el objetivo de la investigación, que pretende analizar de qué forma la regulación mexicana incide en el proceso de desarrollo e introducción de nuevos medicamentos en la industria farmacéutica en general, y en particular en medicamentos para la atención de la diabetes, es importante precisar los conceptos incluidos en la Gráfica 1.1, y que se usan a lo largo de la investigación.

La regulación se aborda según la definición de la OCDE, que la define como el conjunto de instrumentos a partir de los cuales el gobierno fija requisitos sobre las empresas y la sociedad (1997b, pág. 6); y a su vez gestiona la interacción entre las políticas y el mercado (2014a, pág. 117). La regulación incluye leyes, normas y reglas subordinadas emitidas por el gobierno, así como las normas formuladas por organizaciones auto reguladoras y no gubernamentales, a quienes el gobierno les ha delegado poderes regulatorios (1997b, pág. 6).

En el caso de México, la regulación se formaliza a través de disposiciones jurídicas como los decretos, reglamentos, acuerdos presidenciales, acuerdos secretariales, lineamientos, resoluciones, normas oficiales mexicanas, circulares y avisos, entre otros (OCDE, 2014b; COFEMER, 2016).

Siguiendo a Blind (2012a, pág. 6), la regulación para la innovación se refiere al conjunto de instrumentos que afectan los incentivos y capacidad de las empresas para innovar y hacer negocios. La regulación puede tener impacto, directo o indirecto, sobre la innovación y las actividades desarrolladas en pro de ella. Eso dependerá de los costos de cumplimiento y del incentivo que genere la regulación. De acuerdo con Brousseau (1998), Blind, (2010; 2012a) y las Naciones Unidas (2017), en esta investigación se reconocen los siguientes tipos de regulación: i) económica, que pretende establecer las condiciones del mercado y las decisiones relacionadas a este, e involucra aspectos sobre competencia, antimonopolio, fusiones y adquisiciones, acceso al mercado, fijación de precios, y empresas públicas y monopolios naturales; ii) social, para proteger el bienestar de la sociedad y el medioambiente. Enfocada en aspectos sobre protección ambiental, salud y seguridad ocupacional, y seguridad de los consumidores y productores; e iii) institucional, relacionada con el marco legal y los factores de capital y trabajo, bajo los cuales actúan las empresas. Considera aspectos como protección del empleo, leyes de quiebra, derechos de propiedad intelectual, derechos de responsabilidad e inmigración.

Adicionalmente, se considera que la regulación también afecta las relaciones o vínculos existentes entre las empresas farmacéuticas y las organizaciones que están en su contexto, es decir que la regulación afecta el dinamismo del Sistema Sectorial de Innovación. De acuerdo con Malerba (2002, pág. 247), el SSI es una herramienta para entender la innovación y el desempeño innovador de las empresas en el marco de un conjunto de productos (nuevos y existentes, para un uso específico) y de agentes que interactúan para la creación, producción y venta de esos productos. Además, los agentes (individuos u organizaciones) que componen el sistema se caracterizan por tener una base específica de procesos de aprendizaje,

competencias, creencias, objetivos, estructuras y comportamientos; procesos que son condicionados o formados por instituciones.

De acuerdo con Edquist & Johnson (1997), los SI son definidos en términos de las instituciones que participan, por la influencia que tienen sobre la innovación y el sistema en general, y la regulación puede ser considerada como un tipo de institución. Así, mediante la regulación se afecta el comportamiento innovador de las empresas, y de manera agregada el de los demás agentes que interactúan con las empresas Edquist (1997). En esta investigación, al hablar del Sistema sectorial de innovación se hace referencia al del sector farmacéutico mexicano. En el capítulo 3 se analiza la dinámica del SISFarMex y las características de las empresas que lo componen.

En el marco de los SSI, como lo argumenta Malerba (2002), el objetivo de las empresas es la introducción de innovaciones, que para el caso de esta investigación corresponde a innovaciones en medicamentos tanto para la diabetes como para otras enfermedades, introducidos por las empresas farmacéuticas en México (nacionales y transnacionales). De acuerdo con de acuerdo con el Instituto Nacional de Investigación de Gestión de la Atención en Salud y Fundación Educativa de Estados Unidos (2002) y Kaplan (2004), las innovaciones farmacéuticas abarcan desde medicamentos de los que se conoce poco en el momento de su descubrimiento hasta la mejora a medicamentos que ya han estado en el mercado, mediante cambios menores¹⁸.

En el caso de México, en el reglamento de insumos para la salud (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b) se define como molécula nueva aquella “*sustancia de origen natural o sintético que es el principio activo de un medicamento, no utilizada previamente en el país,*

¹⁸ De acuerdo con su potencial terapéutico, los medicamentos se clasifican en: i) medicamentos con evidencia de una mayor efectividad en el diagnóstico, tratamiento o prevención de una enfermedad, ii) medicamentos que eliminan o reducen sustancialmente una reacción farmacológica que limita el tratamiento; iii) medicamentos que demuestran un mejor cumplimiento; y iv) medicamentos con evidencia de seguridad y efectividad para una nueva subpoblación de pacientes (NIHCM, 2002).

cuya eficacia, seguridad y fines terapéuticos no hayan sido completamente documentados en la literatura científica". De acuerdo con esta clasificación, existen cuatro tipos de medicamentos, que según la clasificación de la OCDE y Eurostat (2006), serían medicamentos nuevos o mejorados, para el mercado internacional o nacional. En la Tabla 1.10 se presenta la definición de los tipos de medicamentos innovadores considerados en esta investigación.

Tabla 1.10. Tipos de medicamentos innovadores

Tipo	Definición
Medicamento nuevo para el mercado internacional	Medicamentos que contienen ingredientes activos que nunca habían sido registrados a nivel mundial. Esos medicamentos están destinados a diagnosticar, tratar o prevenir una enfermedad. Puede ser un medicamento de síntesis, es decir una nueva entidad molecular, o un medicamento biotecnológico.
Medicamentos modificados incrementalmente	<p>Medicamentos que contienen el mismo ingrediente activo que un producto aprobado, pero difieren de ellos como resultado de los cambios realizados por el fabricante. Generalmente las modificaciones pretenden mejorar la seguridad, conveniencia y efectividad de los medicamentos existentes. A su vez se subdividen en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nuevas formulaciones de medicamentos antiguos: cambios en las formas de dosificación o administración (innovaciones en cuanto al desarrollo farmacéutico). - Nuevas combinaciones de ingredientes activos: resultan de la combinación del ingrediente activo de un medicamento aprobado con uno o más ingredientes activos para producir un único producto nuevo. - Nuevas moléculas de compuestos aprobados: productos nuevos cuyos ingredientes activos son derivados químicos de medicamentos previamente aprobados.
Medicamentos de terapia avanzada	<p>Son medicamentos para uso humano que se basan en genes o células. Se pueden clasificar en cuatro grupos principales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Medicamentos de terapia génica: estos contienen genes que conducen a un efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico. Trabajan insertando genes 'recombinantes' en el cuerpo. Un gen recombinante es un fragmento de ADN que se crea en el laboratorio, que reúne ADN de diferentes fuentes. - Medicamentos de terapia de células somáticas: estos contienen células o tejidos que han sido manipulados, para cambiar sus características biológicas o para ser utilizados en otras funciones

Tipo	Definición
	<p>en el cuerpo. Se pueden usar para curar, diagnosticar o prevenir enfermedades.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Medicamentos de ingeniería de tejidos: estos contienen células o tejidos que han sido modificados para que puedan ser utilizados para reparar, regenerar o reemplazar el tejido humano. - Medicamentos de terapia avanzada combinados: estos contienen uno o más dispositivos médicos como parte integral del medicamento.

Fuente: Elaboración propia a partir de FDA (2017), EMA (2017) y Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos (2014b).

Retomando los objetivos de la investigación, el análisis de la regulación tiene en consideración los efectos causados tanto en los resultados de innovación, es decir en los medicamentos innovadores, como en los insumos y procesos para el desarrollo de la innovación. Por esta razón, en el análisis se tienen en cuenta el proceso de desarrollo de los medicamentos y tratamientos, que de acuerdo con Olaya y otros (2006) se compone de las siguientes etapas: i) investigación y desarrollo, ii) preformulación, iii) desarrollo preclínico, iv) ensayos clínicos, v) formulación, vi) evaluación, vii) proceso de registro, viii) proceso de manufactura, ix) manejo, x) uso, y xi) farmacovigilancia.

1.4 Conclusiones del capítulo

En este capítulo se han presentado los dos cuerpos de literatura que conforman el marco teórico de la investigación. En el primer apartado se presentó la literatura sobre regulación e innovación. De acuerdo con la OCDE (1997a), la regulación se refiere a la diversidad de instrumentos a partir de los cuales el Gobierno fija requisitos sobre las empresas y la sociedad. En términos del institucionalismo económico la regulación corresponde con las reglas del juego (Spiller & Tommasi, 2005). En particular, Blind (2012a), considera que la regulación para la innovación se refiere al conjunto de instrumentos que afectan los incentivos y capacidad de las empresas para innovar y hacer negocios. Que puede ser considerada como un instrumento de política para el fomento de la innovación (Blind, 2010).

A partir de los estudios realizados por diversos autores, se identifican distintas taxonomías o clasificaciones para la regulación: i) respecto a los objetivos, la regulación se clasifica en económica, social e institucional (Leone & Hemmelskamp, 1998; Brousseau, 1998; Stewart, 2010; Blind, 2010; 2012a; United Nations, 2017); ii) de acuerdo con las relaciones que afectan en los sistemas de innovación, se divide en regulación que afecta la relación entre oferta y demanda, entre la empresas y los factores externo, o entre la empresa y otras organizaciones del lado de la oferta (Blind, 2010); iii) según el alcance del efecto de la regulación, se clasifica según impacte la estructura de las empresas o su conducta (Laurencin, 1998); y iv) en relación con el tipo de innovación que genera y a quién beneficia se distinguen dos tipos de regulación, la que promueve innovaciones de mercado y la que promueve innovaciones sociales (Stewart, 2010).

A pesar de los diferentes estudios que se han hecho sobre el efecto de la regulación en la innovación para diferentes industrias, la evidencia no permite concluir si el impacto es positivo o negativo. Los resultados dependen del sector, país, tipo de regulación, tamaño de las empresas analizadas, alcance del efecto en el tiempo, e incluso de si la industria pertenece o no a cadenas globales, entre otros aspectos (Blind, 2012a; United Nations, 2017; Billette de Villemeur & Versaevel, 2019; Chorniy, Bailey, Civan, & Maloney, 2019). Blind (2012a) considera que en últimas el impacto neto de la regulación sobre la innovación dependerá de los costos de cumplimiento y del incentivo que genere a las empresas para acatarla.

Por otra parte, en el segundo cuerpo de literatura se describió el enfoque de Sistema de Innovación, que más que una teoría es una herramienta analítica para estudiar el desarrollo de la innovación a partir de sus componentes: actores, instituciones y relaciones (Carlsson & Stankiewicz, 1995). Se presentaron las definiciones que construyeron los autores pioneros en el campo, para el uso del concepto a nivel nacional (Freeman, 1987; 1988; Lundvall, 1988; 1992; Nelson, 1988) y se enfatiza en el nivel sectorial. De acuerdo con Malerba (2002), se define el SSI como una herramienta para entender la innovación y el desempeño innovador de las empresas en el marco de un conjunto de productos (nuevos y existentes, para un uso

específico) y de agentes que interactúan para la creación, producción y venta de esos productos.

Dentro de este apartado se presentan las concepciones que diferentes autores tienen sobre las instituciones, como un componente clave del sistema de innovación. Particularmente se enfatiza en la definición de North (1990), quien las considera “reglas del juego” y las distingue según sean fijadas por el gobierno y sus entidades, o creadas y acordadas entre los actores. Además, se manifiesta que la regulación dentro de los sistemas de innovación es considerada como parte de las instituciones (Edquist, 1997).

Para cada uno de los cuerpos de literatura se esbozaron sus limitaciones, que permiten proponer la articulación y complementariedad de los dos temas para el desarrollo de esta investigación. En el caso de la literatura sobre regulación e innovación se señala que los estudios han dejado fuera del análisis el efecto de la regulación sobre las relaciones entre las empresas y otros actores de su entorno, que también afectan el desempeño innovador de las empresas. Para el enfoque de SSI se destaca la falta de análisis específicos sobre el efecto de las instituciones impuestas por el Estado, así como sobre el efecto de regulaciones específicas en el comportamiento de las empresas y en general sobre el sistema.

Por último, en el tercer apartado se presentó el marco conceptual de la investigación. En la Gráfica 1.1 se presentó la manera que se complementan los dos cuerpos de literatura y se propuso el estudio del efecto de la regulación en la innovación de la industria farmacéutica mexicana, considerando además del efecto directo sobre las empresas, el impacto que genera sobre las relaciones entre las empresas y los actores que se encuentran en su entorno como organizaciones productoras de conocimiento: universidades, centros de investigación, clínicas y hospitales, así como con organizaciones de los subsistemas educativos, financiero, entre otros. Adicionalmente se presentaron las definiciones de los principales conceptos que se emplean a lo largo de la investigación.

2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

De acuerdo con el objetivo de esta investigación y con la literatura revisada, sobre el efecto de la regulación en el proceso de innovación, esta investigación se realiza a nivel de empresa. La investigación es exploratoria, cualitativa y se desarrolló a partir de un estudio de caso simple, con la intención de conocer cómo la regulación de la industria farmacéutica mexicana ha afectado el proceso de desarrollo de innovaciones en tratamientos y medicamentos para atender el problema de diabetes que enfrentan los mexicanos, así como en general otros problemas de salud.

Según Yin (2003), el estudio de caso es una estrategia de investigación fundamentada en un análisis empírico, que puede desarrollarse para un caso simple o para varios casos (múltiple); a su vez el caso puede tener una única unidad de análisis (holístico) o varias (integrado). Esta investigación se conforma de un único caso, el DMMET, un nuevo medicamento para la diabetes, desarrollado por el Laboratorio Silanes, una empresa farmacéutica de capital mexicano. La unidad de análisis fue el efecto de la regulación en el proceso de desarrollo del nuevo medicamento.

Además del estudio de caso, se recurrió a otras estrategias, como el análisis de contenido y la revisión documental, para el análisis de la regulación vigente en la industria farmacéutica en México y para contextualizar la industria, respecto a la estructura de mercado, las actividades y capacidades de ciencia, tecnología e innovación (CTI)¹⁹, entre otros. Para el desarrollo de la investigación se utilizaron diversas fuentes de información: i) secundarias, como informes, artículos, libros, y ii) primarias, como entrevistas a actores involucrados en los proyectos de innovación y a otros actores del Sistema de Innovación del Sector

¹⁹ De acuerdo con el manual de Frascati, las actividades de ciencia, tecnología e innovación comprenden: la investigación científica y el desarrollo experimental (I+D), la enseñanza y la formación científica y técnica (EFCT) y los servicios científicos y técnicos (SCT), la administración y las actividades de apoyo, y las actividades de innovación (OCDE, 2018).

Farmacéutico Mexicano (SISFarMex). La recolección y análisis de información se llevó a cabo durante los años 2018, 2019 y 2020.

Así, el objetivo de este capítulo es presentar la metodología que se siguió para el desarrollo de la investigación, exponiendo las fuentes de información, las variables analizadas y las técnicas o herramientas utilizadas. Para ello, este capítulo se compone de tres apartados, en el primer apartado se detalla la información sobre la estrategia de investigación que se empleó, se justifica del porqué del estudio de caso, así como los criterios para su selección. En el segundo apartado se describen las fuentes de información consultadas y los mecanismos para la recolección de la información. En el tercer apartado se explica la estrategia desarrollada para el análisis de la información, tanto para el estudio de caso como para la contextualización de la industria farmacéutica en México y la regulación de esta.

2.1 Estrategia de investigación

La elección de la estrategia de investigación estuvo condicionada al tipo de preguntas y objetivos que direccionan esta investigación. El objetivo principal de la investigación es analizar la regulación mexicana y su incidencia en el proceso de desarrollo de innovaciones en la industria farmacéutica, considerando el efecto en las innovaciones para la atención de la diabetes. La investigación es de tipo exploratoria (Hernández, Fernández, & Baptista, 2010) dado que se enfoca en la relación entre regulación e innovación, un problema poco estudiado desde la perspectiva cualitativa. En este trabajo se usa un método analítico, que descompone y considera las partes que integran el objeto de estudio, inicialmente por separado y luego de manera conjunta a partir de sus relaciones (Fernández, 2009). Siguiendo esta lógica, fue necesario, analizar previamente: i) la estructura, características y capacidades de las empresas que conforman la industria farmacéutica mexicana y en general de los actores que componen el sistema de innovación del sector; y ii) la regulación mexicana vigente sobre la industria.

La estrategia de investigación se compuso de tres etapas. La primera etapa se centró en abordar las características de la industria farmacéutica en México; para ello se realizó investigación de tipo documental y descriptivo. Este tipo de investigación se usa porque suele acompañar a la investigación de campo, con el propósito de describir e informar sobre el objeto de estudio, para la construcción y conocimiento de los antecedentes y contexto del objeto de estudio (Fernández, 2009). La estrategia consistió en buscar, localizar, consultar, describir y analizar la información disponible. Esto permitió describir y entender cómo está conformada la industria, cuáles actores integran el Sistema de Innovación Farmacéutico Mexicano (SISFarMex), las características del mercado y de las empresas, respecto a sus capacidades de investigación, desarrollo e innovación. Complementario a este análisis se revisó el estado actual del problema de la diabetes en México, se analizaron las estrategias que se han implementado para su atención, desde su inclusión en las políticas y planes de CTI, Salud y de Desarrollo Nacional, así como a través de la regulación. En el capítulo 3 se presentan los resultados de esta etapa.

La segunda etapa buscó contextualizar del objeto de estudio y para ello se hizo un análisis de contenido de la regulación, respecto a la normatividad vigente en la industria farmacéutica y a los objetivos que pretende alcanzar dentro de la industria y en general en el país (capítulo 4); De acuerdo con Piñuel (2002) y López-Aranguren (2016), el análisis de contenido refiere al conjunto de procedimientos interpretativos de productos comunicativos que tienen por objeto elaborar y procesar datos relevantes sobre las condiciones mismas en que se han producido aquellos textos, o sobre las condiciones que puedan darse para su empleo posterior.

Siguiendo a Bardín (1991) y a López-Aranguren (2016), esta técnica sirve para hacer inferencias o descripciones mediante la identificación sistemática y objetiva de características específicas dentro de un texto. En esta ocasión, el análisis se hizo a partir de los documentos que la OCDE (2014b) y la COFEMER (2016) consideran que son las disposiciones jurídicas mediante las cuales se formaliza la regulación en México: leyes, reglamentos, acuerdos, avisos, códigos, normas oficiales mexicanas, decretos y lineamientos; todos ellos publicados en el Diario Oficial de la Federación (DOF).

Adicionalmente, se consideraron otros instrumentos de política como los planes nacionales de desarrollo, los programas sectoriales y los planes de CTI que, aunque no son normas y no regulan, dan directrices sobre el actuar de las empresas de la industria farmacéutica. Estos documentos se analizaron únicamente con el propósito de identificar si dentro de ellos se definían acciones para la industria farmacéutica, asociadas al desarrollo de medicamentos innovadores. Así mismo, se analizaron guías de prácticas clínicas y códigos de ética, entre otros, que podrían ser considerados como de libre cumplimiento y que orientan a las empresas farmacéuticas. Siguiendo a Blind (2013), estos instrumentos serían de alguna forma regulación flexible para la industria.

La tercera etapa se enfocó en el análisis de la incidencia de la regulación mexicana en el desarrollo e introducción de innovaciones farmacéuticas, particularmente en el desarrollo de medicamentos para la diabetes, que es el objetivo de esta tesis (Capítulos 5, 6 y 7). Para esto se usó la metodología del estudio de caso. De acuerdo con Yin (2003), un estudio de caso es una investigación empírica que estudia un fenómeno contemporáneo dentro de su contexto de la vida real, especialmente cuando los límites entre el fenómeno y su contexto no son claramente evidentes. Además, esta metodología es válida cuando el investigador tiene poco control sobre los acontecimientos, cuando se pretenden resolver preguntas de investigación del tipo "cómo" o "por qué" y cuando se quiere hacer un análisis de tipo explicativo.

En un sentido integrador, la recolección de información sobre la industria, el SISFarMex y la regulación vigente, mediante la revisión documental y el análisis de contenido, son parte de la metodología del estudio de caso. Como señala Yin (2003), el estudio de caso se basa en un conjunto de evidencias tanto cualitativas como cuantitativas, que contribuyen a entender el contexto en el que ocurre el fenómeno de estudio y se alimenta de diferentes fuentes de información. Además, como lo sugiere Blind (2010), el efecto de la regulación debe estudiarse tanto en los resultados de la innovación, es decir en los productos, como en los insumos y los procesos de innovación.

Otra de las razones para utilizar el estudio de caso fue su pertinencia para el análisis a profundidad (exhaustivo y riguroso) de las diferentes variables que se tienen en consideración (Bell, 2010); además, aunque los resultados que produce no son generalizables desde el punto de vista estadístico, sí lo son desde la lógica, por el razonamiento explicativo que implican (Yacuzzi, 2005), es decir que permiten hacer generalizaciones analíticas, basadas en proposiciones teóricas (Castro, 2010). Las proposiciones teóricas de esta investigación se basaron en la literatura sobre la relación entre regulación e innovación, que como se presentó en el capítulo 1, se evidencia un efecto, tanto positivo como negativo, de la regulación sobre la innovación empresarial, que varía de acuerdo con el sector y tipo de empresas, entre otros factores.

Se decidió utilizar un estudio de caso simple, por la dificultad para acceder a la información de la industria farmacéutica, dados los altos niveles de confidencialidad que manejan las empresas. Además, el hacer un único caso permitió hacer una recolección de información más profunda y un análisis más exhaustivo. Complementariamente, mediante entrevistas a otros actores del SISFarMex, se recogió información adicional que contribuyó a contrastar la información recabada sobre la empresa estudiada y su medicamento, así como para validar los resultados. Esto se describe con más detalle a continuación.

Respecto a la validación de los resultados del estudio de caso, se consideraron cuatro aspectos según sugieren diversos autores (Kidder, Judd, & Smith, 1986; Yin, 2003; Yacuzzi, 2005):

- i. Validez de la construcción conceptual, que correspondió a la operacionalización de las métricas que se utilizaron para medir el efecto de la regulación en la innovación. Estas métricas fueron revisadas y validadas por dos expertos, uno en regulación sanitaria y otro en derecho. En el apartado 2.3 se describe este proceso de validación.
- ii. Validez interna, esta se logró a partir de la revisión de los resultados obtenidos (preliminares y finales) con los informantes clave de la empresa del estudio de caso.

Mediante reuniones con los informantes se destinaron espacios para la revisión de los resultados y para recibir retroalimentación sobre estos.

- iii. Validez externa, aunque el estudio de caso no es generalizable, a partir de las entrevistas hechas otras empresas farmacéuticas y a otros actores del sistema de innovación, se lograron identificar hallazgos y experiencias que eran semejantes a las del caso, con lo cual son generalizables a nivel analítico y pueden servir como tópicos de análisis para otros estudios con preguntas de investigación asociadas a evaluar la relación entre regulación e innovación. En el capítulo 6 se presentan los resultados del estudio de caso, y en el capítulo 7 se contrasta y complementa la evidencia, a partir las evidencias realizadas a los otros actores del SISFarMex.
- iv. Fiabilidad, que surgió del registro de las entrevistas, mediante audios y transcripciones, así como de la revisión, por parte de expertos, y la realización de pruebas piloto de los instrumentos utilizados para la recolección y análisis de la información. La fiabilidad se complementó además con la validez interna, descrita en el primer numeral y con el tratamiento de la información a través de un software para análisis cualitativo.

Adicionalmente, de acuerdo con las características que describe Piñuel (2002), este estudio de caso fue de diseño triangular, porque recogió y comparó distintas perspectivas sobre una misma situación. Esta triangulación se logró mediante el contraste de la información proporcionada por diferentes informantes en cada caso. Para ello se hicieron preguntas semejantes, sobre los mismos tópicos a diferentes actores de las empresas y se seleccionó un informante clave para exponerle y discutir los hallazgos. En el apartado 2.3 se presentan los categorías y aspectos considerados en las entrevistas, para el análisis del efecto de la regulación en la innovación.

2.2 Fuentes de información y estrategias para su recolección

De acuerdo con la estrategia de investigación, las fuentes de información y su proceso de recolección, variaron según la etapa de la investigación. Para la etapa de contextualización sobre las características de la industria farmacéutica en México y del SISFarMex, las principales fuentes de información fueron de tipo bibliográfico, correspondieron a artículos, libros, capítulos de libros, entre otros, publicados en diferentes revistas nacionales e internacionales. Así mismo, reportes e informes publicados por organizaciones privadas, tipo consultoras, o por entidades de gobierno, como la Secretaría de Salud, la Secretaría de Economía (a través de ProMéxico), la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (Canifarma), la Procuraduría Federal del Consumidor (Profeco), la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt), entre otros.

Adicionalmente se consideraron algunos indicadores y estadísticas sobre la industria, o relacionados con ella, que de acuerdo con Angell & Freedman (1972), se consideran una fuente importante de información en la medida en que pueden dar información descriptiva sobre el contexto, la población y la situación en particular que se quiere analizar. Se consultaron estadísticas del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), el Anuario Estadístico de Educación Superior (ANUIES), el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI), las Oficinas de Patentes de Estados Unidos (USPTO) y Europa (EPO), la Secretaría de Salud de México (SSA), Canifarma, el Instituto de Investigación e Innovación Farmacéutica (Inefam), la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y la Cofepris. Particularmente, para la construcción de los indicadores de patentes se utilizaron las cadenas de consulta (*query*) que se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 2.1. Cadenas de búsqueda para la identificación de patentes de titulares mexicanos

Oficina de patentes	Patentes solicitadas	Patentes otorgadas
USPTO	ACN/MX AND ICL/A61K\$ ANDNOT ICL/A61K8 AND APD/01/01/2000->12/31/2018	ACN/MX AND ICL/A61K\$ ANDNOT ICL/A61K8 AND ISD/01/01/2000->12/31/2018
EPO*	CL=A61K AND PA="[MX]" PD="19000101 20190510"	IPC=A61K ANDNOT A61K08 AND APPCO=MX AND PUD [1900/01/01, 2019/12/31] AND EPO = YES
IMPI	SOLI:(", MX" OR MEXICO) AND INVE:(", MX" OR MEXICO) AND CLAS:(A61K* NOT A61K08*) AND "solicitudes de patente" AND FEPE:_*	DATI: ("[MX]" OR MEXICO) AND CLAS:(A61K* NOT A61K08*) NOT "solicitudes de patente" AND FECO:_*

* Consultadas en la base de datos de Espacenet.

Fuente: Elaboración propia.

Para la segunda etapa, se consultaron diferentes documentos públicos normativos. La identificación inicial se realizó a partir de la revisión del marco normativo y jurídico de la Cofepris, publicado en la página institucional. Posteriormente se consultaron otros documentos como el anexo de la Farmacopea mexicana, dedicado a la regulación (Secretaría de Salud de México, 2014a), y algunos informes publicados por la Cofepris, así como otros documentos referidos en la literatura revisada para la primera etapa.

Otros documentos regulatorios se identificaron a partir de la revisión del apartado de Referencias, que suelen incluir algunos documentos normativos como las Normas Oficiales Mexicanas. Una vez identificada la normatividad, los documentos se descargaron del Diario Oficial de la Federación (DOF) y de los sitios web de la Secretaría de Gobernación y de la Cámara de Diputados. En esta etapa la condición para determinar si un documento era considerado o no como parte de la regulación fue que éste hubiera sido publicado en el DOF; esto siguiendo la definición de regulación presentada en el capítulo 1. Las características de la base de datos construida con la normatividad identificada y analizada se presentan en el capítulo 4.

Para el estudio de caso, tercera etapa de la estrategia de investigación, se emplearon diferentes fuentes de información, entre las que destacan las entrevistas y la documentación disponible sobre el proyecto para el desarrollo de un nuevo medicamento para la atención de la diabetes. De acuerdo con Yin (2003), una de las fortalezas de los estudios de caso es que permiten el uso de diferentes fuentes de información. En la Tabla 2.2 se presentan las principales fuentes de información y sus respectivos propósitos.

Tabla 2.2. Principales fuentes de información para el desarrollo del estudio de caso

Fuente de información	Tipo de información	Instrumento/ Material	Propósito
Empresa analizada	Primaria	Entrevistas semiestructuradas	Recabar información, del personal de la empresa que participó en el desarrollo del medicamento, sobre los requisitos regulatorios que se satisficieron en cada etapa del proceso. Así como sobre los aspectos del proceso de innovación que resultaron afectados por la regulación y las recomendaciones para disminuir efectos negativos y potenciar los positivos.
Empresa analizada	Secundaria	Página institucional	Complementar la información de las entrevistas con información publicada por la empresa, sobre su historia, estructura organizacional, productos, resultados de innovación, entre otros aspectos.
Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt)	Secundaria	Fichas públicas de proyectos apoyados con el Programa de Estímulos a la Innovación	Complementar la información del proyecto de innovación, en lo que refiere al financiamiento público que ha recibido, las actividades que se desarrollaron con esos recursos y las instituciones con las que hubo vinculación para su desarrollo.

Fuente de información	Tipo de información	Instrumento/ Material	Propósito
Otros actores del SISFarMex	Primaria	Entrevistas semiestructuradas	Conocer y analizar la experiencia de personas expertas en la industria, trabajadoras de otras compañías farmacéuticas y de otras organizaciones, sobre el efecto que genera la regulación en el proceso de desarrollo de nuevos medicamentos. Además, contrastar dicha experiencia con los de la farmacéutica analizada, para identificar aspectos comunes o diferentes. Finalmente, también para identificar recomendaciones de cambios a la regulación para favorecer la innovación.
Diversas fuentes bibliográficas	Secundaria	Documentación publicada previamente	Conocer los resultados de otras investigaciones hechas sobre la regulación de la industria, para analizar y complementar a la luz de los hallazgos del estudio de caso.

Fuente: Elaboración propia.

La mayor parte de la información fue recolectada mediante entrevistas a profundidad semiestructuradas que se hicieron, durante los años 2018, 2019 y 2020, a personal clave de la empresa analizada, que habían participado en el desarrollo del proyecto de innovación; así como a otros actores de diferentes organizaciones del sistema, incluidas otras empresas farmacéuticas. Las preguntas de las entrevistas además de estar orientadas a identificar los requisitos regulatorios y los efectos generados sobre el proceso de innovación también permitieron identificar recomendaciones de cambios en la regulación para disminuir los efectos negativos y favorecer el desarrollo de nuevos medicamentos.

Según Fernández (2009), la entrevista es una técnica intensiva, que trata de la opinión profunda de las personas entrevistadas. Se usó la entrevista semiestructurada porque, como señala Vela (2004), es una herramienta que admite la interacción y el intercambio de información, permite indagar sobre aspectos específicos definidos previamente, y brinda la oportunidad para que el entrevistado tenga flexibilidad en la secuencia para responderlas y en la profundidad que considera pertinente para algunas, dándole así libertad para definir el

contenido de la discusión. Además, como señalan Peters y otros (2014a) es un mecanismo favorable para recabar información sobre la relación entre regulación e innovación en contextos donde no es fácil cuantificar los hechos.

En total se entrevistaron a 25 actores, los entrevistados pertenecieron a 3 farmacéuticas nacionales (Probiomed (1), Laboratorios Liomont (1) y Laboratorios Silanes (7)), 5 farmacéuticas transnacionales (Bayer Pharmaceuticals (1), Biomarin pharmaceuticals (2), Merck Sharp & Dohme (1), Sanofi (1) y AstraZeneca (1)), 2 exfuncionarios de Cofepris, 2 de AMIIF, 3 consultores especializados (uno en el área de I+D, uno en el área de propiedad intelectual y otro en el de comercialización), 1 de Canifarma, 1 del Inefam, y 1 de una distribuidora de medicamentos. En la Tabla 2.3 se presentan el desglose de las entrevistas, de acuerdo con el tipo de actor (organización), área y objetivo de la entrevista. Por razones de confidencialidad no se presentan los nombres de los entrevistados, ni la relación de las empresas y las áreas de especialidad de los entrevistados²⁰.

Tabla 2.3. Entrevistas realizadas según tipo de actor, cargo y objetivo de la entrevista

Tipo actor	Nombre organización	Área	Objetivo de la entrevista
Farmacéutica nacional	Laboratorios Silanes (FN1)	I+D	Documentar el estudio de caso. Brindar información sobre los efectos que la regulación generó en el proceso de desarrollo del medicamento, así como algunas recomendaciones para hacer cambios regulatorios que favorezcan la innovación en medicamentos en general.
		Asuntos regulatorios	
		Comercialización	
		Farmacovigilancia	
		Desarrollo farmacéutico	
		Investigación clínica	
	Jurídica		
	FN2	Vinculación	Contrastar y validar los hallazgos del estudio de caso
	FN3	I+D	

²⁰ Solo se relaciona el nombre de la empresa y las áreas de especialidad de los entrevistados para Laboratorio Silanes, que correspondió al estudio de caso.

Tipo actor	Nombre organización	Área	Objetivo de la entrevista
Farmacéutica transnacional	FTN1	Asuntos regulatorios	y complementar la información. Además, identificar recomendaciones de cambios regulatorios para favorecer la innovación.
	FTN2	Asuntos regulatorios	
	FTN3	Asuntos regulatorios	
	FTN4	Investigación clínica	
	FTN5	Comercialización	
Otros actores del SISFarMex	Cofepris (exfuncionarias)	Autorización de fármacos y medicamentos	
	Consultor independiente	Desarrollo farmacéutico	
	Consultor independiente	Propiedad intelectual	
	Consultor independiente	Farmacoeconomía	
	Distribuidora	Comercialización	
	Canifarma	Asuntos regulatorios	
	AMIIF	Propiedad intelectual Asuntos regulatorios	
Inefam	Dirección		

Fuente: Elaboración propia.

2.3 Estrategia para el análisis de la información

De acuerdo con las etapas descritas en la estrategia de investigación, a continuación, se presenta la estrategia de análisis seguida para cada una de las tres etapas. En la primera etapa, para el análisis de la información documental sobre la industria farmacéutica en México y sobre el SISFarMex, se hizo revisión exhaustiva y pormenorizada de los documentos. A partir de la revisión se elaboró un documento de análisis sobre las características de la industria, las empresas que la integran y otros actores que conforman el sistema de innovación. El análisis se realizó de manera histórica-cronológica, para señalar la evolución de la industria, distinguiendo los principales periodos y sus características. A su vez, se priorizó lo referente a actividades de CTI, porque la hipótesis de la investigación considera que estas capacidades inciden en el efecto que la regulación puede tener en la innovación farmacéutica; por ello se

analizan las actividades de I+D y los resultados de dichas actividades, en términos de patentes y medicamentos innovadores. Adicionalmente, se hizo un análisis de la regulación vigente relacionada con diabetes, para determinar hacia qué actores y hacia dónde se dirige la normatividad, y si se fomenta el desarrollo de soluciones innovadoras para atender el problema.

En la segunda etapa, a partir de un software para análisis de información cualitativa, Nvivo 12[®], se realizó el análisis de contenido (Hsieh & Shannon, 2005) para: i) los documentos normativos que regulan las actividades de las empresas farmacéuticas en México, según sus objetivos (Blind, 2012a), ii) las entrevistas realizadas en el marco del estudio de caso, y iii) la normatividad asociada a diabetes. De acuerdo con Piñuel (2002), este es un software para el tratamiento del contenido de comunicación humana, principalmente en texto.

Como señala López-Aranguren (2016), en la actualidad suelen emplearse programas informáticos para hacer análisis de contenido porque el proceso de codificación es similar a si se hiciera de forma manual y algunas de las herramientas para el análisis pueden automatizar procesos. Además, son herramientas que contribuyen a identificar narrativas y derivar significados e ideas a partir del lenguaje y palabras usadas en las entrevistas, por ejemplo (Yin, 2003).

El análisis de contenido para la regulación de la industria farmacéutica fue dirigido (Hsieh & Shannon, 2005), se realizó a partir de la revisión y codificación del texto de los documentos normativos en las categorías o nodos definidos, a partir de: i) las etapas del proceso de desarrollo del medicamento²¹ y ii) los objetivos de la regulación (económica, social e institucional). En el Tabla 2.4 se presentan las categorías, así como el número de codificaciones y de documentos en los que cada categoría se codificó.

²¹ De acuerdo con Olaya y otros (2006) se compone de las siguientes etapas: i) investigación y desarrollo, ii) preformulación, iii) desarrollo preclínico, iv) ensayos clínicos, v) formulación, vi) evaluación, vii) proceso de registro, viii) proceso de manufactura, ix) manejo, x) uso, y xi) farmacovigilancia. En el capítulo 3 se describen en detalle las actividades.

Tabla 2.4. Categorías empleadas para el análisis de la regulación, según número de codificaciones y documentos en los que se codificó

Categoría	Ítem		# Doc.	# Codif.
Etapas del proceso de desarrollo de un medicamento	Investigación y desarrollo		31	69
	Preformulación		15	28
	Desarrollo preclínico		17	29
	Ensayos clínicos		22	50
	Evaluación y Formulación		11	17
	Proceso de registro		45	92
	Manufactura		35	103
	Comercialización		89	201
	Farmacovigilancia		11	17
Objetivo de la regulación	Económica	Competencia	96	297
		Antimonopolio		
		Fusiones y adquisiciones		
		Acceso al mercado		
		Fijación de precios		
		Empresas públicas y monopolios naturales		
	Social	Protección ambiental	83	226
		Salud y seguridad ocupacional		
		Seguridad de los consumidores		
		Seguridad de los productores		
	Institucional	Protección del empleo	110	286
		Leyes de quiebra		
		Derechos de propiedad intelectual		
		Derechos de responsabilidad		
		Inmigración		

Fuente: Elaboración propia a partir de Nvivo 12®

Adicionalmente, para la construcción de la base de datos con los documentos normativos identificados y analizados se consideraron los atributos y valores que se presentan en la Tabla 2.5. A partir de estos atributos se construyeron algunas estadísticas descriptivas, que se presentan en el apartado 4.1, así como en el Anexo 6.

Tabla 2.5. Atributos de la base de documentos normativos

Atributo	Valores / Descripción
Autor	Corresponde a la entidad de gobierno que emite el documento
Título	Nombre del documento normativo
Año	Año de la última modificación al documento
Tipo de instrumento	<ul style="list-style-type: none"> • Acuerdo • Aviso • Código • Decreto • Farmacopea • Ley • Lineamiento • Norma Oficial Mexicana • Reglamento
Destinatario	<ul style="list-style-type: none"> • Industria farmacéutica • SISFarMex • Personas naturales y jurídicas en México (de alcance nacional)

Fuente: Elaboración propia.

A partir de esta información, la redacción del análisis de la regulación se construyó de manera descriptiva e histórica en la primera parte, con el propósito de explicar cómo se compone la regulación y los principales cambios que se han dado a lo largo del tiempo. La segunda parte del análisis es de tipo explicativo, se analizan los aspectos que se están regulando actualmente en México, en función de la etapa del proceso de desarrollo de un medicamento o tratamiento innovador y los objetivos por los que se norma.

Para la tercera etapa de la estrategia de investigación, el estudio de caso, el análisis consideró el mapa de causalidad de la regulación y sus efectos que presenta Coglianesse (2012)²²; particularmente se analizó cómo se vio afectado el proceso de innovación y los resultados derivados del mismo, dada la regulación vigente en la industria en México. El análisis se

²² De acuerdo con Coglianesse (2012), la regulación y su implementación son productos del proceso regulatorio, que se compone de cuatro etapas: diseño, implementación, cambios en el comportamiento y resultados obtenidos.

basó en el análisis de las partes o etapas del proceso de innovación del medicamento para la diabetes, y se complementó y contrastó con la experiencia de otras empresas farmacéuticas, así como de otros actores del sistema de innovación.

En esta etapa el análisis de contenido también fue dirigido, pues en la literatura no estaban predefinidas las categorías o nodos de codificación para un estudio de este tipo. Para ello se usó una propuesta inicial de nodos que se depuró y complementó a partir de la revisión de las entrevistas (Ver Tabla 2.6). Finalmente, la lista de nodos se conformó por: i) las etapas del proceso de desarrollo del medicamento, ii) los aspectos que podrían verse afectados, y iii) los objetivos de la regulación (económica, social e institucional).

Tabla 2.6. Categorías empleadas para el análisis del estudio de caso, según número de codificaciones

Categoría	Ítem	# Codif.	
Etapas del proceso de desarrollo del medicamento	I+D	12	
	Desarrollo Farmacéutico	20	
	Ensayos clínicos	32	
	Registro y propiedad intelectual	39	
	Manufactura	13	
	Comercialización	22	
	Farmacovigilancia	25	
Aspectos afectados por la regulación	Relacionados con la innovación del producto	Costo planeado	10
		Calidad del producto	6
		Producción	9
		Comercialización	4
		Grado de novedad	3
		Precio de venta	2
		Retorno de la inversión	6
		Tiempo planeado	23
		Propiedad intelectual	7
	Relacionados con las capacidades de la empresa	Acceso a fuentes de financiamiento	2
		Acceso o intercambio información	14
		Competitividad de la empresa	12
		Reconocimiento de la empresa	1
		Relaciones con otros actores del SI	21

		Estrategia de innovación	7
Objetivo de la regulación	Económica	Competencia	5
		Acceso al mercado	9
		Fijación de precios	1
	Social	Seguridad de los consumidores	25
	Institucional	Derechos de propiedad intelectual	3
		Derechos de responsabilidad	5

Fuente: Elaboración propia a partir de Nvivo 12®

A partir de la codificación de las entrevistas, la información se analizó, de acuerdo con diferentes formas de agrupamiento según los nodos. Para llevar a cabo el análisis se consideraron los siguientes pasos:

i. Identificación y determinación de los patrones de evaluación.

De acuerdo con la revisión de la literatura realizada, los efectos de la regulación se pueden medir a partir de la variación en diferentes parámetros o aspectos, que pueden estar asociados específicamente al producto innovador, o de una manera más amplia a las capacidades de la empresa para desarrollar futuras innovaciones. Para cada uno de los aspectos analizados se identificó la manera en que la regulación podría afectarlos, de manera positiva, negativa, o sin efecto. En la Tabla 2.7 se presentan los aspectos que pueden verse afectados por la regulación y el criterio a partir del cual se determina si el efecto fue positivo o negativo.

La valoración se hizo de manera cualitativa, a partir del análisis de cuál sería un efecto deseado para favorecer la innovación, lo que implicaría en un efecto positivo sobre el proceso de innovación, y en el caso contrario, la situación no deseada se consideraría como negativa para el proceso de innovación. Finalmente, estos aspectos fueron validados a partir de las entrevistas hechas, tanto al personal de la empresa farmacéutica analizada como a otros actores del sistema de innovación, incluidas otras empresas farmacéuticas. En las entrevistas, los diferentes actores dieron su apreciación cualitativa de cómo sobre esos aspectos la regulación generaba o no algún tipo de efecto sobre el proceso de innovación.

Tabla 2.7. Aspectos que pueden verse afectados por la regulación y criterio para determinar el efecto

	Aspecto	Efecto positivo si...	Efecto negativo si...
Respecto a la innovación del producto	Costo planeado	Disminuyó	Aumentó
	Calidad del producto	Aumentó	Disminuyó
	Producción	Facilitó	Dificultó
	Comercialización	Aumentó	Disminuyó
	Grado de novedad	Aumentó	Disminuyó
	Precio de venta	Aumentó	Disminuyó
	Retorno de la inversión	Aumentó	Disminuyó
	Tiempo planeado	Disminuyó	Aumentó
Respecto a las capacidades de innovación de la empresa	Propiedad intelectual	Facilitó	Dificultó
	Acceso a fuentes de financiamiento	Facilitó	Dificultó
	Acceso/ intercambio de información	Facilitó	Dificultó
	Competitividad	Aumentó	Disminuyó
	Reconocimiento	Facilitó	Dificultó
	Relación con otros actores	Facilitó	Dificultó
Estrategia de innovación	Facilitó	Dificultó	

Fuente: Elaboración propia.

Así, por ejemplo, en relación con la calidad del producto, la regulación afectaría positivamente si provoca un aumento de la calidad, o sería negativo si genera disminución de la calidad. Contrariamente, en relación con los costos, el efecto sería positivo si la regulación genera una disminución en los costos planeados, o negativo si genera que se aumentan. Por su parte, por ejemplo, para el acceso a fuentes de financiamiento, la regulación generaría un efecto positivo sobre este aspecto al facilitar el acceso al financiamiento, o un efecto negativo al dificultarlo.

ii. Análisis en el caso del medicamento

Previo al análisis de la regulación en el medicamento de estudio se hizo la presentación del Laboratorio Silanes y se describió el proceso de desarrollo del medicamento, según las etapas (Ver capítulo 5). Una vez eso, el primer paso para analizar los efectos de la regulación en el

proceso de desarrollo del nuevo medicamento para la diabetes consistió en la identificación de los requisitos regulatorios en cada una de las etapas del proceso. A partir del análisis hecho a la regulación de la industria farmacéutica se identificaron los principales requisitos regulatorios y los objetivos de la regulación (Blind, 2012a). La clasificación de la regulación por objetivos, para cada etapa, fue validada partir de las entrevistas hechas tanto al personal que participó en el desarrollo del medicamento, como a otros actores del sistema de innovación.

Posteriormente, mediante preguntas orientadoras se validaron los aspectos que se vieron afectados por la regulación, según los criterios descritos en la Tabla 2.7. Además, se evaluó si esos aspectos fueron afectados positiva o negativamente. En el caso de los aspectos que no fueron mencionados por los entrevistados, se confirmó con ellos que no existió efecto. Siguiendo a Peter y otros (2014a), el propósito de este análisis fue identificar cuáles eran los efectos sobre la innovación, en qué momento ocurrían y en qué etapas del proceso de innovación, así como los resultados de innovación que se veían afectados. Los hallazgos encontrados se presentan en el capítulo 6 y son insumo para la discusión y análisis presentado en el capítulo 7.

iii. Análisis a nivel de industria.

Los resultados obtenidos para el caso del nuevo medicamento para la diabetes fueron presentados, discutidos y validados con otras empresas farmacéuticas y con otras organizaciones del SISFarMex. De acuerdo con Yin (2003) esta es una estrategia para validar los resultados y darle mayor confiabilidad a los mismos; además, también conlleva a que se genere nueva evidencia. Estos nuevos hallazgos se presentan en el capítulo 7.

Adicionalmente, tanto a la farmacéutica analizada como a otros actores del sistema de innovación se les indago, sobre otros aspectos de la regulación de la industria farmacéutica en general, entre ellos: i) la alineación entre la regulación mexicana y la de otros países, ii) las diferencias del efecto generado entre empresas transnacionales y nacionales, iii) el efecto

sobre la relación entre los actores del sistema de innovación, iv) otros aspectos que se ven afectados por la regulación, adicionales a los identificados en el estudio de caso, y v) cambios que se requerirían para favorecer la innovación en medicamentos. Además, se identificaron tanto para el caso, como para la industria en general, otros factores no regulatorios que también inciden en el desarrollo de innovaciones. Finalmente, a partir de la evidencia generada y analizada se identificó un conjunto de recomendaciones para mejorar la potencialidad de la regulación como instrumento para fomentar la innovación.

iv. Redacción del documento con el análisis

Como se mencionó en el paso ii, se elaboró un documento con el análisis de manera individual (Capítulo 6) y posteriormente se hizo el análisis integral para la industria, complementado con la experiencia de los otros actores del SISFarMex. Como indica Yin (2003), esta forma de escribir el documento permite tener un análisis del caso simple, donde se presentan de manera narrativa los resultados respecto a las categorías de análisis; y un análisis cruzado, donde también se establecen los resultados de acuerdo a los ítems de análisis y a la experiencia de los diferentes actores consultados.

Con el documento de análisis de los efectos de la regulación en la innovación de la industria farmacéutica se buscó llegar a la identificación de la regulación que afecta a la innovación, y a la determinación de si los efectos que causan son positivos o negativos y sobre cuáles aspectos, como lo sugieren Peter y otros (2014a). En términos de Yin (2003), esta evidencia es la que permite teorizar sobre el caso y la experiencia de otras empresas farmacéuticas y actores, y llegar a generalizaciones de tipo analítico.

Así mismo, resultado de la identificación de la regulación que afecta la innovación se identificaron posibles cambios que podrían hacerse en la regulación, los cuales se convierten en recomendaciones para lograr mayores efectos positivos de la regulación en la innovación. De acuerdo con Peter y otros (2014a), a su vez, las recomendaciones se convierten en insumos para reformas o políticas regulatorias.

3. EL SISTEMA DE INNOVACIÓN DEL SECTOR FARMACÉUTICO Y EL PROBLEMA DE LA DIABETES EN MÉXICO

La industria farmacéutica se caracteriza como un sistema por la multiplicidad de actores que se involucran alrededor de la innovación, por ejemplo, empresas, universidades, centros y organizaciones de investigación, entidades reguladoras y financieras, y clientes, entre otros (Sarkissian, 2019). Además, se distingue por hacer uso de conocimiento de alto valor científico, emplear personal altamente calificado, usar tecnología especializada, vastos sistemas de comercialización y distribución, y realizar inversiones significativas en actividades de investigación y desarrollo.

Como señala Kiriya (2011), la industria farmacéutica está altamente globalizada y por ello constantemente enfrenta transformaciones que afectan la innovación y comercialización de sus productos. Las grandes empresas que conforman la industria se caracterizan por sus altos volúmenes de ventas a nivel mundial, que incentivan la inversión en I+D para el desarrollo de futuros medicamentos. Así mismo, la difusión de las innovaciones a nivel global contribuye al acceso a los avances tecnológicos y al mejoramiento de las condiciones de salud en los países importadores, por ejemplo, en México la esperanza de vida de la población pasó de 49 años en 1950 a 74.88 para el año 2017 (INEGI, 2019b), mayormente por los avances en medicamentos.

En el proceso de desarrollo de nuevos medicamentos la industria se ve afectada no solo por la globalización sino también por otros factores como las capacidades de las empresas, las políticas y los sistemas de salud, la estructura económica de la industria, y los marcos regulatorios de los mercados. Particularmente sobre el marco regulatorio, la normatividad funge como condicionante, principalmente, en el desarrollo de las pruebas clínicas de los medicamentos y en la autorización sanitaria, para su comercialización. Así, la regulación puede favorecer o no el desarrollo e introducción de los medicamentos en el mercado, así como diferentes niveles de competencia, en parte por la entrada de medicamentos genéricos al mercado.

No obstante, las actividades de I+D se han continuado desplegando por el mundo; cada vez se desarrollan más estudios clínicos en economías en desarrollo, y se han dado varios procesos de adquisiciones y fusiones entre las compañías, lo que les permite enfrentar cambios, aprovechar capacidades instaladas en diferentes lugares, transferir tecnologías para promover la innovación y aprovechar oportunidades para competir en nuevos mercados. Aunado a esto, de acuerdo con la Procuraduría Federal del Consumidor en México (Profeco) (2017), el consumo de medicamentos ha venido creciendo de manera permanente a nivel mundial, principalmente en países en desarrollo, debido al incremento del gasto gubernamental en salud, al mayor acceso que tienen los pacientes a los servicios de salud y al incremento del poder adquisitivo de la población.

De acuerdo con Molina y otros (2008), el mercado farmacéutico está organizado en tres submercados, de acuerdo con su grado de competencia: un mercado de productos innovadores, protegidos con patente; un mercado de medicamentos genéricos sin marca comercial, y un mercado de genéricos con marca comercial. ProMéxico (2018a) sugiere que las empresas farmacéuticas tienen en consideración los siguientes factores a la hora de innovar, dado que pueden fungir como incentivos u obstáculos: i) los apoyos públicos a la I+D, ii) los sistemas de propiedad intelectual, iii) la regulación exigida para la aprobación de medicamentos, iv) las políticas de precios, y v) los sistemas de salud nacionales.

Considerando las características de la industria farmacéutica y su mercado, el objetivo de este capítulo es analizar el panorama de la industria a nivel mundial, para luego ahondar sobre las características de la industria nacional y realizar una aproximación al Sistema de Innovación del Sector Farmacéutico Mexicano (SISFarMex) y finalmente presentar una síntesis del problema que enfrenta México a causa de la diabetes. Por lo anterior, este capítulo se compone de cinco apartados; en el primero se presentan las principales características de la industria a nivel mundial y se analiza la innovación que generan. En el segundo apartado se analiza el caso de la industria en México y en el tercero las principales características del sistema de innovación. En el cuarto apartado se presenta el problema que enfrenta México a causa de la diabetes; y finalmente, para terminar, se presentan las conclusiones del capítulo.

3.1 Contexto internacional de la industria farmacéutica

La industria farmacéutica es resultado de los grandes avances en el campo de la química orgánica en Europa durante el siglo XIX, cuando se pasó de la extracción tradicional de principios activos de las plantas a la síntesis orgánica y al aislamiento de moléculas con efectos terapéuticos; así como de la introducción de maquinaria pesada para la producción masiva de medicamentos, como resultado de la revolución industrial (Godínez & Aceves, 2014).

A finales del siglo XX la industria farmacéutica se caracterizaba por: i) estructura oligopólica en cuanto a la producción mundial de medicamentos, ii) concentración de la inversión en I+D en pocos países, desarrollados, iii) posición tecnológica dominante de grandes empresas transnacionales, y iv) obstáculos para hacer investigación en medicina y salud, dadas las patentes, marcas y diferenciación de productos. Hacia finales de los años 70, las cincuenta empresas farmacéuticas privadas más grande del mundo eran transnacionales, casi la mitad de ellas tenían su casa matriz en Estados Unidos, Alemania, Suiza, Gran Bretaña o Japón, y todas habían diversificado sus actividades más allá de la venta de productos farmacéuticos (Wionczek, 1981).

Durante el siglo XXI se han dado grandes cambios en la industria resultado de la globalización y la integración vertical de las empresas, entre otros factores; los principales cambios han sido: i) las fusiones y adquisiciones, que se han dado de manera acelerada y han llevado a la concentración geográfica de la producción de medicamentos; ii) el gran número de alianzas estratégicas que se han formado; iii) el incremento en el monto invertido en actividades de I+D; iv) el impulso a medicamentos genéricos intercambiables²³; iv) el

²³ De acuerdo con el Reglamento de Insumos para la Salud de México, un medicamento Genérico es una especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y que mediante las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus especificaciones farmacopéicas, perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento de referencia (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b).

incremento en el número de medicamentos biotecnológicos innovadores y biocomparables²⁴; v) la integración de redes de conocimiento científico y técnico; vi) la conformación de grandes sistemas de distribución y comercialización; y vii) la especialización manufacturera (Secretaría de Salud de México, 2005a).

Como lo describe Kiriya (2011), el proceso de innovación en medicamentos se compone principalmente de dos etapas: descubrimiento y desarrollo. Por su parte, Olaya y otros (2006), consideran que el proceso de desarrollo de medicamentos se compone de las etapas descritas en la Tabla 3.1²⁵.

Tabla 3.1. Etapas y objetivos para el desarrollo de medicamentos innovadores²⁶

Etapas	Objetivo
1. I+D	Obtención de la molécula (principio activo) y su purificación.
2. Preformulación	Caracterización de las propiedades físicas, químicas y mecánicas que permiten diseñar las formas farmacéuticas que le dan mayor estabilidad, seguridad y eficacia al medicamento
3. Desarrollo clínico	Desarrollar estudios sobre la sustancia identificada; a partir de los resultados se elaboran los primeros lotes pilotos. Los estudios se apoyan en modelos experimentales en animales, y finalizan cuando el medicamento está lo suficientemente estudiado como ser probado en seres humanos.
4. Ensayos clínicos	Probar la eficacia y seguridad del medicamento desarrollado.
5. Formulación y evaluación	Obtener la versión final del medicamento (de acuerdo con la versión probada en los ensayos clínicos)
6. Registro	Obtención de la autorización para comercializar el medicamento

²⁴ De acuerdo con la Ley General de Salud de México, un medicamento biotecnológico es toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018c).

²⁵ Cabe señalar que, aunque la innovación no es un proceso lineal, el desarrollo de nuevos medicamentos sí requiere la ejecución de actividades basadas en el principio de convertir los insumos en resultados, sin que esto implique que no se puedan dar retrocesos y se tengan que repetir procedimientos o actividades de etapas ya superadas. Por ejemplo, dependiendo de los resultados de los ensayos clínico se podría tener que cambiar algo o repetir pruebas pre clínicas, o así mismo, por ejemplo, las actividades de farmacovigilancia no se aplican solamente cuando el medicamento está en el mercado, sino que se ejecutan desde la etapa de ensayos clínicos, para ir identificando efectos adversos.

²⁶ En el Anexo 4 se describen las etapas del proceso de desarrollo de nuevos medicamentos.

Etapa	Objetivo
7. Manufactura	Desarrollar las actividades de manejo de materias primas, reacciones químicas y acondicionamiento final de los medicamentos
8. Comercialización	Realizar el adecuado manejo de los medicamentos para ser comercializados
9. Farmacovigilancia	Generar nueva información sobre la seguridad del medicamento durante su uso

Fuente: Elaboración propia a partir de Olaya y otros (2006), Cofepris (2016d), Consejo de Salubridad General (2011a) y Secretaría de Salud de México (2005a).

De acuerdo con Angell (2006), las innovaciones en medicamento de la industria farmacéutica están asociados en gran medida con los desarrollos obtenidos en las universidades y centros de investigación, que son quienes normalmente llevan a cabo las actividades de investigación básica (síntesis de moléculas)²⁷ y posteriormente licencian o venden los derechos de propiedad intelectual a las grandes compañías farmacéuticas. Pero no son solamente los cambios tecnológicos los que hacen que los medicamentos cambien, también lo provocan los cambios en los sistemas de salud público y los cambios en la demanda, que a su vez son resultado de transiciones demográficas y epidemiológicas (Seale & Associates, 2016).

Otro aspecto fundamental para el desarrollo de nuevos medicamentos tiene que ver con la certidumbre y exclusividad otorgada a través de los derechos de propiedad intelectual. De acuerdo con el IQVIA (2017), el tiempo que dura la exclusividad de la explotación de la molécula en el mercado, dada su protección mediante patente²⁸, afecta las decisiones sobre el desarrollo de nuevos medicamentos, pues esta determina el tiempo durante el cual la

²⁷ De acuerdo con Angell (2006, pág. 28), “por lo menos un tercio de los medicamentos comercializados por las grandes compañías farmacéuticas provienen de licencias otorgadas por universidades o pequeñas empresas biotecnológicas, que tienden a ser las más innovadoras”.

²⁸ De acuerdo con Pavit (1984), las patentes, junto con el secreto industrial y el *know how*, son un mecanismo mediante el cual las empresas se apropian de los retornos de sus innovaciones. Además, otorgan exclusividad sobre el conocimiento contenido en ellas y funcionan como una barrera a la entrada de nuevos competidores, al evitar que otras empresas imiten sus productos de manera rápida y económica, dado el alto grado de aplicación del conocimiento comprendido en las patentes.

empresa puede recuperar la inversión hecha en el medicamento innovador, antes de que entren a competir²⁹ medicamentos genéricos.

Al respecto, a nivel mundial se ha visto un fortalecimiento y armonización en los derechos de propiedad intelectual, a través de acuerdos comerciales internacionales, principalmente desde el surgimiento del Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC), a través del cual los países firmantes se comprometieron a otorgar protección a las invenciones por veinte años, por medio de las patentes, entre ellas las patentes farmacéuticas³⁰.

Sin embargo, señalan Molina y otros (2008), que, debido a los precios elevados de los medicamentos protegidos por patente, la industria ha venido enfrentando una disminución en el número de innovaciones radicales, y ha optado por introducir innovaciones menores (medicamentos sin alto valor terapéutico), para de esta forma proteger su cuota de mercado y conservar su rentabilidad. Esta conclusión se evidencia al analizar el número de patentes solicitadas y concedidas en el campo farmacéutico.

De acuerdo con las estadísticas de patentes de la OCDE, como se observa en las Gráfica 3.1 y Gráfica 3.2, durante el periodo de 2005 a 2017 se presentaron ante la Oficina de Patentes de Estados Unidos (USPTO, por sus siglas en inglés) 243.862 solicitudes de patente en el campo de la farmacéutica³¹, y se otorgaron 126.879 dentro del mismo periodo. Mientras que ante la Oficina de Patentes de Europa (EPO, por sus siglas en inglés) se solicitaron 120.867

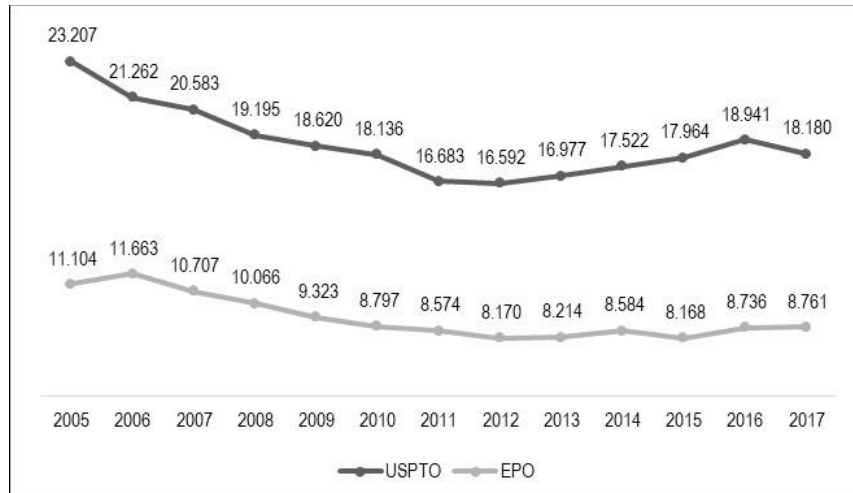
²⁹ En Estados Unidos, por ejemplo, el tiempo promedio desde la solicitud de la primera patente ante la oficina nacional (USPTO) y el lanzamiento del medicamento al mercado es de 12,8 años, que puede variar dependiendo de características específicas de las moléculas o del historial del desarrollo de fármaco. Por otra parte, en Estados Unidos el tiempo promedio entre el lanzamiento del medicamento y la expiración de la patente es de 13,5 años (IQVIA, 2017).

³⁰ De acuerdo con Córdova (2020, pág. 48) “*La patente farmacéutica es un título de propiedad sobre una composición o elaboración de un fármaco para la explotación particular o por un tercero bajo licencia de uso. El título se da por un tiempo determinado y otorga derechos económicos y morales sobre la invención (el reconocimiento público del creador de la invención mismo que se señala en la patente, puesto que en el documento se señala de quién es propiedad, pero se dice quién o quiénes generaron la innovación)*”.

³¹ Las patentes en el campo farmacéutico se refieren a las patentes en las clases A61K de la Clasificación Internacional de Patentes (ICP, por sus siglas en inglés), no incluye las de la subclase A61K8, que corresponden a cosméticos.

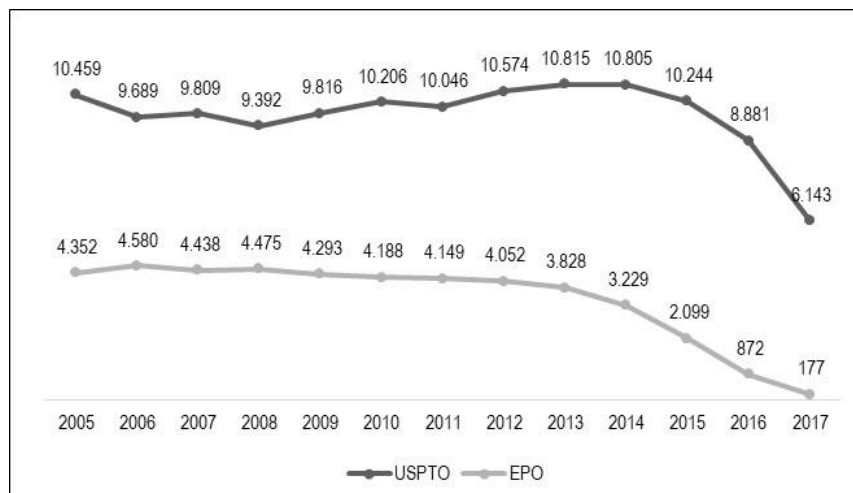
patentes y se otorgaron 44.732, para el mismo periodo (OCDE, 2020). En 2017 Estados Unidos, Alemania, Japón, China, Corea, Francia e Italia fueron los países que obtuvieron más patentes en el campo farmacéutico ante la EPO y la USPTO (OCDE, 2020).

Gráfica 3.1. Número de patentes solicitadas ante USPTO y EPO, en el campo farmacéutico 2005-2017



Fuente: OCDE (2020).

Gráfica 3.2. Número de patentes otorgadas por USPTO y EPO, en el campo farmacéutico 2005-2017



Fuente: OCDE (2020).

La disminución en el número de patentes, y por ende en la introducción de medicamentos altamente innovadores también ha sido analizado por Busfield (2020). De acuerdo con el autor, las farmacéuticas grandes están más preocupadas por los rendimientos financieros, generar ganancias, que por desarrollar nuevos medicamentos; así las empresas de mayor tamaño se enfocan en reducir costos, realizar adquisiciones y fusiones y tercerizar actividades, incluso las de I+D, donde la mano de obra sea más barata; esa ha sido la estrategia de China para atraer inversión extranjera, junto con el fortalecimiento de su sistema de propiedad intelectual (Mao & Zheng, 2009). En consecuencia, las pequeñas empresas son las que se han enfocado en trabajar en nuevas moléculas. Este es uno de los aspectos que ha sido ampliamente criticado en el comportamiento de las empresas farmacéuticas, pues algunos estudios han demostrado que el nivel de novedad de los medicamentos no ha crecido significativamente durante los últimos años; se ha visto la llegada de muchos medicamentos yo-también (me-too por su nombre en inglés)³² al mercado (Angell M. , 2006).

En concordancia con los países que tienen los mayores números de patentes solicitadas y concedidas, la mayoría de estos también son los que más invierten en actividades de I+D. De acuerdo con Pharmaceutical Executive (2020), los países que concentraron el mayor volumen de ventas y de la inversión en I+D, en 2019, fueron: Estados Unidos, Suiza, Japón, Inglaterra, Alemania y Francia. A su vez, estos países tuvieron las 10 empresas más grandes, tanto por volumen de ventas como por gasto en I+D (Ver Tabla 3.2).

Tabla 3.2. Volumen de ventas y gasto en I+D de las principales compañías farmacéuticas a nivel mundial, 2019

Compañía	País de origen	Ventas (USD billones)	Gasto en I+D (USD billones)
Roche	Suiza	48.247	10.293
Novartis	Suiza	46.085	8.386
Pfizer	Estados Unidos	43.662	7.988

³² De acuerdo con Angell (2006), los medicamentos yo-también son variantes de viejos medicamentos ya existentes en el mercado, que solo pretenden ser algo muy similar a un medicamento exitoso en el mercado, para aprovechar su participación en el mercado.

Compañía	País de origen	Ventas (USD billones)	Gasto en I+D (USD billones)
Merck & Co Inc	Estados Unidos	40.903	8.730
Bristol-Myers Squibb	Estados Unidos	40.689	9.381
Johnson and Johnson	Estados Unidos	40.083	8.834
Sanofi	Francia	34.924	6.071
AbbVie	Estados Unidos	32.351	4.989
GlaxoSmithKline	Inglaterra	31.288	5.541
Takeda	Japón	29.247	4.432
AstraZeneca	Inglaterra	23.207	5.320
Amgen	Estados Unidos	22.204	4.027
Gilead Sciences	Estados Unidos	21.703	4.059
Eli Lilly	Estados Unidos	20.085	5.595
Bayer	Alemania	18.610	3.081
Novo Nordisk	Dinamarca	18.296	2.132
Boehringer Ingelheim	Alemania	15.629	3.038
Allergan	Estados Unidos	15.153	1.709
Astellas Pharma	Japón	11.444	1.976
Biogen	Estados Unidos	11.380	2.281

Fuente: Pharmaceutical Executive (2020).

Por otra parte, respecto a la innovación en la industria, el Instituto IQVIA (2019), reporta que en los últimos 20 años se han descubierto, desarrollado y aprobado más de 700 nuevas sustancias activas para ser usadas en pacientes; además, estima que el número de nuevos productos lanzados por año pase de 46 en 2017 a 54 en el 2023, de los cuales, alrededor de 20 corresponderán a productos especializados, mientras que los restantes serían medicamentos huérfanos, biológicos y oncológicos. Esto quiere decir que los medicamentos de alta tecnología representarían apenas el 37% del total de nuevos medicamentos que ingresarán al mercado. No obstante, la pandemia actual que enfrenta el mundo a causa del COVID ha provocado el incremento de la inversión en actividades de I+D, que se reflejarán más adelante en mayor investigación clínica y nuevos medicamentos.

Entre tanto, de acuerdo con Pharmaceutical Executive (2019), en el año 2019 las principales tendencias de investigación en medicamentos se dirigieron a: i) uso de algoritmos basados

en física y en computación para el diseño de medicamentos asistido por computadora (CADD, por sus siglas en inglés); ii) desarrollo de plataformas de xenoinjerto derivado de pacientes³³ (PXD, por sus siglas en inglés) para la investigación en cáncer infantil; iii) Uso de citometría de flujo para aprender cómo las inmunoterapias combaten el cáncer; iv) aprovechamiento de la administración intratecal de medicamentos para eludir la barrera hematoencefálica (BBB, por sus siglas en inglés); v) inmunofenotipificación en el estudio de enfermedades del sistema nervioso central; vi) desarrollo de terapias con fagos para combatir las infecciones resistentes a los medicamentos; y vii) desarrollo de una nueva clase de antibióticos naturales.

Otras tendencias y cambios que se avecinan para la industria, en cuanto a cambios en los mercados, de acuerdo con Chapman (2019) son: i) variaciones en los precios de los medicamentos y asequibilidad de la asistencia sanitaria, ii) desarrollo de sistemas de asistencia sanitaria basados en el valor; iii) mayor participación de los pacientes y construcción de sistemas de información con su información; e iv) investigación clínica a partir de Estudios de Vida Real.

Respecto al precio de los medicamentos y la asistencia sanitaria, estos tienen un gran impacto en la industria farmacéutica porque, por un lado, los precios fluctúan de acuerdo con la disponibilidad de medicamentos genéricos y biocomparables (o biosimilares) en el mercado, así como por las políticas y regulación de fijación de precios que establezcan los países, para garantizar tanto la oferta de medicamentos para la población, como su disponibilidad a precios asequibles. Así, el incremento en el mercado de medicamentos genéricos se llega a convertir en una amenaza para las farmacéuticas que desarrollan medicamentos innovadores de alta tecnología (Este aspecto se analiza, para el caso de México en el capítulo 7).

³³ De acuerdo con el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (2019), el xenoinjerto derivado de paciente es un tejido tumoral que se extrae de un paciente y se implanta en ratones con fines de investigación, para probar la eficacia de un medicamento, planear tratamientos o formular nuevos medicamentos.

De hecho, de acuerdo con ProMéxico (2018a), en 2016 la venta de medicamentos genéricos llegó a USD 352 miles de millones y se estima que para el 2021 llegue a los USD 533 miles de millones, a una tasa de crecimiento anual compuesto de 8,7%. Además, según el Instituto IQVIA (2019), para el año 2023 habrá pérdidas de exclusividad para un grupo grande de medicamentos de marca, como consecuencia de la expiración de las patentes. Las pérdidas más grandes serán para los productos de síntesis (alrededor de USD 121 miles de millones) por la entrada de medicamentos genéricos; para los biológicos las pérdidas serán aproximadamente de USD 17 miles de millones, debidos a la entrada de biosimilares o biocomparables.

Por otro lado, dentro de los gastos sanitarios, el gasto en medicamentos es otro elemento que condiciona las estrategias de comercialización de las compañías farmacéuticas, así como sus decisiones sobre inversión en desarrollo de nuevos medicamentos, pues dependiendo de los sistemas de salud pública y el poder adquisitivo de la población puede haber mayores o menores niveles de venta, y con ellos más o menos incertidumbre. De acuerdo con la Procuraduría Federal del Consumidor en México (Profeco) (2017), el gasto en medicamentos ha venido creciendo de manera permanente a nivel mundial, principalmente en países en desarrollo.

Según el análisis de López y Domingo (2017), en 2016, Hungría, México, Eslovaquia, Letonia y Lituania fueron los países con mayor porcentaje del gasto sanitario dedicado a gastos en medicamentos; mientras que Grecia, Hungría, Estados Unidos, Eslovaquia y Lituania tuvieron el mayor gasto en medicamentos como porcentaje del PIB (Ver Tabla 3.3).

Tabla 3.3. Gasto en medicamentos, material médico y otros productos farmacéuticos como porcentaje del PIB y del gasto sanitario total en algunos países, 2016

País	% PIB	% gasto sanitario	País	% PIB	% gasto sanitario
Grecia	2,2	25,9	Portugal	1,4	15,5
Hungría	2,1	29,2	Rusia	1,3	22,9
Estados Unidos	2,1	12,2	Polonia	1,3	21
Eslovaquia	1,9	26,9	República Checa	1,3	17,3
Lituania	1,7	26,8	Austria	1,3	12,4
Suiza	1,7	14	Estonia	1,2	18,2
México	1,6	27,2	Finlandia	1,2	12,5
Corea	1,6	21,4	Reino Unido	1,2	12,1
Eslovenia	1,6	18,3	Suecia	1,1	9,9
España	1,6	18	Irlanda	1	13
Italia	1,6	17,9	Islandia	1	12,1
Francia	1,6	14,7	Países Bajos	0,8	7,9
Alemania	1,6	14,3	Noruega	0,8	7,7
Letonia	1,5	26,8	Dinamarca	0,7	6,8
Bélgica	1,5	14,2	Luxemburgo	0,5	8,6

Fuente: López y Domingo (2017).

De manera complementaria, según datos de Statista (2018), el gasto mundial en medicamentos ha venido creciendo desde 2010, cuando alcanzó los USD 887 miles de millones hasta llegar a USD 1,1 billones para 2017, y se estima que para el año 2023 supere los USD 1,5 billones (IQVIA, 2019). Proporcionalmente, la mayor parte del gasto corresponde a medicamentos genéricos (ProMéxico, 2018a). Esto refuerza lo que se mencionó previamente sobre el impacto que tiene para la estrategia de innovación de las compañías farmacéuticas la disponibilidad de medicamentos genéricos en el mercado y el gasto público y privado en medicamentos.

3.2 La industria farmacéutica en México

De acuerdo con la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica Mexicana -Canifarma- (Canifarma, 2016), la industria farmacéutica se conforma por aquellas empresas encargadas de las preparaciones farmacéuticas (actividad 325412 de la Clasificación Industrial de América del Norte -SCIAN), que a su vez se abastecen de materias primas fabricadas por empresas de la industria química (actividad 325411 del SCIAN) (INEGI, 2017e).

Como señalan Martínez y otros (2018), la industria farmacéutica es prioritaria en México y en el mundo por dos motivos: i) por el bienestar que genera en la población con la oferta de productos terapéuticos para atender sus necesidades de salud, y ii) por su contribución a la industria manufacturera nacional, pues demanda productos y servicios de 161 sectores productivos y es proveedora para 130 sectores productivos. De acuerdo con Duenas & González (2019), la industria farmacéutica nacional representó el segundo mercado más grande en América Latina y el doceavo a nivel internacional.

Los antecedentes de la industria en México se remontan al siglo XIX, aunque para entonces no se hacía suficiente investigación farmacéutica en materia de fármacos, así como tampoco había políticas para estimular la formación de investigadores en el área. Formalmente, en el periodo posrevolucionario (1917-1940) nació la industria farmacéutica nacional, cuando llegaron las grandes compañías farmacéuticas a invertir en el país, trayendo filiales de sus empresas a México; además, algunos empresarios mexicanos y extranjeros residentes en el país empezaron a fabricar, de manera conjunta, medicamentos en serie, y algunos laboratorios y boticas nacionales empezaron a producir y comercializar medicamentos de marca (Godínez & Aceves, 2014).

El primer registro organizado de medicamentos en México se hizo en 1927, fue el primer intento por verificar y garantizar que los medicamentos que llegaban a la población eran seguros. Por su parte el primer censo a las empresas dedicadas a la fabricación y comercialización de medicamentos se hizo en 1930 y se contabilizaron 50 empresas, dirigidas

en su mayoría por mexicanos; en 1935 eran 73 empresas las registradas y en 1950 ya eran 310³⁴. Desde estos primeros censos se hizo evidente la dependencia que había de insumos (materias primas) de fabricación extranjera (Godínez & Aceves, 2014), que aún persisten (Duenas & Gonzalez, 2019).

Aunque en periodos posteriores se trató de ejercer más control sobre la inversión extranjera y se trató de impulsar el crecimiento del mercado interno, imperó la industrialización bajo el modelo de sustitución de importaciones (ISI). De acuerdo con Guzmán & Guzmán (2009), durante el periodo de ISI (1940-1955), México desarrolló capacidades relevantes para la imitación de productos farmacéuticos, que favorecieron la producción nacional de insumos para medicamentos, pero no el desarrollo de capacidades de investigación y desarrollo (I+D). Además, señala Dussel (1999), que durante este periodo varias Farmacéuticas Transnacionales (FTN) sustituyeron sus representaciones en México por plantas productoras, con lo que se incrementó significativamente el número de empresas de la industria durante los años sesenta.

Según concluyen diversos autores, durante la creación de la industria nacional hicieron falta medidas proteccionistas, con el objetivo de que las empresas lograran consolidarse, ser competitivas y autosuficientes, de tal forma que no tuvieran que depender de las decisiones tomadas en el exterior. Contrariamente, se dieron incentivos a las FTN para que operaran en el país, con la idea de que a través de ellas aprendieran las farmacéuticas nacionales (FN). En realidad, esto llevó a que se crearan lazos de dependencia tecnológica y económica (Guzmán & Guzmán, 2009; Godínez & Aceves, 2014); y aunque se dio aprendizaje a través del hacer, no hubo posteriormente evolución hacia el desarrollo de innovaciones (Solleiro & Terán, 2014b). Como señala Samford (2015), para los países de Suramérica, durante la época de liberalización y desregulación fue complejo el desarrollo de políticas industriales que promovieran la innovación y la modernización.

³⁴ Las principales empresas extranjeras que operaban en el país hasta 1940 eran alemanas, estadounidenses, francesas, y españolas (Godínez & Aceves, 2014).

Hacia las últimas décadas del siglo XX, la producción de medicamentos se concentraba solo en un grupo de empresas, la mayoría de ellas FTN, y continuaba habiendo una alta dependencia de las materias primas y tecnologías importadas (Conacyt, 1976; Wionczek, 1981). Para entonces, la mayor parte de las ventas de medicamentos se hacía en el mercado privado, la investigación en nuevas moléculas era escasa y la mayoría de las innovaciones generadas eran de procesos. Esto como consecuencia de que la Política Farmacéutica Nacional (PFN) se orientaba a: i) regulación de precios, a nivel mundial el precio de los medicamentos en México era de los más bajos; ii) incentivar la creación de empresas farmacéuticas y farmacoquímicas; iii) fomentar la autosuficiencia e integración entre empresas, para evitar desabastos de medicamentos; e iv) incentivar la descentralización y reubicación de la industria (Dussel, 1999).

Algunos de los cambios más trascendentales que se dieron y repercutieron en la industria, a finales del siglo XX e inicios del XXI, fueron (Dussel, 1999; Yáñez, 2010; CESOP, 2010; Romay, 2014)³⁵:

- Incorporación de México al Acuerdo General sobre Comercio y Aranceles (GATT, por su nombre en inglés), que llevó a la disminución de aranceles a las materias primas e ingredientes activos farmacéuticos (1986).
- Eliminación de la negativa de importación de insumos para la elaboración de medicamentos cuando existe producción nacional (1986).
- Paulatina liberalización de los precios de los medicamentos, hasta alcanzar el precio del producto líder (1987).
- Mecanismos de licitación de medicamentos del gobierno, dada la descentralización federal de las compras gubernamentales (1987).
- Aplicación del Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC, o TRIPS por sus siglas en inglés) en México,

³⁵ Aquí se citan los principales cambios en materia de política pública y algunos regulativos. Sin embargo, en el capítulo 4 se presentan otros cambios que se han hecho en la regulación de la industria, para favorecer el acceso a medicamentos innovadores, asequibles, seguros, eficaces y de calidad.

que significó ampliación de la vigencia y protección mediante patente, y restricción a copiar patentes aun cuando el proceso de obtención fuera diferente (1991).

- Liberalización comercial y de la inversión extranjera, que quitó la restricción de inversión foránea en sectores estratégicos y autorizó la participación extranjera superior al 49% del total de capital
- Modificación de la Ley General de Salud, entre ellos: i) requisito de denominar los medicamentos tanto por su denominación genérica (sustancia activa) como por la distintiva (marca), para poder ser comercializados (1997); ii) creación del Programa Nacional de Medicamentos Genéricos Intercambiables (GI) y definición del primer catálogo de este tipo de medicamentos (1998); iii) publicación del reglamento de insumos para la salud (1998); y iv) publicidad para los medicamentos, de acuerdo con sus condiciones de venta y el público a quién se dirige la publicidad (2000).
- Reforma en el esquema para la otorgación de registros sanitarios, que desde entonces se condicionó a la titularidad o derecho de explotación de la patente del principio activo o el medicamento, entre otros requisitos (2003).

Las modificaciones mencionadas estuvieron encaminados a hacer la industria competitiva y atractiva para la inversión extranjera, para así garantizar la disponibilidad de medicamentos en la población a precios asequibles. En función de estos cambios, el número de establecimientos de la industria farmacéutica ha venido creciendo de manera persistente durante los últimos años, pasó de 446 establecimientos en 2003 a 572 en 2008 y 756 en 2018³⁶, concentrándose principalmente Ciudad de México, Jalisco, Estado de México, Puebla y Morelos; en el caso del personal empleado, en 2018 ascendió a 38.691 en 2018 (INEGI, 2019c).

El impacto de la industria farmacéutica en la economía mexicana es significativo, pues como señalan Canifarma (2016) e INEGI (2017e; 2019a), la industria ha aportado en promedio 4,1% al PIB manufacturero durante las últimas dos décadas, y de acuerdo con su aportación

³⁶ Se consideran como unidades económicas plantas manufactureras, centros de distribución y oficinas.

a la producción bruta de la industria manufacturera, es la quinta actividad más importante de la economía nacional³⁷. De hecho, en 2018, el gasto de la industria representó el 5.9% del PIB nacional (AMIIF, 2018b).

Como se evidencia en la Gráfica 3.3, la evolución de la producción y el consumo de medicamentos en México, para el periodo 2016-2022, tiene una tendencia creciente. De acuerdo con ProMéxico (2019), la producción nacional de medicamentos crecerá anualmente 4% en promedio, durante el periodo 2017-2022, mientras que el consumo lo hará a una tasa anual promedio de 6%. Estas variaciones pueden ser resultados de las políticas de adquisición de medicamentos por parte del gobierno nacional y del marco regulatorio que ha eliminado requisitos para facilitar la entrada de medicamentos producidos en el exterior (esto se explica con más detalle en el capítulo 4).

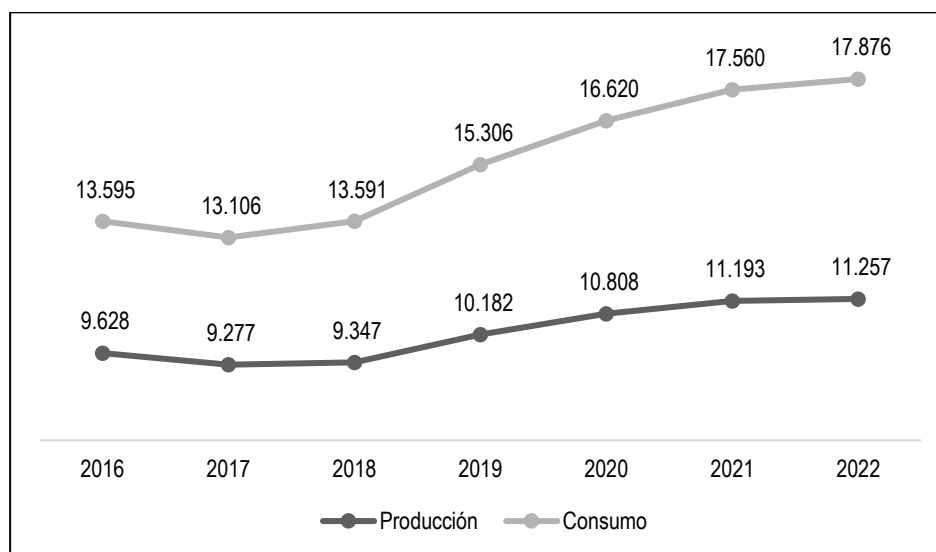
Respecto a la producción de medicamentos, según ProMéxico (2018e) esta ha crecido como consecuencia del incremento en el gasto en medicamentos; que representó el 1,4% del PIB y correspondió mayormente al gasto privado (88%)³⁸. Sin embargo, al analizar el gasto total en salud, este ha sido estable durante los últimos años, representando en promedio 6% del PIB nacional, y manteniendo una proporción de 50/50 entre gasto público y privado (Secretaría de Salud de México, 2019b)³⁹.

³⁷ Después de la industria automotriz (fabricación de automóviles y camionetas, fabricación de camiones y tractocamiones, y fabricación de otras partes para vehículos automotrices) y de refrescos y bebidas no alcohólicas.

³⁸ El gasto privado de medicamento corresponde a gastos por parte de los hogares (gasto de bolsillo), empresas, hospitales y clínicas privadas, aseguradoras.

³⁹ De acuerdo con un representante del área de comercialización de una farmacéutica transnacional con presencia en México, la mayor parte del gasto público en salud no corresponde a medicamentos, sino a pagos de sueldos y salarios del personal (Comunicación personal, 09 de diciembre de 2019).

Gráfica 3.3. Producción y consumo de la industria farmacéutica mexicana, 2016-2022*



Fuente: Elaboración propia a partir de Secretaría de Economía y ProMéxico (2018), ProMéxico (2019).

* Cifras en millones de dólares estadounidenses.

Nota: Los datos de 2018 en adelante son estimados.

De acuerdo con Yáñez (2010), el mercado farmacéutico mexicano se compone de dos tipos de mercado, según el comprador: el privado y el público. El mercado público se conforma por las entidades públicas, federales y estatales, entre ellas: el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), el Instituto de Seguridad Social para las Fuerzas Armadas Mexicanas (ISSFAM), los Servicios Médicos de Petróleos Mexicanos (Pemex), las instituciones de salud de cada uno de los estados, los servicios médicos de la Secretaría de Salud y el Seguro Popular. Por otra parte, el mercado privado se integra por los servicios de salud que son proporcionados por particulares, es decir, por los hospitales, consultorios médicos, farmacias y tiendas de autoservicio con venta de medicamentos que no requieren receta.

Según Molina y otros (2008) y la AMIIF (2018b), una parte considerable del gasto en medicamentos corresponde a productos comercializados en el mercado privado, que se financia en mayor medida por la población mexicana (gasto de bolsillo), principalmente en

medicamentos innovadores que no se encuentran dentro del Compendio Nacional de Insumos para la Salud (esta situación se refleja en los factores que dificultan la innovación y es analizado en el capítulo 7), ni son cubiertos por los seguros de gastos médicos. En 2018 el gasto de bolsillo representó el 42% del gasto privado.

Por su parte, en el mercado público, de acuerdo ProMéxico, alrededor del 45% del consumo corresponde a la compra de medicamentos genéricos, que atienden más del 70% de las causas de mortalidad en México (ProMéxico, 2018e). Este consumo es resultado del direccionamiento que ha dado el gobierno al Sistema de Salud, que ha buscado ampliar la oferta de medicamentos y disminuir el precio de los mismo. Según la Secretaría de Salud en el periodo de 2011 a 2018 se liberaron 42 sustancias activas, que correspondieron a 590 nuevos registros de medicamentos genéricos disponibles en el mercado (Cofepris, 2018c). Aunque la PFN favorece a la población, no genera el mismo efecto en el sector empresarial, sobre todo para aquellas empresas dedicadas al desarrollo de medicamentos innovadores, de alta tecnología, que suelen tener precios elevados por la inversión en I+D y el tiempo que implicaron su desarrollo (en los capítulos 6 y 7 se evidencian los efectos en la innovación).

El fomento del desarrollo y consumo de medicamentos genéricos es también resultado de las condiciones bajo las cuales se desarrolló la industria farmacéutica en México, en la cual las FN se han enfocado mayormente en medicamentos genéricos (Ballinas & Solleiro, 2013), como se expuso al inicio de este apartado. Algunos de los principales laboratorios que producen estos medicamentos en México son: Pisa, Lemery, Ultra Laboratorios, Protein, Sandoz, Landsteiner Scientific, Nafar Laboratorios, Laboratorios Liomont, Laboratorios Silanes, Productos Maver y Zydus Pharmaceuticals México (ProMéxico, 2018a).

Al contrario de las compañías nacionales, las FTN se han especializado principalmente en la comercialización de medicamentos innovadores, protegidos mediante patentes, que han desarrollado en otros países. De acuerdo con ProMéxico (2018a), en 2018 se encontraban registradas 266 sociedades mexicanas con capital extranjero dedicadas a la fabricación de fármacos y medicamentos; según su país de origen la mayoría de ellas eran de Estados Unidos

(27,4%), Países Bajos (8,6%), Suiza (7,1%), Alemania (6,4%) y España (6,4%). Como señala Yáñez, se debe reconocer que estas empresas, en su mayoría, tienen su casa matriz en sus países de origen, y en México solo tienen representación comercial, y en algunos casos plantas productoras para el mercado local y los mercados vecinos. En la Tabla 3.4 se exponen las principales farmacéuticas con presencia en México.

Tabla 3.4. Principales empresas farmacéuticas en México, 2018

Farmacéuticas Transnacionales (FTN)		Farmacéuticas Nacionales (FN)	
Empresa	Ubicación principal	Empresa	Ubicación principal
Pfizer	Estado de México	Pisa	Jalisco
Novartis	Ciudad de México	Liomont	Ciudad de México
MSD	Estado de México	Probiomed	Estado de México
Sanofi	Estado de México	Neolpharma	Ciudad de México
GlaxoSmithKline	Ciudad de México	Chinoín	Ciudad de México
AstraZeneca	Estado de México	Novag infancia	Ciudad de México
Teva	Estado de México	Kener	Estado de México
Bristol-Myers Squibb	Ciudad de México	Silanes	Estado de México
Bayer	Estado de México	Hormona	Estado de México
Boehringer Ingelheim	Ciudad de México	Zurich	Querétaro

Fuente: Elaboración propia a partir de Secretaría de Economía y ProMéxico (2018).

En síntesis, como sugieren Solleiro & Terán (2014a), una de las principales diferencias entre el mercado público y privado, es que en el mercado público se comercializan principalmente productos genéricos y de tecnología madura; que se producen con aproximadamente un 90% de materias primas importadas (Duenas & Gonzalez, 2019), mientras que en el privado son principalmente productos de marcas comerciales e innovadores, y de mayor valor agregado. Así, en el mercado público la decisión de compra se define mayormente por el precio; mientras que para los medicamentos de marca la competencia se basa en las diferencias de los efectos farmacológicos, la efectividad, la velocidad de acción y los efectos secundarios (Yáñez, 2010).

Respecto a los canales de distribución empleados, las empresas farmacéuticas suelen realizar sus ventas a través de grandes distribuidores, lo que genera mayores eficiencias operativas, dadas las capacidades y economías de escala (Secretaría de Salud de México, 2005a). En ambos tipos de mercado las empresas combinan diferentes canales de distribución para llevar los medicamentos hasta el usuario final (paciente)⁴⁰. Sin embargo, en el mercado privado predomina el uso de distribuidores de tipo regional, que llevan los medicamentos a pequeñas farmacias, y se complementa con distribuidores mayoristas, que comercializan a nivel nacional⁴¹. En el caso del mercado público, una parte se hace a través de distribuidores especializados en vender al gobierno, que licitan a nombre de los laboratorios farmacéuticos, y la otra parte la hacen los laboratorios directamente (CESOP, 2010).

3.3 El sistema de innovación del sector farmacéutico en México

Como se señaló en el contexto sobre la industria farmacéutica nacional, aunque la mayoría de las farmacéuticas nacionales se dedican al desarrollo de medicamentos genéricos, hay unas pocas que trabajan en el desarrollo de innovaciones de menor grado (innovaciones incrementales), que cuentan con ciertas capacidades e insumos para la innovación. Así, siguiendo la noción de sistemas sectoriales de innovación de Malerba (2004b), en México es posible caracterizar la dinámica de los actores que participan alrededor de la innovación en medicamentos.

Como se representó en el capítulo 1, en el marco conceptual, el Sistema de Innovación del Sector Farmacéutico Mexicano (SISFarMex) se compone de actores tales como (Secretaría de Economía de México; ProMéxico, 2018): i) empresas de la industria farmacéutica; ii) organizaciones productoras de conocimiento, como universidades, centros de investigación

⁴⁰ Para los laboratorios es más rentable tercerizar esta actividad, dados los costos de logística (almacenaje y distribución).

⁴¹ De acuerdo con la Secretaría de Salud (2005a), los establecimientos al menudeo de productos farmacéuticos pueden agruparse en: Farmacias independientes, grandes cadenas de farmacias, farmacias en tiendas de autoservicio, y farmacias del sector público.

y laboratorios, que a su vez se conforman por investigadores y grupos de investigación; iii) otras organizaciones del sistema de salud, del sector financiero, educativo, gubernamental, como la agencia reguladora (Cofepris), la Secretaría de Salud, el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI) y Conacyt, así como proveedores y agremiaciones y organizaciones de investigación por contrato, entre otros; y iv) los consumidores de los medicamentos y tratamientos innovadores.

En complemento con el análisis de la estructura industrial del sector (presentado en el apartado 3.2), la dinámica del SISFarMex se puede analizar a partir del estudio de las actividades de I+D, (considerando la inversión y las capacidades del talento humano dedicado a actividades) y los resultados obtenidos, en términos de invenciones e innovación. Otro factor que explica la dinámica del sistema se refiere a la regulación relacionada con el desarrollo e introducción de nuevos medicamentos, que se explica en el siguiente capítulo. A continuación se hace un análisis sintético de las actividades de I+D, así como de los resultados obtenidos.

Actividades de Investigación y desarrollo

De acuerdo con diferentes autores, las actividades de I+D que desarrollan los diferentes actores del Sistema no han estado orientadas en función de las necesidades del país, mientras los investigadores tienen intereses propios, de acuerdo con su trayectoria o formación, las empresas tienen otros fines comerciales. Además, las inversiones no son significativas, ni por parte del sector privado ni el público; solo algunas FN invierten en este tipo de actividades, mientras que las FTN invierten en mayor proporción, pero principalmente en su casa matriz y no en el país (Wionczek, 1981; Guzmán & Guzmán, 2009; Ulloa, 2017b). Sin embargo, según Canifarma (2012; 2018), la inversión en actividades de I+D ha crecido significativamente durante los últimos años, pasando del 13% del total de inversión de la industria en 2011 a casi 18% en 2016 (Ver Tabla 3.5). No obstante, la inversión en I+D se ha mantenido estable como proporción del total de ventas (alrededor del 0.003%).

Tabla 3.5. Monto invertido en I+D en millones de pesos, como proporción de las ventas y la inversión total, 2008-2016

Inversión	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Total	21.861	24.232	21.753	22.645	28.324	29.816	29.587	31.042	35.033
I+D	2.777	3.213	2.722	3.273	4.676	5.025	5.522	5.936	6.136
% inversión total	12,7	13,3	12,5	14,5	16,5	16,9	18,7	19,1	17,5

Fuente: Elaboración propia a partir de Canifarma (2012; 2018).

Como se evidencia en la Tabla 3.6, la inversión en investigación básica es mínima (3%), mientras que la inversión en investigación clínica⁴² concentra casi el 70% y el restante corresponde a desarrollo tecnológico. Esta concentración de la inversión refleja los cambios regulatorios que se han hecho en México para atraer este tipo de inversión, en los acuerdos que se han firmado entre la Cofepris y algunas Instituciones de Salud Públicas, así como con el Servicio de Administración Tributaria (SAT) y representantes de Canifarma, AMIIF y Anafam (Cofepris, 2017b); y el incremento en el número de Comités de Ética en Investigación (CEI), para la aprobación de protocolos de investigación en seres humanos (ProMéxico, 2017).

No obstante, la inversión no se refleja en resultados de innovación dentro del país, pues el resto de las actividades se hacen afuera. De hecho, solo un 14% del total de ensayos clínicos es llevado a cabo por la academia (González, 2017), lo cual indica que tampoco se están construyendo capacidades nacionales para este tipo de actividades.

⁴² De acuerdo con el Reglamento de la LGS, los ensayos o estudios clínicos se refieren a la investigación de medicamentos en farmacología clínica, que comprende la secuencia de estudios que se llevan a cabo desde que se administran por primera vez al ser humano hasta que se obtienen datos sobre su eficacia, calidad y seguridad terapéutica en grandes grupos de población (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014c).

Tabla 3.6. Inversión en I+D según tipo de actividad, en millones de pesos, 2012-2016

Tipo de actividad	2012	2013	2014	2015	2016
I+D Básica	140,1	144,3	149,8	178	170,2
I+D clínica	3.787,1	3.879,1	4.546,2	4.447,0	4.277,7
– Fase I	259,8	333,8	381,2	369,5	148,2
– Fase II	416,6	520,9	636,3	559,8	487,3
– Fase III	2.495,0	2.532,0	2.739,0	2.911,0	3.077,0
– Fase IV	615,7	492,4	789,7	606,7	565,2
Desarrollo tecnológico	749,1	1.002,0	825,3	1.311,0	1.688,0

Fuente: Elaboración propia a partir de Canifarma (2018).

De acuerdo con la información publicada en ClinicalTrials.gov⁴³ (2019), desde el 2000 al 2019, en México se han desarrollado 3049 estudios clínicos, de los cuales se han completado 2011: 83 estudios de fase I, 387 de fase II, 1.073 de fase III y 233 de fase IV⁴⁴; adicionalmente hay otros 827 estudios que se encuentran en proceso de reclutamiento de los pacientes para su posterior desarrollo. De los estudios completados, 30 fueron financiados por el Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH, por sus siglas en inglés), 3 por otras entidades estadounidenses, 1.645 se financiaron por la industria, y los restantes 336 por otro tipo de organizaciones, universidades e individuos.

Las FTN que más han participado en estos estudios clínicos han sido: Roche, Pfizer, GlaxoSmithKline, Sanofi, Eli Lilly, AstraZeneca y Bristol-Myers Squibb. Por parte de las instituciones nacionales se encuentran Silanes y Laboratorios Sophia, así como la Universidad de Guadalajara, el Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y la Universidad de Guanajuato; respecto a los Institutos Mexicanos de Salud, han participado el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y

⁴³ ClinicalTrials.gov es un sitio web mantenido por la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés) de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), que proporciona acceso a la base de datos de ensayos clínicos más grande del mundo; actualmente tiene registros de más de 230,000 ensayos de 195 países. La información es proporcionada y actualizada por el patrocinador o investigador principal del estudio clínico.

⁴⁴ Los 147 estudios restantes no estaban clasificados en ninguna etapa porque corresponden a ensayos de dispositivos o intervenciones conductuales (NIH, 2019).

Nutrición, el Instituto Mexicano del Seguro Social, el Hospital de la Universidad Autónoma de Nuevo León, la Asociación para Evitar la Ceguera en México y el Hospital Juárez de México (NIH, 2019). Nuevamente, se evidencia la alta dependencia que existe con las farmacéuticas transnacionales, que son quienes suelen desarrollar la investigación clínica en el país.

Aunque México ha incrementado su participación en los estudios multicéntricos que realizan las grandes farmacéuticas transnacionales, su participación sigue siendo baja (11% del total de estudios a nivel mundial). De acuerdo con Duenas & González (2019), la baja participación se debe principalmente por las demoras en la aprobación de los estudios clínicos, la falta de apoyo para la investigación, en términos económicos y de infraestructura, así como la falta de personal administrativo que apoye el desarrollo de los ensayos (estas barreras a la innovación son analizadas en los capítulos 6 y 7).

Uno de los aspectos que justifican la baja participación de instituciones nacionales y sobre todo de FN en los ensayos clínicos, además de la focalización en el desarrollo de medicamentos genéricos, es la escasa articulación entre las empresas y la academia. En México no se evidencia complementariedad entre FN y FTN, ni con los centros de investigación y las ISP (Solleiro & Terán, 2014a; 2014b; Ulloa, 2017b). De acuerdo con Guzmán & Guzmán (2009), esto podría promoverse, por ejemplo, mediante la regulación, ofreciendo incentivos a ambos grupos de empresas, tal como sucede en Argentina, donde Boehringer tiene uno de sus tres centros de I+D; o a través de políticas tecnológicas y de vinculación que establezcan el tránsito del conocimiento básico, generalmente producido en las universidades a partir de la investigación básica, hacia el conocimiento aplicado, generalmente empleado por la industria (Soto, y otros, 2007).

En algunos casos la vinculación se da solamente a través de la compra de servicios técnicos a las Universidades, por parte de las empresas (como se evidencia en el estudio de caso analizado en el capítulo 6), o de servicios de capacitación para los empleados, así como para la provisión de recursos humanos para las empresas (Ballinas & Solleiro, 2013). Este

comportamiento de los actores muestra como no se aprovechan las capacidades de investigación que tienen los diferentes actores para dar solución a las necesidades del sector productivo, como si suele ocurrir en otros países donde tienen presencia grandes compañías farmacéuticas (Angell M. , 2006; Ulloa, 2017a; Martínez, Ferreira, & Zurita, 2018).

Quizás uno de los casos en donde sí se dio colaboración entre la academia y la industria fue el del desarrollo de un fáboterápico para uso humano contra el envenenamiento de alacranes, desarrollado por Silanes y el Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional Autónoma de México. Este proyecto, además, fue financiado con recursos del Programa de Estímulos a la Innovación (PEI) en el año 2014 (Laboratorio Silanes, 2017). Otro proyecto donde hubo vinculación y financiamiento público a través del PEI fue desarrollado por la farmacéutica Probiomed, en el que participó el Instituto de Biotecnología, con el objetivo de desarrollar una clona recombinante con la capacidad de producir carboxipeptidasa B en forma de cuerpos de inclusión. Como sugieren Martínez y otros (2018), las actividades de I+D e innovación colaborativa podrían fomentarse mediante subsidios y estímulos fiscales, como anteriormente se hacía, por ejemplo, a través del PEI (En el capítulo 7 se sugieren otras recomendaciones para favorecer la innovación y la investigación clínica en México).

Por otra parte, respecto al talento humano que desarrolla actividades de I+D en el SISFarMex, a pesar de que a nivel mundial la industria farmacéutica se basa en este tipo de actividades, en el caso de México la mayor parte de los empleados de la industria trabajan en el área de ventas (35,5%) y producción (30,3%), de un aproximado de 58.500 empleados en 2016. Solamente el 3,2% se dedica a actividades de I+D y de ellos apenas el 3% y 1% tienen maestría y doctorado respectivamente (Canifarma, 2018). Las estadísticas ponen en evidencia que son pocos los investigadores que trabajan en la industria y esto se refleja, como se muestra más adelante, en los resultados de innovación obtenidos.

En función de lo anterior, también se evidencia que no se ha logrado lo propuesto desde 2008 en la PFN, en el eje de innovación, respecto al desarrollo de recursos humanos, a partir de la formación de farmacéuticos clínicos, la integración de farmacéuticos a los equipos de salud,

y la profesionalización de los servicios de farmacia (Secretaría de Salud de México, 2008c). Sin embargo, se debe reconocer que de acuerdo con las estadísticas de la Asociación Nacional de Universidades e Instituciones de Educación Superior -Anuies- (2019), en el país existen alrededor de 74 programas de formación de talento humano en el campo farmacéutico, la mayoría de ellos a nivel de pregrado (54), seguido por las maestrías (10) y doctorados (7).

Resultados de las actividades de I+D e innovación

A partir de las actividades de I+D desarrolladas, se pueden obtener resultados en términos de patentes y de Nuevas Entidades Moleculares, que se materializan en nuevos y mejorados medicamentos y tratamientos terapéuticos. Respecto a las patentes, como mecanismo de propiedad intelectual, Guzmán & Guzmán (2009), consideran que pueden proporcionar cuatro clases de beneficios a nivel de país: i) estímulos para la introducción de innovaciones por parte del sector privado; ii) uso y aplicación del nuevo conocimiento en la actividad productiva; iii) difusión del nuevo conocimiento apropiable por otros, y iv) estímulo para que otras empresas innoven. Además, como señala Angell (2006), las patentes junto con el registro sanitario son los mecanismos mediante el cual el Estado le otorga el derecho de monopolio a las empresas de la industria.

De acuerdo con Guerrero y Gutiérrez (2011), en la industria farmacéutica mexicana se identifican al menos tres fases en cuanto al uso de mecanismos para la protección del conocimiento. En la primera fase, antes de 1980 y hasta 1990, las FN podían imitar los productos de las FTN, sin tener que esperar a que expiraran las patentes⁴⁵. En la segunda fase, de 1991 a 1996, con la adopción temprana de los ADPIC y con la firma del Tratado de Libre Comercio de América del Norte (TLCAN) se incrementó la importación de productos farmacéuticos, dado que las patentes extranjeras ya no podían ser explotadas productivamente como se hacía antes de 1991. En la última fase, de 1997 en adelante, con la

⁴⁵ Antes del fortalecimiento de los DPI, la actividad inventiva de la industria farmacéutica no era objeto de protección mediante patente, sino mediante certificado de invención (Guerrero & Gutiérrez, 2011).

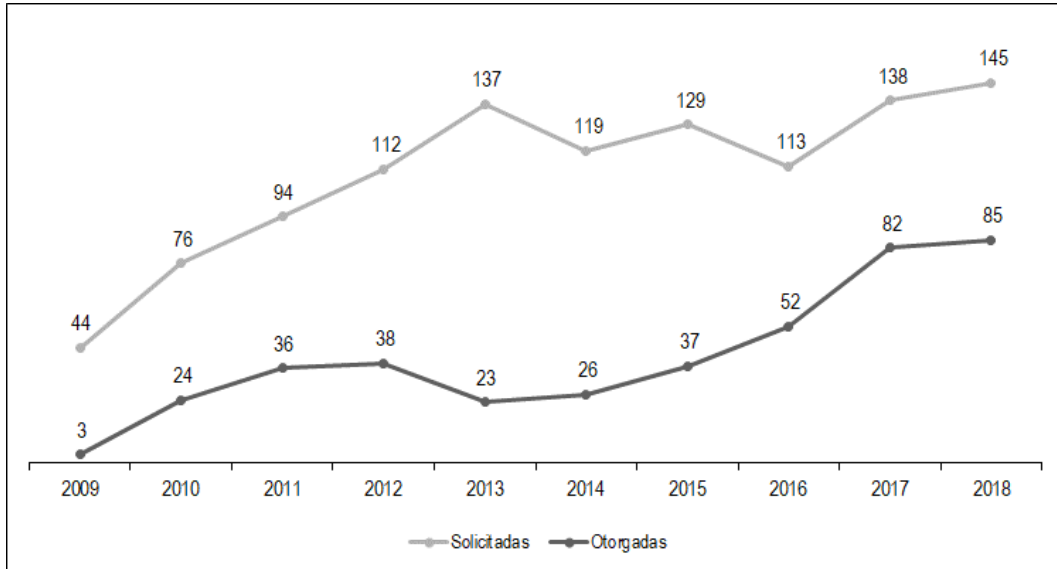
armonización de los derechos de propiedad intelectual a nivel internacional se dio un incremento en el patentamiento nacional, principalmente por parte de las FTN⁴⁶.

Según Guzmán & Guzmán (2009), el número de patentes solicitadas ante el IMPI para invenciones del sector farmacéutico pasó de 239 en 1990 a 3.164 en 2006, y en promedio el 98% de las patentes eran de FTN. De acuerdo con el Sistema de Información de la Gaceta de la Propiedad Industrial (SIGA) del IMPI (2019), entre 2009 y 2018 se presentaron 26.591 solicitudes de patente en el campo farmacéutico y se otorgaron 101.108; de las cuales 1.107 y 406 corresponden a solicitudes y concesiones a titulares mexicanos respectivamente.

En la Gráfica 3.4 se presenta la distribución de las patentes para titulares mexicanos, y en la Gráfica 3.5 para extranjeros; en ambas gráficas se puede comprobar lo descrito en los párrafos anteriores; tanto las solicitudes como las concesiones de patente a titulares mexicanos son mucho menores que las de los extranjeros. En promedio, las solicitudes de patentes de los mexicanos representaron el 2,5% de las solicitudes de anuales de extranjeros, mientras que las concesiones a titulares mexicanos representaron el 0,3%. Sin embargo, la tendencia para las patentes de titulares mexicanos (solicitadas y concedidas) es creciente, mientras que la de extranjeros decrece.

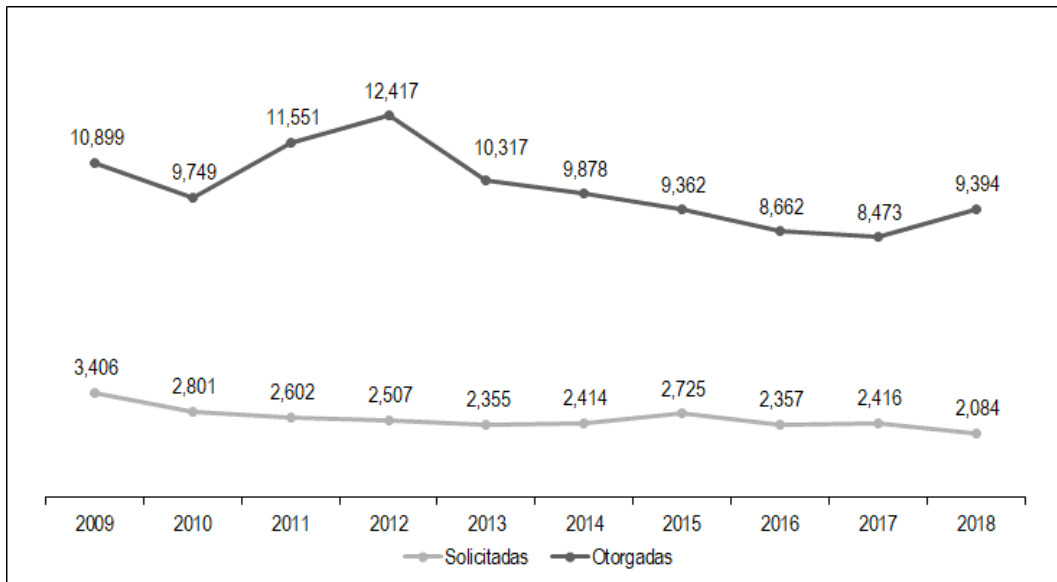
⁴⁶ La relevancia de las patentes como mecanismo para proteger los derechos sobre la propiedad intelectual es resultado de los esfuerzos, principalmente de los países desarrollados, por fortalecer la protección de sus desarrollos. Esto ha llevado a que los países menos desarrollados tengan que adoptarlos para poder participar en actividades comerciales a nivel mundial y a su vez, resulten afectado los incentivos de sus empresas locales para desarrollar capacidades de innovación e imitación (Guzmán & Guzmán, 2009).

Gráfica 3.4. Número de patentes solicitadas y concedidas en México a titulares mexicanos, en el campo farmacéutico, 2009-2018



Fuente: Elaboración propia a partir de IMPI (2019).

Gráfica 3.5. Número de patentes solicitadas y concedidas en México a extranjeros, en el campo farmacéutico, 2009-2018



Fuente: Elaboración propia a partir de IMPI (2019).

Por otra parte, respecto al desarrollo de nuevo productos, como se expuso anteriormente, las farmacéuticas nacionales se han enfocado en el desarrollo de medicamentos genéricos (ProMéxico, 2018a). Así, las FN productoras de fármacos son principalmente manufactureras y proveedoras, sin orientación al desarrollo de ingredientes activos a través de la investigación. Como se evidenció en el apartado de los antecedentes de la industria, las FN desarrollaron principalmente capacidades de imitación, más que de I+D o de innovación (Guzmán & Guzmán, 2009; Solleiro & Terán, 2014b).

Sin embargo, sí existen algunas FN que han desarrollado innovaciones, como: i) innovaciones de procesos, para reducir costos de operación; ii) medicamentos genéricos con valor agregado, por ejemplo, con modificaciones en su forma farmacéutica (el desarrollo de este tipo de innovaciones se analiza en el capítulo 7); o iii) innovaciones en mercadotecnia, por ejemplo mejorando el empaque o envase de los medicamentos o aumento la vida en anaquel del producto (Ballinas & Solleiro, 2013). Entre estas innovaciones destacan, por ejemplo, medicamentos inyectables en ampollas de vidrio de un solo uso (Godínez & Aceves, 2014), esteroides sintéticos (Wionczek, 1981), fórmula oftalmológica para eliminar el ardor de los ojos (Ballinas & Solleiro, 2013), antivenenos para mordedura de alacrán y un nuevo medicamento para la diabetes, a partir de una biguanida (Laboratorio Silanes, 2017). Esta última innovación corresponde al medicamento analizado en el estudio de caso de esta investigación (En el capítulo 5 se describe el proceso de desarrollo del medicamento).

Como ya se ha mencionado, la concentración de la industria nacional en innovaciones menores o medicamentos genéricos es resultado del direccionamiento dado desde la PFN; sin embargo, como indican Wirtz y otros (2013), la política no ha sido efectiva en el fomento, desarrollo y comercialización de medicamentos innovadores en el país, ha estado diseñada más desde la óptica sanitaria que industrial⁴⁷. La política, en términos de innovación, se ha

⁴⁷ De acuerdo con Wirtz y otros (2013, pág. 2), “una PFN se define como un compromiso con un objetivo y una guía de acción que expresa y prioriza las metas a medio y largo plazo establecidas por el gobierno para el sector farmacéutico, e identifica las estrategias principales para alcanzarlas. Una PFN abarca tanto el sector público como el privado; aborda lo relacionado con la regulación, producción, distribución, prescripción, dispensación y consumo de medicamentos”.

enfocado en favorecer el acceso a medicamentos innovadores, desarrollados en su mayoría fuera del país por ETN⁴⁸ (Secretaría de Salud de México; Cofepris, 2015; Cofepris, 2017b). La PFN ha promovido principalmente dos grandes acciones para facilitar el acceso (registro) de medicamentos innovadores: i) implementación de acuerdos de equivalencia entre los requisitos exigidos por las agencias reguladoras de Estados Unidos, Canadá, Australia, Suiza y la Unión Europea y los exigidos por la Cofepris; permitiendo así que el registro, en México, para medicamentos que ya cuentan con autorización por parte de esas otras agencias sea más rápido; e ii) incentivos para el desarrollo de investigación clínica en México, mediante la sustitución del requisito de certificado de libre venta (otorgado en el extranjero) por un informe de estudios clínicos en población mexicana. Ambos aspectos son estudiados en el capítulo 7, allí se analizan cómo estos aspectos regulatorios afectan la innovación por parte de las farmacéuticas nacionales.

Además, como han demostrado Kapczynski y otros (2017), los acuerdos en materia de comercio internacional, como los que ha firmado México con Estados Unidos y Canadá, siempre han seguido los intereses de las FTN, de proteger sus invenciones principalmente en los países en desarrollo, logrando así altos precios para los medicamentos y restringiendo las capacidades de innovación de los países menos desarrollados, a cambio de que la población pueda disponer en medicamentos innovadores en su mercado.

Ejemplo de lo anterior han sido los más de 150 medicamentos innovadores que ingresaron al mercado mexicano durante el periodo 2012-2014 (Secretaría de Salud de México; Cofepris, 2015), representando un incremento de 5.000% en la emisión de registros de medicamentos innovadores (AMIIF, 2015). Además, durante el primer semestre de 2018, la Cofepris aprobó el ingreso de 26 nuevas moléculas (medicamentos), la mayoría de ellas antivirales, metabólicos, vacunas y antineoplásicos (Mexico Business Publishing, 2018). Sin embargo,

⁴⁸ De acuerdo con el reporte de Salud de México, las ETN no encuentran incentivos suficientes para realizar desarrollos dentro de México, pero sí les interesa acceder a la gran población con la que cuenta el país, por eso buscan traer sus productos al mercado local (Mexico Business Publishing, 2018).

de todos estos medicamentos innovadores ninguno es nacional, todos fueron desarrollados por FTN, fuera del país e importados al mercado nacional.

No obstante, cabe mencionar que existen, y han existido, instrumentos nacionales para incentivar el desarrollo de actividades de I+D e innovaciones en empresas de diferentes sectores, entre ellos el sector farmacéutico. Ejemplo de estos son el PEI, el Programa de Estímulos Fiscales, otros programas del Conacyt, de la Secretaría de Economía, y el concurso de Canifarma y Conacyt que fomenta el desarrollo de innovaciones orientadas a las principales causas de muerte de la población mexicana, mediante el otorgamiento de un premio (Canifarma; Conacyt, 2017).

3.4 El problema de la diabetes en México

La diabetes, formalmente llamada Diabetes Mellitus, es una enfermedad que se genera cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el cuerpo no puede utilizarla de manera adecuada (OMS, 2016); lo que provoca que los niveles de glucosa (azúcar obtenida a partir de los alimentos) en la sangre no sean óptimos para el funcionamiento de los órganos y los tejidos del cuerpo. Esta es una enfermedad crónica no transmisible, de larga duración y su fin o cura podrían no ocurrir nunca (Fundación IDEA, 2014). La Secretaría de Salud define la diabetes como *“enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales, y que se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, lo que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas”* (2010d).

Según datos de la Organización Mundial para la Salud -OMS- (2016), a nivel mundial, la prevalencia de diabetes ha aumentado con mayor rapidez en los países de ingresos medianos que en los de ingresos altos. De acuerdo con Barraza-Lloréns y otros (2015), la diabetes tipo

2⁴⁹ se ha convertido en un grave problema de salud en México, tanto por su alta prevalencia como por el alto grado de mortalidad y discapacidad que genera, incluyendo a grupos de población en edad productiva.

De acuerdo con la Federación Internacional de la Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés), en 2019 México ocupó el sexto lugar entre los países con mayor número de personas con diabetes, con 12.8 millones de enfermos, entre 20 y 79 años, que representaban el 10.2% de la población nacional. Además, estimaron que 4.8 millones de personas tenían diabetes a ese año, pero aún no estaban diagnosticadas. El total de enfermos diagnosticados con diabetes en México podría llegar a 17.2 millones para 2030 y a 22.3 millones para 2045 (IDF, 2019).

La diabetes es la segunda causa de muerte en México y está entre las cinco principales causas de años de vida vividos con discapacidad⁵⁰. De acuerdo con INEGI en 2011 este padecimiento fue el responsable del 13,7% de las defunciones, del 15% para 2015, del 15,4% para 2016 y de 14% para el 2018 (INEGI, 2020)⁵¹. Así mismo, fue la principal causa de muerte en la población mexicana entre 35 y 79 años en 2014, representó el 9,3% de muertes femeninas y el 8,9% de muertes masculinas; y es responsable de la pérdida de dos años en la esperanza de vida de la población mexicana (OPS, 2017). Además, parece que la población mexicana con diabetes tiene mayor riesgo de muerte a causa del Covid-19; más del 37% de los fallecidos por este virus tenían diabetes (Secretaría de Salud de México, 2020b).

Las afectaciones que la diabetes causa, además de medirse a partir de las tasas de mortalidad y morbilidad, también pueden medirse a partir del gasto, de las instituciones de salud y de

⁴⁹ Existen tres tipos de diabetes: i) tipo1, cuando existe una producción deficiente de insulina y se requiere de insulina externa; ii) tipo 2, cuando se da una utilización ineficaz de la insulina producida, principalmente a causa de peso corporal excesivo (sobrepeso y obesidad) e inactividad física; este tipo de diabetes representa el 90% de los casos en el mundo; y 3) gestacional, que aparece o se detecta por primera vez en el embarazo (Fundación IDEA, 2014).

⁵⁰ La carga de la enfermedad se expresa como años de vida perdidos ajustados por discapacidad y es la suma de los años de vida que se pierden por muerte prematura y los años de vida que se viven con algún grado de discapacidad (Barraza-Lloréns, y otros, 2015).

⁵¹ El número de muertes por diabetes fue de 80.788 en 2011, 98.521 en 2015, 105.571 en 2016 y 101.257 en 2018 (INEGI, 2020).

los pacientes, para tratar la enfermedad (Fundación IDEA, 2014). Según Barraza-Lloréns y otros (2015), en 2013 en México la carga económica de la diabetes se estimó en 362.859,82 millones de pesos del año, que equivalían al 2,25% del PIB. Dicha carga se compuso de \$179.495,33 millones de pesos por gastos directos y de \$183.364,49 millones de pesos de gastos indirectos⁵².

Por otra parte, como lo ha demostrado la OMS (2016), el desarrollo de la diabetes depende tanto de factores genéticos como de hábitos de vida; por lo tanto, abordar sus causas y reducir los factores de riesgo trasciende los límites tradicionales del sistema de salud, no se limita solamente a la detección oportuna y atención de las complicaciones que genera. Se requiere modificar hábitos y conductas de la población, a través de estrategias, planes, políticas y programas que no solamente deben provenir del campo de la atención médica.

De hecho, las estadísticas y los estudios coinciden en que la tendencia creciente de la enfermedad en México se asocia con condiciones de vulnerabilidad de la población⁵³, factores conductuales y/o genéticos (Barraza-Lloréns, y otros, 2015), que primero ocasionan problemas de sobrepeso y obesidad, y luego se convierten en diabetes. Según cifras oficiales, el 46,2% de los hombres mayores de 20 años tenían sobrepeso y el 26,8% tenían obesidad; mientras que el 35,5% de las mujeres tenía sobrepeso y el 37,5% obesidad (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2013a).

En México, el Gobierno ha incluido el tema de la diabetes en diferentes políticas desde hace más de cuatro décadas. Particularmente, en las políticas y programas de Ciencia, Tecnología e Innovación, desde 1984 se reconocía a la diabetes como una de las diez enfermedades que más muertes causaba en el país, pero su atención no ha sido uno de los temas principales y

⁵² Los gastos directos están asociados a gastos por servicios médicos y medicamentos; mientras que los gastos indirectos están relacionados con el efecto que tienen la mortalidad prematura y la discapacidad en la capacidad de participación de una persona en el mercado laboral y su desempeño en el mismo (Barraza-Lloréns, y otros, 2015). De acuerdo con la OMS, otro factor que contribuye a la carga económica de la diabetes es el costo de los análogos de la insulina (OMS, 2016).

⁵³ De acuerdo con la OMS el porcentaje de las muertes atribuibles a la diabetes que se producen antes de los 70 años es mayor en los países de ingresos bajos y medianos que en los de ingresos altos (OMS, 2016).

específicos sobre los cuales se orientaban las actividades de investigación, formación de recursos humanos e innovación. En algunos planes de CTI, como el de 1995, 2001 o 2014, se indicaba que la investigación se debería enfocar en problemas asociados con la salud de la población, así como en enfermedades crónicas o degenerativas, pero no se hacía explícita la necesidad de direccionar las actividades de CTI para la atención de la diabetes.

Así mismo, en los programas de salud y en los planes nacionales de desarrollo tampoco se ha fomentado específicamente el desarrollo de actividades de CTI para la atención de la diabetes. Se esperaría que por la magnitud del problema de diabetes éste se convirtiera en el objetivo de ese conjunto de políticas, que como sugieren Schot & Steinmueller (2016) son políticas basadas en necesidades sociales, donde deben intervenir diversos actores, de diferentes campos y disciplinas, para consolidar una visión compartida sobre los desafíos a resolver y los mecanismos a partir de los cuales se pueden lograr.

Recientemente el Gobierno ha puesto en marcha diferentes estrategias para prevenir y tratar esta problemática. Entre ellas destacan: i) el Programa de Acción Diabetes Mellitus (2001c), ii) el Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria (2010f), iii) la Estrategia Nacional para la Prevención y Control del Sobrepeso, Obesidad y Diabetes (ENPCSOD) (Secretaría de Salud de México, 2013e), iv) la estrategia para detectar y prevenir la diabetes de manera temprana, desde las clínicas y unidades médicas, v) la difusión de campañas de prevención en medios de comunicación masivos, vi) el fortalecimiento del Sistema de Información de Enfermedades Crónicas, y vii) la implementación del Índice de Calidad de la Atención al Paciente Diabético⁵⁴ (Secretaría de Salud de México, 2013e).

Sin embargo, la prevalencia de diabetes ha seguido aumentando en el país y llevó a que, en noviembre de 2016 la Secretaría de Salud de México emitiera una declaratoria de emergencia sanitaria (Secretaría de Salud de México, 2016b); primera vez que se hace una declaratoria a causa de una enfermedad no transmisible o infecciosa. Ante esta problemática, se consideran

⁵⁴ Este índice se inspira en el reporte de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE, 2004).

como necesarias acciones adicionales a las ya mencionadas, como políticas, programas, normas, entre otros; donde se fomente el cambio de hábitos de alimentación, el aumento de la cantidad de horas de ejercicio y con los que se fortalezca el sistema de atención en el primer nivel (Secretaría de Salud de México, 2016c).

De acuerdo con Aoki (2001), el gobierno podría emplear la regulación para direccionar las acciones de los individuos y determinar incentivos para que éstos realicen ciertas acciones, un ejemplo de esto fue lo que hizo Estados Unidos, para evitar la hipertensión (presión alta), que mediante la regulación redujo el consumo de sal (Sugarman, 2009). Algo similar debería hacer el gobierno mexicano para, por ejemplo, fomentar innovaciones para atender el problema de la diabetes.

En función de esto, a partir de un análisis cualitativo de la regulación mexicana asociada a la diabetes se identificó que hay 40 documentos normativos, la mayoría de ellos normas técnicas mexicanas y acuerdos, que regulan con el objetivo social de mejorar las condiciones de salud de la población, promoviendo actividades de prevención y control de la diabetes, así como del sobrepeso y la obesidad. No obstante, solo un documento es específico para la atención de la diabetes, la NOM-015-SSA2 para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus⁵⁵, que se emitió por primera vez en el año 1994.

El análisis puso en evidencia que la innovación no parece ser fomentada desde la regulación, al menos no directamente, como lo sugiere Blind (2012a). La normatividad ha estado dirigida principalmente a cambiar: i) prácticas en las escuelas, y ii) procedimientos de atención en salud. Este enfoque de la regulación no promueve que los actores innoven; no fomenta el desarrollo de soluciones innovadoras, desde diferentes sectores (educación, deporte, atención médica, nutrición, etc.), sino que exige la implementación de cambios y prácticas. El único espacio en el que se estaría fomentando la innovación es en cuanto a las estrategias de

⁵⁵ Actualmente existe un proyecto de Norma “PROY-NOM-015-SSA2-2018. Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus” que reemplazaría la versión de 2010.

implementación y el contenido de los programas de capacitación, entrenamiento y creación de cultura, asociada a buenos hábitos alimenticios y activación física.

En un escenario ideal, a través de la regulación, y también de otro tipo de programas, se podría, por ejemplo: i) fomentar el desarrollo de medicamentos innovadores, dando prioridad en el proceso de registro o garantizando la inclusión en el Compendio Nacional de Insumos para la Salud; ii) favorecer la producción de alimentos más adecuados para personas con diabetes, asegurando el ingreso al mercado a través de compras públicas; o iii) fijar impuestos preferenciales (exenciones o deducciones) para empresas u organizaciones que generen servicios o productos para personas con diabetes, entre otros.

De acuerdo con la Secretaría de Salud (2018b), el país aún enfrenta problemas que limitan la eficacia de los programas, entre ellos: i) insuficiente abasto de medicamentos, ii) equipo inadecuado y obsoleto en las unidades de salud, iii) dificultad para acceder a exámenes de laboratorio, iv) limitaciones de los servicios de apoyo psicológico, nutricional, v) nula promoción de actividad física y auto monitoreo, y vi) escasa supervisión de los servicios para alcanzar la adherencia terapéutica. Aunado a esto, hacen falta también medicamentos innovadores para atender el problema, tanto para pacientes diabéticos como para aquellos que están en riesgo de serlo⁵⁶.

Según cifras oficiales de la Cofepris, en 2018 había 134 medicamentos para la diabetes registrados en México, de los cuales 70 tenían el registro sanitario vigente y se estaban comercializando. De este grupo de medicamentos, 33 eran medicamentos innovadores, que habían estado o estaban protegidos por patente; los restantes eran medicamentos genéricos y biocomparables. Los medicamentos innovadores pertenecen a 5 FN y los demás a 24 FTN (Cofepris, 2018g).

⁵⁶ De acuerdo con un representante de una FTN, se pueden desarrollar medicamentos para atender la diabetes en varias direcciones: i) estimulando la secreción de la insulina, ii) reduciendo los niveles de glucosa, iii) afectando la absorción de la glucosa, iv) prolongando la acción de la incretina, entre otros (Comunicación personal, 10 de enero de 2019).

Respecto a los medicamentos genéricos, de acuerdo con la Secretaría de Salud SSA, la aprobación de estos medicamentos ha logrado que se reduzcan los precios, principalmente, para los medicamentos cardiovasculares y para la diabetes, hasta en un 83% en relación con los mercados de Sudamérica (Secretaría de Salud de México; Cofepris, 2015).

Como se ha analizado hasta ahora, aún hacen falta más estrategias, y efectividad en las existentes, para atender el problema de la diabetes. Por ejemplo, de acuerdo con un representante de una FTN, en México hace falta un registro nacional de los pacientes diabéticos, que esté unificado en todas las instituciones del sistema de salud, donde se pueda conocer la evolución de los pacientes y de la enfermedad; porque hasta ahora solo existen datos aislados, que no son de acceso abierto, por lo cual no se puede contar con esta información para el desarrollo de investigaciones, de ningún tipo (Comunicación personal, 08 de abril de 2019).

Por los intereses de esta investigación, se hace énfasis en el uso de nuevos medicamentos (en el capítulo 6 se analiza el caso de un nuevo medicamento nacional para la diabetes, para determinar cómo la regulación afecta el proceso de innovación); sin embargo, se reconoce que el problema debe atenderse a través de tratamientos integrales, donde se complemente el tratamiento farmacológico con otras acciones, por ejemplo, de cambios culturales, alimenticios y de actividad física, como se sugirió anteriormente. Así como con el direccionamiento de la investigación, para que a partir de esta se pueda atender el problema; por ejemplo, a partir de la investigación en genómica se podría avanzar en el desarrollo de diferentes productos, incluidos medicamentos, para la población mexicana que no tengan azúcar o aditivos que no sean apropiados para diabéticos, algo similar a lo que han hecho Taiwán y Japón, a través de la regulación (Kuo, 2011).

3.5 Conclusiones del capítulo

En este capítulo se presentó un contexto de la industria farmacéutica a nivel internacional, luego se precisó en el caso de la industria nacional y su sistema de innovación, y posteriormente se expuso el problema de diabetes que enfrenta México. De manera general, la industria farmacéutica se caracteriza como un sistema por la multiplicidad de actores que se involucran alrededor de la innovación, por ejemplo, empresas, universidades, centros y organizaciones de investigación, entidades reguladoras y financieras, y clientes, entre otros (Sarkissian, 2019). Además, se distingue por hacer uso de conocimiento de alto valor científico, emplear personal altamente calificado, usar tecnología especializada, vastos sistemas de comercialización y distribución, y realizar inversiones significativas en actividades de investigación y desarrollo.

En sus orígenes, durante el siglo XIX, la industria farmacéutica se caracterizaba por: i) estructura oligopólica en cuanto a la producción mundial de medicamentos, ii) concentración de la inversión en I+D en pocos países, desarrollados, iii) posición tecnológica dominante de grandes empresas transnacionales, y iv) obstáculos para hacer investigación en medicina y salud, dadas las patentes, marcas y diferenciación de productos. Sin embargo, posteriormente se dieron cambios mediante fusiones y adquisiciones, y principalmente por la globalización del mercado.

El desarrollo de innovaciones en la industria farmacéutica depende entre otras cosas, de las actividades de I+D, los acuerdos comerciales y los sistemas de propiedad intelectual. Respecto a la propiedad intelectual, a nivel internacional se ha dado una armonización y fortalecimiento de este tipo de mecanismos, lo que les permite a las empresas, principalmente FTN, competir en diferentes mercados, con productos protegidos mediante patente y garantizando el retorno de las inversiones, mediante la comercialización de sus medicamentos a altos precios y limitando la entrada de competidores, en mayor medida medicamentos genéricos.

Los sistemas de propiedad intelectual y los acuerdos comerciales al favorecer precios altos para los medicamentos innovadores también han dado certidumbre a las FTN sobre su mercado, por lo que están han ido transitando al desarrollo de innovaciones de menor grado de novedad. Esto se refleja en el número de solicitudes y concesiones de patentes a nivel mundial, y en el aumento de las innovaciones organizacionales y de proceso para reducir costos de producción.

En el caso de México, su industria farmacéutica nació formalmente en el periodo posrevolucionario (1917-1940), sin embargo, durante el periodo de ISI se dieron grandes cambios que han permeado hasta la fecha en la estructura y dinámica de la industria. De acuerdo con Guzmán & Guzmán (2009), el país desarrolló capacidades de imitación, pero no de investigación y desarrollo (I+D), con lo cual se creó dependencia tecnología y económica. Además, con la orientación de la PFN de ampliar la oferta y disponibilidad de medicamentos en México, se dieron facilidades para la importación y comercialización de medicamentos innovadores desarrollados por FTN, y con la estrategia de hacer más asequibles los medicamentos se favoreció el desarrollo de medicamentos genéricos, principalmente a cargo de las FN. La comercialización de estos tipos de medicamentos (innovadores y genéricos) también se vio condicionado por las características del mercado público y privado.

Sobre las actividades de I+D de la industria farmacéutica mexicana, y en general de los actores de su sistema de innovación, se evidenció que hace falta un direccionamiento desde el Gobierno, la inversión se ha incrementado, pero mayormente en investigación clínica, por los estudios fase III que se hacen en el marco del desarrollo de nuevos medicamentos. Esta inversión proviene mayormente de las FTN, que desarrollan estudios multicéntricos, y en pocos casos de FN; porque además se encontró que es escasa la articulación entre empresas nacionales y extranjeras, así como de las empresas en general y los actores productores de conocimiento. Esta baja vinculación de actores también se ve afectada por la falta de personal dedicado a actividades de I+D en el país, así como a su baja formación de alto nivel.

Las características y capacidades de los actores del SISFarMex se reflejan además en los resultados de innovación, tanto en términos de patentes como de nuevas entidades moleculares o medicamentos. Por una parte, sí ha habido un incremento en el número de patentes (solicitadas y concedidas), pero mayormente correspondientes a titulares extranjeros, es decir de FTN. Por otra parte, los registros sanitarios para medicamentos innovadores se han otorgado principalmente a FTN, en el caso de las FN los registros han sido para medicamentos genéricos, en ambos casos con tendencia creciente.

Finalmente, respecto al problema de la diabetes en México, se evidenció que, aunque se han desarrollado diferentes estrategias, programas y normativas, los resultados no han sido satisfactorios, y llevaron a que en 2016 se declarara emergencia sanitaria (Secretaría de Salud de México, 2016b). Entre las dificultades se encontró que hacen falta directrices más específicas desde los planes de CTI, de Salud y de Desarrollo Nacional; así mismo, en materia normativa se halló que solo un documento es específico para la atención de la diabetes, la NOM-015-SSA2, y que en general la normatividad ha estado dirigida principalmente a cambiar: i) prácticas en las escuelas, y ii) procedimientos de atención en salud, y no promueve que los actores innoven, solamente habría cabida para innovar en cuanto al diseño e implementación de los programas de capacitación, entrenamiento y creación de cultura, asociada a buenos hábitos alimenticios y activación física.

Se evidenció, además, que en 2018 había 134 medicamentos para la diabetes registrados en México, de los cuales 70 tenían el registro sanitario vigente y se estaban comercializando. La mayoría de ellos era genéricos o biocomparables (53%). Para finalizar, se sugirieron recomendaciones para la atención de la diabetes, como: i) la creación de un registro único de pacientes con diabetes y en riesgo de estarlo, para generar insumos para el desarrollo de investigación basada en evidencia; ii) el diseño e implementación de tratamientos integrales, con acciones desde diferentes áreas de conocimiento como farmacológica, nutrición, psicológica y cultura, entre otros; y iii) el direccionamiento de la investigación, desde la regulación, políticas y programas, con objetivos, metas, indicadores e incentivos claros.

4. REGULACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA MEXICANA

De acuerdo con la OCDE (1997a), la regulación se representa por el conjunto de los instrumentos normativos a partir de los cuales el Gobierno fija requisitos sobre las empresas y la sociedad. Los objetivos de la regulación difieren en cada caso, sin embargo, se considera que su fin último es maximizar el bienestar colectivo, en términos tanto económicos como sociales y medioambientales (Blind, 2012a). En el caso de México, se regula a través de disposiciones jurídicas como leyes, decretos, reglamentos, acuerdos presidenciales, acuerdos secretariales, lineamientos, resoluciones, normas oficiales mexicanas (NOMs), circulares, guías y avisos, entre otros (OCDE, 2014b; Cofemer, 2016); todos ellos publicados en el Diario Oficial de la Federación (DOF).

Backhaus (1983) considera que la regulación de la industria farmacéutica tiene como objetivo disminuir los riesgos asociados al consumo de los medicamentos⁵⁷, y que se enfoca en normar cuatro aspectos: i) precio de venta excesivo, ii) reacciones secundarias de los medicamentos, iii) reacción farmacológica insuficiente o nula, y iv) falta de disponibilidad de fármacos adecuados. Por su parte, Olaya y otros (2006), consideran que de manera general la regulación de la industria debe orientarse a los siguientes aspectos:

- Autorización de la fabricación, exportación, importación, distribución, comercialización, promoción y publicidad de medicamentos.
- Evaluación de la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos.
- Inspección y vigilancia de los fabricantes, importadores, mayoristas y distribuidores de medicamentos.
- Vigilancia de las reacciones adversas o efectos secundarios no deseados de los medicamentos, así como de eventos adversos.

⁵⁷ De acuerdo con la Ley General de Salud de México los medicamentos son todas las sustancias o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tienen efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presentan en forma farmacéutica y se identifican como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018c).

- Acceso a la información sobre medicamentos, a pacientes y profesionales del área de la salud.

A nivel nacional, la Secretaría de Salud de México es la encargada de la regulación sanitaria, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris). De acuerdo con la Secretaría de Salud de México (2005a) y la Cofepris (2017b), la política farmacéutica del país, y por ende la regulación de la industria, se fundamenta en la consecución de tres objetivos: i) medicamentos seguros, eficaces y de calidad; ii) disponibilidad y acceso a los medicamentos; e iii) innovación y competitividad farmacéutica.

De acuerdo con la Cofepris (2013d; 2016e) y AMIIF (2018a), las principales acciones que se han desarrollado, en materia regulatoria, para alcanzar los objetivos han sido las siguientes:

- En 2003, la vinculación entre el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI) y la Cofepris, para evitar que se otorguen registros sanitarios a medicamentos que violan derechos de propiedad intelectual.
- En 2005, el establecimiento de la vigencia del registro sanitario de medicamentos a 5 años⁵⁸ y de las condiciones para su renovación.
- En 2005, la determinación de los requisitos de bioequivalencia y biodisponibilidad para el registro de medicamentos genéricos y así acelerar la entrada de este tipo de medicamentos al mercado.
- En 2008, la eliminación del requisito de que los medicamentos que se comercialicen en el mercado deben ser de fabricación nacional.
- En 2008, el establecimiento del requisito de titularidad de la patente sobre el principio activo del medicamento, o con la licencia/autorización del titular de la patente para explotarla, para el otorgamiento del registro sanitario de medicamentos genéricos.

⁵⁸ Anteriormente, desde 1920 y hasta el 2005, los registros sanitarios de medicamentos no tenían que ser prorrogados. Esto se cambió mediante el Decreto por el que se reforma el artículo 376 de la Ley General de Salud, DOF 24-02-2005. Sirvió además para revisar cuáles de los medicamentos registrados se seguían comercializando y cuáles no.

- En 2009, la modificación de la legislación, para el registro, fabricación y comercialización de medicamentos biotecnológicos.
- En 2011, la priorización de liberación de medicamentos genéricos cuyas sustancias estén relacionadas con las principales causas de mortalidad en los mexicanos y que su monto de compra pública y privada represente ahorros significativos en las finanzas públicas y personales.
- En 2012, el establecimiento de los requisitos y documentación necesaria para el registro de medicamentos alopáticos, biológicos y biotecnológicos en México, mediante acuerdos de equivalencia.
- En 2014, la habilitación de terceros autorizados para la emisión de dictámenes y así agilizar los tiempos de los trámites.
- En 2019, el establecimiento de un trámite de registro sanitario acelerado para medicamentos con precalificación de la Organización Mundial de la Salud.
- En 2020, la habilitación del mecanismo para importación de medicamentos precalificados por la OMS o autorizado por agencias con las que haya acuerdo de equivalencia, previo a la autorización sanitaria por parte de la Cofepris.

Los efectos que los cambios regulatorios descritos arriba han generado en las actividades de innovación de las empresas farmacéuticas se analizan en el estudio de caso (capítulo 6), y se complementen con las experiencias de otros actores del SISFarMex (capítulo 7).

Por otra parte, la Cofepris ha trabajado de manera activa en la homologación de la regulación sanitaria con otros países (Proméxico, 2015), principalmente durante el periodo de 2011 a 2016, bajo la administración del Comisionado Mikel Arriola. Resultado de estas acciones, recibió en 2017 la recertificación como Agencia de Referencia Regional Nivel IV de la OPS, que le permite emitir certificados de equivalencia para registros con validez en otros países (ProMéxico, 2017), y además fue nombrada como Coordinadora de las Agencias Reguladoras Nacionales de Referencia de la OPS (ANMAT-Argentina, ANVISA-Brasil, HC-Canadá, ISP-Chile, INVIMA-Colombia, CECMED-Cuba, FDA-Estados Unidos), para el periodo 2017-2019 (Cofepris, 2017b). Adicionalmente, a partir del 1 de enero de 2018 la

Cofepris inició su participación formal como miembro del Esquema de Cooperación de Inspección Farmacéutica (PICS, por sus siglas en inglés), que agrupa a las agencias reguladoras más importantes del mundo (Cofepris, 2018a).

Así, el objetivo del capítulo es analizar el marco regulatorio vigente de la industria farmacéutica en México, para más adelante, en los capítulos 6 y 7, analizar cómo la normatividad ha afectado el proceso de desarrollo de nuevos medicamentos, y si ha generado el mismo efecto tanto para empresas nacionales como transnacionales. La regulación que aquí se presenta considera tanto a aquella asociada a las etapas del proceso de desarrollo de medicamentos, así como otra normatividad de mayor alcance dirigida a otras industrias, además de la farmacéutica, o a la población mexicana en general; y así mismo, otros instrumentos de política, como los planes nacionales de desarrollo o los planes sectoriales, que dan directrices para el desarrollo de la industria. A lo largo del análisis se distingue el objetivo de la regulación, siguiendo la clasificación propuesta por Blind (2012a), basado en la idea de la OCDE (1997a): económico, social o institucional.

Para cumplir con el objetivo, el capítulo se compone de tres apartados, además de esta introducción. En el primero de ellos se presenta una breve explicación sobre la base de documentos normativos y el proceso para su análisis; allí se presentan sus características respecto a tipo de instrumentos, institución que los expide, año, campo de aplicación y destinatario, entre otros. En el segundo apartado se presenta el análisis de la regulación para las etapas del proceso de desarrollo de medicamentos; en el tercer apartado se analizan otros aspectos generales regulados en la industria; finalmente, en el último apartado se presentan las conclusiones del capítulo.

4.1 Documentos normativos que regulan la industria farmacéutica

Siguiendo la clasificación de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria (COFEMER), la regulación en México se formaliza a través de leyes, decretos, reglamentos, acuerdos

presidenciales, acuerdos secretariales, lineamientos, resoluciones, normas oficiales mexicanas (NOM), circulares, guías y avisos, entre otros (Cofemer, 2016). A partir de esta normatividad jurídica⁵⁹ el Estado regula el comportamiento de los actores, en este caso las empresas, vigila su cumplimiento y sanciona a quienes las infringen (Carrillo, 2014).

De acuerdo con Carrillo (2014), toda la normatividad jurídica tiene un ámbito espacial, que refiere al espacio físico dónde la normatividad es válida, y un ámbito temporal, que corresponde al tiempo durante el cual rige. La normatividad que se consideró en este análisis corresponde a la que se encontraba vigente a la fecha del análisis y que aplica en el territorio nacional, para los diferentes tipos de actores a nivel nacional y federal⁶⁰.

La base de datos a partir de la cual se hizo el análisis se compone de 154 documentos normativos⁶¹ que se distribuyen jerárquicamente como se presenta en la Gráfica 4.1, empezando por la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos (CPEUM)⁶², pasando por las leyes, los tratados y convenios internacionales⁶³, reglamentos, acuerdos, decretos, normas y farmacopea, y terminando con los lineamientos y guías.

De acuerdo con el emisor de los documentos normativos, la mayoría de los documentos fueron expedidos por la Secretaría de Salud de México (SSA) (50), seguidos por los del Congreso (CEUM) y la Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos (PEUM) con 30 y 24 documentos respectivamente. La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) expidió 21, el Consejo de Salubridad General 17, la Secretaría de Economía de México (SE) 7 y la Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales (Semarnat) 3 (Ver Gráfica 4.2).

⁵⁹ De acuerdo con Carrillo (2014), existen cuatro tipos de normas: i) social, ii) moral, iii) religiosa y iv) jurídica.

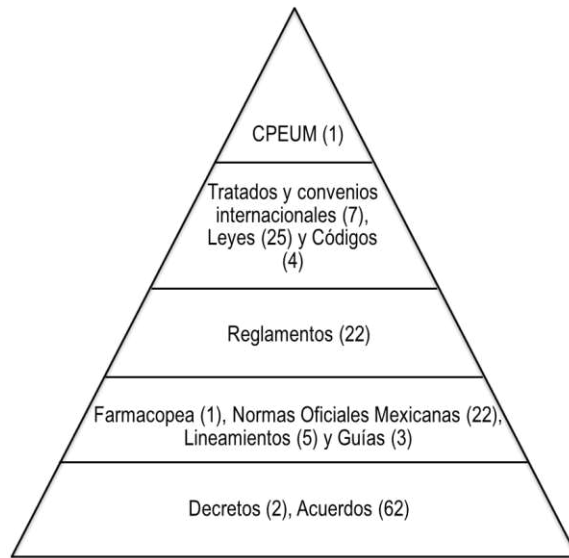
⁶⁰ Esto quiere decir que no se considera normatividad específica a nivel de estados o municipios.

⁶¹ En total se revisaron 213 documentos normativos. De esos, 59 no se incluyeron en el análisis porque ya no estaban vigentes o porque ya estaban incorporados en la última actualización de alguno de los otros 154 documentos vigentes. En el Anexo 5 se presenta el listado de los documentos.

⁶² La CPEUM es considerada la ley fundamental del Estado.

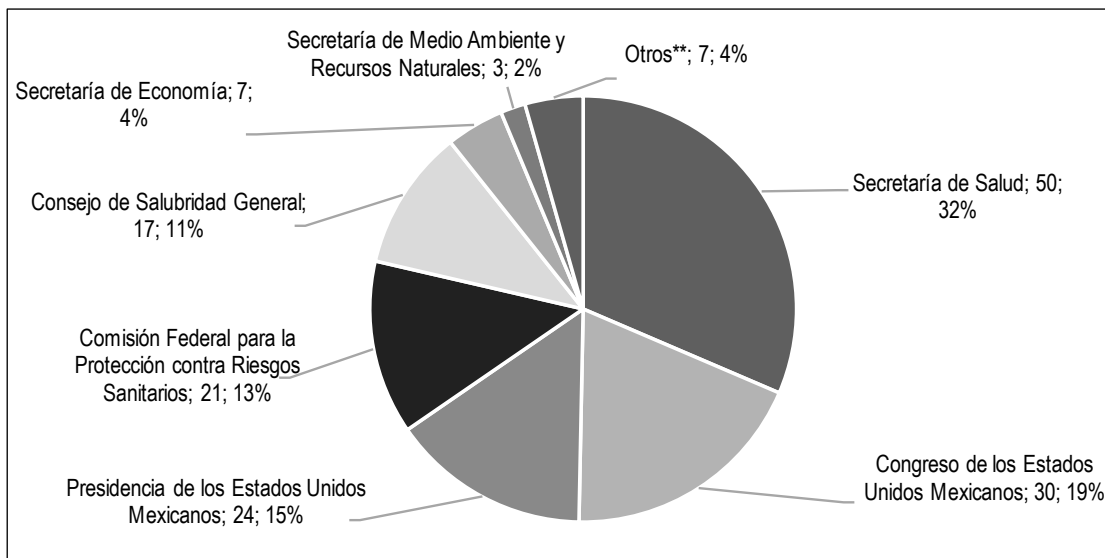
⁶³ Los tratados internacionales en la regulación mexicana se formalizan principalmente a través de decretos y acuerdos.

Gráfica 4.1. Distribución jerárquica de la regulación



Fuente: Elaboración propia.

Gráfica 4.2. Participación de las instituciones que emitieron la normatividad



Fuente: Elaboración propia.

* Incluye 5 documentos que emitió de manera conjunta con la SE.

** Corresponde a documentos emitidos por el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, la Organización Mundial del Comercio, la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, la Secretaría de Comunicaciones y Transportes, la Secretaría de la Función Pública y la Secretaría del Trabajo y Previsión Social; cada uno de ellos emitió un documento.

Si bien el análisis es para la industria farmacéutica, no todos los documentos normativos están dirigidos exclusivamente a la industria. Hay un conjunto de regulaciones que tienen efecto en las empresas farmacéuticas, aunque su campo de aplicación es más grande, por ejemplo, aquella regulación dirigida a todo el sistema de salud, o la industria manufacturera en general, o a toda la población mexicana. En la Tabla 4.1 se presenta la distribución de los documentos de acuerdo con el destinatario o campo de aplicación.

Tabla 4.1. Distribución de los documentos normativos según tipo de documento y campo de aplicación

Campo aplicación → Tipo de documento ^a ↓	Industria Farmacéutica	SISFarMex	Diversos actores	Población en general	Total
Leyes	0	1	6	19	26
Códigos	0	0	0	4	4
Reglamentos	0	20	0	2	22
Decretos	0	1	0	5	6
Acuerdos	21	39	3	2	65
NOM	8	6	8	0	22
Lineamientos	2	3	0	0	5
Guías	3	0	0	0	3
Farmacopea	1	0	0	0	1
Total	35	70	17	32	154

Fuente: Elaboración propia.

^a En la tabla, la CPEUM está incluida en las leyes, y los tratados internacionales están incluidos según corresponde en decretos y acuerdos.

Siguiendo la taxonomía de la regulación según sus objetivos (Blind, 2012a), en la Tabla 4.2 se observa que la mayoría de los aspectos regulados en las etapas de formulación y evaluación, registro, manufactura y comercialización tienen objetivos económicos; mientras que en las etapas de I+D, desarrollo preclínico, ensayos clínicos y farmacovigilancia la regulación tiene objetivos de tipo social. Por su parte, la regulación con objetivos

institucionales está más enfocada en las etapas de registro, I+D, manufactura y farmacovigilancia⁶⁴.

Adicional a los documentos normativos presentados, se consideraron otros documentos de política pública, de planeación, mediante los cuales se definen los objetivos, estrategias y prioridades, a diferentes niveles como nacional, regional o sectorial. Estos documentos corresponden al Plan Nacional de Desarrollo (2013-2018), el Plan Sectorial de Salud (2013-2018) y el Programa Especial de Ciencia, Tecnología e Innovación (2014-2018). Estos documentos se consideraron porque, aunque no regulan aspectos específicos de la industria farmacéutica, sí definen lineamientos para el actuar de las empresas que conforman la industria⁶⁵.

Tabla 4.2. Número de aspectos regulados según etapa del proceso y objetivo de la regulación*

Objetivo →			
Etapa ↓	Económica	Social	Institucional
I+D	8	20	19
Preformulación	4	4	3
Desarrollo Preclínico	2	9	7
Ensayos clínicos	10	19	9
Formulación y evaluación	7	2	1
Proceso de registro	53	20	21
Manufactura	36	21	26
Comercialización	121	49	57
Farmacovigilancia	2	8	7

Fuente: Elaboración propia.

* En un mismo documento normativo se pueden regular aspectos de diferentes eslabones de la cadena y con distintos objetivos, por ello las sumas de aspectos regulados y de objetivos de la regulación son superiores a la de documentos analizados.

⁶⁴ En el Anexo 6 se presentan otras estadísticas, complementarias, sobre los documentos normativos analizados.

⁶⁵ Se incluyó solamente el último plan de cada tipo dado que son los vigentes y válidos actualmente.

4.2 Análisis de la regulación de acuerdo con las etapas del desarrollo de nuevos medicamentos

El conjunto de los 154 documentos fue analizado mediante un software de análisis cualitativo, a partir de éste se codificó la información en los nodos o categorías (Ver el capítulo 2, del Diseño de la investigación) y posteriormente se construyeron consultas para los diferentes códigos, para a partir de estas identificar los aspectos normados y elaborar los argumentos del análisis.

A continuación, se presenta el análisis de los aspectos regulados de la industria farmacéutica, de acuerdo con las etapas del proceso de desarrollo de medicamentos a la que están asociados. Las etapas consideradas son: i) investigación y desarrollo, ii) preformulación, iii) desarrollo preclínico, iv) ensayos clínicos, v) formulación y evaluación, vi) proceso de registro, vii) proceso de manufactura, viii) comercialización, y ix) farmacovigilancia, de acuerdo con la propuesta de Olaya y otros (2006), descrita en el capítulo 3. Para cada etapa se describe el objetivo, en términos de los resultados esperados para continuar con el proceso de desarrollo del medicamento, y se relacionan la regulación que se debe satisfacer durante esa etapa. Como se verá más adelante, algunos documentos norman sobre diferentes aspectos y etapas de manera simultánea.

4.2.1 Investigación y Desarrollo

El objetivo de esta etapa es la obtención de una molécula, o un principio activo, novedoso; la mayor parte de las actividades desarrolladas son llevadas a cabo en el laboratorio y de manera autónoma. Aunque según Angell (2006), a nivel mundial, casi siempre son las universidades, centros, institutos y laboratorios de investigación públicos los que realizan la investigación básica⁶⁶ y solo hasta que se empieza con las actividades de descubrimiento o

⁶⁶ Referida a la comprensión de la enfermedad y los posibles medios para curarla o aliviarla (Angell M. , 2006).

síntesis de una molécula, que tenga las características farmacológicas necesarias, es que empieza la intervención de las empresas farmacéuticas.

El principal documento normativo de la industria farmacéutica y de la etapa de I+D sea la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Allí se consignan los métodos generales de análisis y los requisitos sobre identidad, pureza y calidad de los fármacos, aditivos, medicamentos y productos biológicos (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b). La NOM-164-SSA1 también es un documento normativo relevante para la etapa, allí se establecen algunas consideraciones para garantizar la calidad de los fármacos⁶⁷, que serán el insumo principal del medicamento (Cofepris, 2016a). En ambos casos, así como en la mayoría de la regulación, el objetivo es social, la protección de los consumidores.

Otro aspecto regulado con objetivos sociales ha sido el uso de ciertos compuestos químicos en la fabricación de medicamentos. Por ejemplo, se ha regulado el uso de ácido fenilacético, sus sales y derivados, por sus características como sustancias psicotrópicas (Consejo de Salubridad General, 2009; 2010), y el uso de pseudoefedrina y efedrina (Consejo de Salubridad General, 2008).

En esta etapa la regulación se concentra principalmente en los aspectos presentados en la Tabla 4.3, y como se evidencia, esta etapa del proceso no está tan normada dado que las actividades que se desarrollan no requieren aun la interacción con seres humanos. Como se verá más adelante, en la medida en que existe intervención en seres humanos, para el desarrollo de estudios, validación de resultados y pruebas, se hace necesario regular más aspectos. Esto con el fin de prevenir que se ocasionen daños y perjuicios sobre los seres humanos, o se pongan en situación de riesgo.

⁶⁷ Sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica, y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna las condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento (Cofepris, 2016a).

Tabla 4.3. Principales aspectos regulados, relacionados con la etapa de I+D

Aspectos regulados	Objetivo	Tipo de documento	Campo de aplicación
Uso de métodos de análisis y requisitos sobre identidad, pureza y calidad de los fármacos, aditivos, medicamentos y productos biológicos.	Social	Farmacopea	Industria Farmacéutica
Uso de compuestos químicos que pueden emplearse en la producción de medicamentos.	Social	Acuerdo	SISFarMex

Fuente: Elaboración propia.

4.2.2 Preformulación

En esta fase del proceso se caracterizan las propiedades físicas, químicas y mecánicas que permiten diseñar las formas farmacéuticas que le dan mayor estabilidad, seguridad y eficacia al medicamento. La regulación en la etapa se ejerce principalmente mediante la NOM-073-SSA1, que especifica las condiciones para el estudio de estabilidad de fármacos nuevos y conocidos.

Para fármacos nuevos, la NOM-073-SSA1, indica que los estudios deben llevarse a cabo en al menos 3 lotes piloto del fármaco fabricados por la misma ruta de síntesis y aplicando el método de manufactura que simule el proceso que será usado en la manufactura de los lotes de producción; mientras que para fármacos conocidos los estudios deben llevarse a cabo de acuerdo a alguna de las 2 opciones siguientes: i) en al menos 2 lotes de producción fabricados por el mismo proceso y un tercer lote de producción una vez que ésta sea continúa; o ii) en 3 lotes piloto fabricados por el mismo proceso, con la condición de que posteriormente los 3 primeros lotes de producción deben ser sometidos a estudios de estabilidad a largo plazo utilizando el mismo protocolo (Cofepris, 2016d). Esta norma tiene un objetivo social, porque mediante de ésta se busca garantizar la seguridad del medicamento, tanto durante su almacenamiento, como su distribución y uso.

La farmacopea también regula algunos aspectos de esta etapa. Allí se establecen las pruebas límite que se deben considerar, las características de las muestras para la realización de las pruebas y el tipo de vigilancia que debe hacerse de conformidad con especificaciones establecidas desde el punto de vista físico, químico, fisicoquímico, biológico y microbiológico. Respecto a los excipientes, mediante monografías, indica métodos y especificaciones para su caracterización, a fin de que sean empleados de manera correcta y se asegure su adecuado funcionamiento en la formulación (Secretaría de Salud de México, 2014a).

Por su parte, la NOM 177-SSA1 también regula sobre las pruebas de estabilidad, pero en este caso para determinar la biocomparabilidad de los medicamentos genéricos y biotecnológicos, así como sobre las condiciones y requisitos que deben cubrir los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que lleven a cabo dichas pruebas (Cofepris, 2013c).

Se puede decir que a partir de esta etapa se empieza a ejercer mayor control y regulación sobre el proceso de elaboración de fármacos y medicamentos. Nuevamente, los objetivos de la regulación son mayormente sociales. En la Tabla 4.4 se resumen los principales aspectos regulados de la etapa.

Tabla 4.4. Principales aspectos regulados, relacionados con la etapa de Preformulación

Aspectos regulados	Objetivo	Tipo de documento	Campo de aplicación
Especificaciones y los requisitos de los estudios de estabilidad para fármacos nuevos y conocidos.	Social	NOM	Industria farmacéutica
Métodos generales de análisis y características de pruebas, excipientes y muestras.	Social	Farmacopea	Industria farmacéutica
Validez y tipos de pruebas para medicamentos biotecnológicos biocomparables.	Social	Lineamiento	Industria farmacéutica

Fuente: Elaboración propia.

4.2.3 Desarrollo preclínico

Esta etapa está enfocada en el desarrollo de diferentes estudios sobre la sustancia identificada, y en función de sus resultados se elaboran los primeros lotes pilotos. Los estudios realizados durante esta etapa se apoyan en modelos experimentales en animales, y finalizan cuando el medicamento está lo suficientemente estudiado como ser probado en seres humanos.

Algunos aspectos de los estudios de desarrollo preclínico están regulados mediante el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. El reglamento especifica que todas las investigaciones en farmacología clínica deberán estar precedidas por estudios preclínicos que incluyan: características físico-químicas, actividad farmacológica, toxicidad⁶⁸, farmacocinética, farmacodinamia (absorción, distribución, metabolismo y excreción) del medicamento en diferentes especies de animales, considerando frecuencias, vías de administración y duración de las dosis, entre otros⁶⁹ (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014c).

También en éste reglamento se indica que las instituciones del sistema de salud definirán sus propias normas respecto las investigaciones experimentales con animales, referidas a la salud humana, considerando evitar el sufrimiento de los animales; que los bioterios donde se encuentren tengan las condiciones y procedimientos adecuados para el tratamiento de los animales; y que exista un encargado de vigilar el cumplimiento de las medidas de seguridad y cuidado (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014c).

Otro aspecto regulado en el Reglamento de Insumos para la Salud, sobre el desarrollo preclínico, es propio de los medicamentos biotecnológicos biocomparables. El documento indica que en los estudios preclínicos y clínicos se debe utilizar el medicamento

⁶⁸ Para los estudios de toxicología preclínica el reglamento especifica que estarán en función de cada fármaco, “...de la toxicología potencial conocida de otros con estructura química similar y de la vía y tiempo de administración que se pretenda utilizar en el ser humano” (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014c, pág. 13).

⁶⁹ El reglamento también indica que, en ciertas ocasiones, se tendrán que realizar estudios sobre mutagénesis, teratogénesis y carcinogénesis (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014c).

biotecnológico de referencia correspondiente, definido por la Cofepris, y que se debe hacer estudios sobre el efecto farmacodinámico y actividad relevante para la aplicación clínica, toxicología y en algunos casos de toxicología reproductiva, mutagénesis y carcinogénesis (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b).

También sobre la intercambiabilidad de medicamentos biotecnológicos, mediante un lineamiento de 2012 la Cofepris estable que, a fin de asegurar su validez, la realización de pruebas de farmacocinética y farmacodinamia, para medicamentos no innovadores, deben realizarse por Centros de Investigación (Cofepris, 2012d), Terceros autorizados o instituciones hospitalarias, que sean capaces de demostrar su competencia técnica (Cofepris, 2013c).

En el caso de medicamentos genéricos, la regulación en esta etapa ha estado enfocada solamente sobre el uso de ciertos compuestos en la formulación de los medicamentos. Por ejemplo, para medicamentos que contengan acetato de glatiramer⁷⁰, la Cofepris expidió un acuerdo donde determina el tipo de pruebas a realizar, en animales, para determinar la actividad biológica del medicamento genérico en estudio (Cofepris, 2016c).

Además de la regulación propia para la industria farmacéutica, arriba descrita, existe una NOM, que regula la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. La NOM-062-ZOO especifica que cualquier procedimiento (técnica experimental) que cause mayor dolor o molestia en los animales, que la producida por inyección o marcaje en orejas, requerirá el uso de tranquilizantes, analgésicos o anestésicos (Sagarpa, 2001).

De acuerdo con la regulación detallada, el objetivo de ésta continúa siendo principalmente social. En este caso desde dos puntos de vista; por un lado, en la medida en que busca la protección de la población que accederá a los medicamentos, y por el otro, garantizando el

⁷⁰ El acetato de glatiramer está indicado en el tratamiento de pacientes ambulatorios con esclerosis múltiple remitente-recurrente, con la finalidad de disminuir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas, el número y el volumen de lesiones cerebrales activas identificadas en las imágenes por resonancia magnética (Cofepris, 2016c).

buen trato de los animales de laboratorio que se usan en las diferentes investigaciones experimentales. Además, el buen uso de los animales de laboratorio también puede ser considerado un objetivo institucional, relacionado con la regulación de derechos de responsabilidades. Otro aspecto regulado con un objetivo institucional es el de los trámites a seguir para la solicitud de permiso sanitario para la importación de materias primas o medicamentos destinados a pruebas de laboratorio⁷¹ (Secretaría de Salud de México, 2016a). Así, los principales aspectos regulados de esta etapa se resumen en la Tabla 4.5.

Tabla 4.5. Principales aspectos regulados, relacionados con la etapa de Desarrollo preclínico

Aspectos regulados	Objetivo	Tipo de documento	Campo de aplicación
Condiciones de pruebas de farmacodinámica y farmacocinética para intercambiabilidad de medicamentos biotecnológicos y de acuerdo con algunos de sus componentes	Social	Lineamiento, Guía	Industria farmacéutica
Condiciones para la realización de pruebas de toxicología preclínica, en función de cada fármaco.	Social	Reglamento	SISFarMex
Uso de animales en investigaciones experimentales, referidas a la salud humana.	Social	Reglamento	SISFarMex
Producción, cuidado y uso de animales de laboratorio.	Institucional, Social	NOM	Diversos actores

Fuente: Elaboración propia.

4.2.4 Ensayos clínicos

Esta etapa se centra en probar la eficacia y seguridad del medicamento desarrollado, pasando por sus cuatro fases, desde estudios con voluntarios sanos para evaluar la biodisponibilidad del fármaco, hasta con pacientes enfermos para hacer los ajustes definitivos del

⁷¹ En el Anexo 7 se encuentran los requisitos para la solicitud del permiso sanitario de importación de materias primas o medicamentos destinados pruebas de laboratorio.

medicamento. Durante esta etapa los principales aspectos regulados se relacionan con: i) la protección y seguridad de las personas en las que se lleva a cabo la investigación, y ii) las condiciones que deben satisfacer los demás actores que participan en los estudios o ensayos clínicos. Así, la regulación para el primer aspecto tiene un objetivo mayormente social, mientras que la segunda es más de tipo institucional, definiendo derechos de responsabilidades.

Con el objetivo de proteger la salud humana, la Ley General de Salud (LGS), en el artículo 100 establece las condiciones bajo las cuales se debe llevar a cabo la investigación en seres humanos; indica que esta debe: i) adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica; ii) realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo y cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación; y iii) realizarse solamente por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018c; Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014c).

Adicionalmente, en un lineamiento de 2012, la Cofepris manifiesta que *“toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de investigación deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad, la protección de sus derechos y bienestar sobre cualesquiera otros intereses de la ciencia y la sociedad”* (Cofepris, 2012c). Además, a través de la NOM-004-SSA3 se establece que toda la información sobre la participación del paciente en los ensayos clínicos debe estar documentada en su expediente clínico (Secretaría de Salud de México, 2012g).

Por otra parte, de acuerdo con la regulación con objetivos institucionales, a partir de esta se definen los procedimientos y trámites que deben seguir los actores interesados en el desarrollo de los estudios. Entre ellos se encuentran los siguientes documentos normativos:

- La LGS, que: i) establece que las empresas farmacéuticas deberán contar con el consentimiento informado por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación

clínica; ii) fija la documentación necesaria para solicitar autorización, ante la Secretaría de Salud, para el empleo en seres humanos de medicamentos de los cuales no se tenga la suficiente evidencia científica sobre su actividad terapéutica (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018c; Cofepris, 2014b).

- La NOM-012-SSA3, que establece los criterios normativos de carácter ético, metodológico y administrativo que se deben cumplir para solicitar la autorización de protocolos o proyectos de investigación. Así como las condiciones bajo las cuales se debe desarrollar la investigación, esto es: i) que debe ser desarrollada por profesionales de la salud, ii) no debe condicionar la atención médica con la participación en la investigación, y iii) se informe y tome acción sobre cualquier efecto adverso severo (Secretaría de Salud de México, 2013a).
- Los acuerdos donde se definen los criterios para la integración y funcionamiento de los Comités que evalúan y dictaminan los protocolos de investigación en seres humanos (Comités de ética en investigación) (Secretaría de Salud de México, 2012q; 2016d).
- Los lineamientos para cumplir las Buenas Prácticas Clínicas⁷² en la Investigación para la Salud, que manifiesta: i) que los involucrados en los estudios clínicos están obligados a publicar los resultados de la investigación o de lo contrario deben estar a disposición del público, y serán responsables de la integridad, veracidad y precisión de sus publicaciones; ii) que el investigador principal debe proteger la vida, dignidad, integridad, derecho, privacidad, proporcionar asistencia médica, y salvaguardar la salud de los sujetos que participen en las investigaciones propuestas; y iii) las obligaciones por parte de los patrocinadores de las investigaciones (Cofepris, 2012c).
- Un acuerdo de 2008, donde se establecen las condiciones para regular la relación entre prestadores de servicios médicos y empresas farmacéuticas, en los que respecta a: i) difusión de información sobre medicamentos, ii) financiamiento de actividades, eventos académicos y otorgamiento de apoyos al personal de salud para su formación

⁷² Se entiende por Buenas Prácticas Clínicas “a los estándares relacionados con el diseño, conducción, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de los datos de un ensayo clínico en humanos, que asegura que los datos y los resultados reportados son verídicos y precisos; y que los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos están protegidos” (Cofepris, 2012c, pág. 3).

- y capacitación, iii) financiamiento de los proyectos de investigación, y iv) financiamiento de tratamiento a pacientes (Secretaría de Salud de México, 2008).
- La NOM-059-SSA1, que especifica las condiciones con que deben ser elaborados los medicamentos que se van a usar en las investigaciones clínicas, de tal forma que se garantice que son de la calidad apropiada para el estudio (Cofepris, 2016b).
 - La NOM-220-SSA1, que establece las características y obligaciones de los actores frente a los reportes de seguridad en los estudios clínicos (Cofepris, 2017a).
 - Un acuerdo de 2016, donde se especifican los trámites para la solicitud de importación de materias primas o medicamentos destinados a la investigación en humanos⁷³ (Secretaría de Salud de México, 2016a).

Considerando que los ensayos clínicos no siempre se desarrollan para la introducción de medicamentos novedosos, sino también como estudios de bioequivalencia para la introducción de medicamentos genéricos y biocomparables, la NOM-177-SSA1, indica el tipo de estudios clínicos que deben realizarse, para demostrar que el medicamento genérico es equivalente al medicamento de referencia⁷⁴. Además especifica las pruebas de intercambiabilidad y biocomparabilidad que deben: i) realizarse en el territorio nacional, ii) con población mexicana (Cofepris, 2013c), y iii) aprobados previamente por el Comité de Ética en Investigación al que esté afiliado el Centro de investigación, Tercero Autorizado o Institución hospitalaria que lleva a cabo el estudio (Cofepris, 2012d).

Como se ha evidenciado, esta etapa del proceso es más regulada que las anteriores, por el riesgo que representa sobre la salud humana. Durante esta etapa se realizan las pruebas necesarias para garantizar que los medicamentos que lleguen al mercado sean seguros y

⁷³ En el Anexo 7 se encuentran los requisitos para la solicitud de los permisos de importación de materias primas y medicamentos destinados a investigación en humanos.

⁷⁴ Entre las principales pruebas, están las de biodisponibilidad, bioequivalencia, y la comparación de perfiles de disolución (Cofepris, 2013c). Como señala la Secretaría de Salud (2005a), los medicamentos genéricos no requieren repetir la investigación ya efectuada en los originales; el mecanismo para demostrar su seguridad y eficacia es mediante las pruebas de intercambiabilidad, que resulta ser un mecanismo más económico que el de la investigación básica y clínica.

eficaces; garantizando siempre la protección de los individuos que participan en los estudios. En la Tabla 4.6 se presentan los principales aspectos regulados, que en su mayoría tienen objetivos sociales o institucionales.

Tabla 4.6. Principales aspectos regulados, relacionados con la etapa de Ensayos clínicos

Aspectos regulados	Objetivo	Tipo de documento	Campo de aplicación
Condiciones y trámites para el desarrollo de investigaciones en seres humanos	Social, Institucional	Ley Lineamiento	Población en general, SISFarMex
Obligaciones de los diferentes actores involucrados en la investigación clínica	Institucional	Lineamiento	Diversos actores
Autorización de protocolos de investigación clínica	Institucional	Acuerdo, NOM	SISFarMex, Diversos actores
Veracidad y publicación/acceso a los resultados de las investigaciones clínicas	Institucional	Lineamiento	SISFarMex
Condiciones en la fabricación de medicamentos para el desarrollo de los estudios clínicos	Social Institucional	NOM	Industria Farmacéutica
Condiciones para realizar pruebas para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos y biocomparables	Social	NOM	Industria Farmacéutica

Fuente: Elaboración propia.

4.2.5 Formulación y evaluación

De acuerdo con Olaya y otros (2006), a la par del desarrollo de los estudios clínicos las empresas farmacéuticas hacen los estudios de escalonamiento del proceso productivo y de estabilidad acelerada y biodisponibilidad definitiva del medicamento, en los lotes de producción estandarizados de tamaño industrial. El objetivo es obtener la versión final del medicamento (la versión que será comercializada).

Como en la etapa de preformulación, el principal documento normativo es la NOM-073-SSA1, que establece las especificaciones y los requisitos de los estudios de estabilidad para medicamentos. La Norma indica las condiciones bajo las cuales deben realizarse las pruebas de estabilidad en medicamentos nuevos o conocidos: i) para medicamentos nuevos deben llevarse a cabo en al menos 3 lotes de producción, o lotes piloto del medicamento, provenientes de un sitio de desarrollo o de producción, fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa utilizada en los estudios clínicos fase III, y aplicando el método de fabricación que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción para comercialización; ii) para medicamentos conocidos o genéricos deben llevarse a cabo en al menos 3 lotes de producción, o lotes piloto del medicamento o remedio herbolario, fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa utilizada en el estudio de intercambiabilidad para medicamentos genéricos, y aplicando el método de fabricación que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción para comercialización (Cofepris, 2016d).

La Norma señala también que estos estudios pueden desarrollarse en laboratorios propios de los interesados o en los de terceros autorizados, siempre y cuando se hagan conforme a las Buenas Prácticas de Laboratorio. Además, especifica las características, tales como apariencia, color, olor y humedad, entre otros, que deben ser probadas de acuerdo con la forma farmacéutica del medicamento (Cofepris, 2016d). En síntesis, la NOM avala la vida útil y permite establecer la caducidad del producto terminado (Secretaría de Salud de México, 2005a).

Otro de los aspectos regulados en esta etapa es específico para medicamentos importados, en cuanto a los requisitos que deben cumplir los estudios de estabilidad realizados en el extranjero, respecto al número de lotes de producción en los que se debe evaluar la estabilidad, así como las condiciones de temperatura, humedad y la frecuencia de los análisis, para medicamentos biológicos y biotecnológicos innovadores (Cofepris, 2011b; Cofepris, 2011a), y alopáticos (Cofepris, 2013a).

También para medicamentos biotecnológicos, pero en este caso no innovadores, en 2012 se expidió un lineamiento para regular el tipo de pruebas que se deben hacer para establecer la biocomparabilidad de los medicamentos, así como las condiciones necesarias para garantizar su validez, entre las cuales se incluyen las pruebas de estabilidad (Cofepris, 2012d; 2012e).

La regulación de esta etapa tiene doble objetivo, social y económico. Tienen un objetivo social en la medida en que define criterios para la realización de los diferentes estudios de tal forma que se garantice que en caso de entrar al mercado no representarán riesgos en los seres humanos; y además tienen un objetivo económico dado que funge como un factor condicionante del acceso al mercado. En la Tabla 4.7 se resumen los principales aspectos de la etapa que son regulados.

Tabla 4.7. Principales aspectos regulados, relacionados con la etapa de Formulación y evaluación

Aspectos regulados	Objetivo	Tipo de documento	Campo de aplicación
Especificaciones y requisitos de los estudios de estabilidad para medicamentos nuevos y genéricos.	Social Económico	NOM	Industria farmacéutica
Requisitos para estudios de estabilidad realizados en el extranjero para medicamentos biotecnológicos y biológicos.	Social Económico	Lineamiento	Industria farmacéutica
Requisitos para estudios de estabilidad realizados en el extranjero para medicamentos alopáticos.	Social Económico	Lineamiento	Industria farmacéutica
Validez y tipos de pruebas para medicamentos biotecnológicos biocomparables.	Social	Lineamiento	Industria farmacéutica

Fuente: Elaboración propia.

4.2.6 Proceso de registro

Durante la etapa de registro las empresas farmacéuticas solicitan, a las autoridades correspondientes, el permiso para introducir al mercado el medicamento desarrollado y

probado en las fases previas. Tanto en México como a nivel mundial, la autorización de comercialización de los medicamentos está condicionada a que no se violen derechos de propiedad intelectual. En México, en el Reglamento de Insumos para la Salud se establece que para el registro de medicamentos el solicitante debe contar con la titularidad de la patente sobre la sustancia activa del medicamento, o con la licencia/autorización para explotarla (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b). Por lo anterior, el análisis de la regulación de esta etapa se hace distinguiendo la normatividad sobre derechos de propiedad intelectual y autorización sanitaria de comercialización.

4.2.6.1 Derechos de propiedad intelectual sobre medicamentos

En México, el reconocimiento de los derechos de Propiedad Intelectual (PI) mediante patentes está a cargo del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI) y la regulación de este aspecto se ejerce mediante diferentes documentos normativos. Los aspectos generales sobre los derechos de PI están regulados mediante la Ley de la Propiedad Industrial, así como a través de algunos tratados, acuerdos y convenios internacionales. De acuerdo con González & Barraza (2011), las patentes en la industria farmacéutica pueden ser de principio activo, incluyendo o no especificaciones sobre su forma química, de formulación o composición, de uso o de procedimiento. En el caso de México, la protección aplica para el principio activo, así como para su formulación o composición⁷⁵.

La Ley de la propiedad industrial establece que las patentes tendrán una vigencia de 20 años improrrogables, contada a partir de la fecha de presentación de la solicitud. En este caso la regulación tiene un objetivo económico, que otorga una posición monopólica para el titular de patente, con lo que mejora su capacidad de competencia en el mercado e incentiva el desarrollo de innovaciones. Pero esta Ley también tiene un objetivo social, en cuanto a la especificación que hace de que en situaciones de emergencia se podrán explotar ciertas

⁷⁵ De acuerdo con AMIIF (2018a), las reivindicaciones para usos o procedimientos solo se han otorgado a través de sentencias de Tribunales Federales.

patentes mediante la concesión de licencias de utilidad pública, por ejemplo, las de medicamentos prioritarios y que por su precio sean inasequibles para la población (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018b).

Por otra parte, a un nivel más específico para la industria farmacéutica, en el Reglamento de Insumos para la Salud se establece que para el registro de medicamentos genéricos, los estudios, pruebas y producción experimental pueden empezar a desarrollarse 3 años antes de que expire la patente, y para medicamentos biotecnológicos biocomparables los estudio pueden empezarse 8 años antes⁷⁶; pero en ambos casos el registro se otorgará una vez haya concluido la vigencia de la patente (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b). Esta regulación tiene objetivos institucionales al reconocer los derechos de propiedad intelectual sobre las sustancias activas, y económicos, al otorgar beneficios para su explotación.

También con un objetivo económico, en un acuerdo de 2012 se establece que la patente debe ser uno los requisitos para la negociación de medicamentos que se adquieran por parte del Estado por adjudicación directa. Señala además que para la negociación es necesario que el IMPI facilite el listado actualizado de la vigencia de las patentes adscritas al Instituto (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2012a). Según un acuerdo de 2005 la actualización del listado se debe realizar semestralmente (IMPI, 2005), de acuerdo con las características establecidas en el Reglamento de la Ley de la propiedad industrial (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2016b).

Como se mencionó, otros aspectos sobre PI a nivel internacional se regulan a partir de los tratados, acuerdos y convenios internacionales de los cuales México hace parte. Por ejemplo, con el propósito de proteger a los inventores, el Convenio de París, establece que *“la concesión de una patente no podrá ser rehusada y una patente no podrá ser invalidada por el motivo de que la venta del producto patentado u obtenido por un procedimiento patentado*

⁷⁶ Esta excepción se conoce como clausula bolar.

esté sometida a restricciones o limitaciones resultantes de la legislación nacional” (OMPI, 1979), en el caso de los medicamentos esto quiere decir que la concesión de la patente no está condicionada a que se autorice su comercialización.

Así mismo, en el acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC), los países firmantes, de los cuales hace parte México, establecen las condiciones y tipo de invenciones que pueden ser excluidas de la protección mediante patentes⁷⁷, así como las ocasiones en las que se pueden explotar las patentes sin autorización del titular (en casos de emergencia nacional, por ejemplo), y las retribuciones que se le deberán dar al titular⁷⁸. Además, establecen que se deberá garantizar la protección de los datos e información suministrada por las empresas farmacéuticas durante el proceso de registro de medicamentos (OMPI, 1994).

Como se ha evidenciado, la regulación de la PI mediante tratados, acuerdos y convenios internacionales está dirigida a la protección de la PI de los inventores y el fomento de la innovación, desde un punto de vista económico e institucional, como se manifiesta en la Ley sobre la aprobación de tratados internacionales en materia económica (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2004). Particularmente, para la industria farmacéutica, en el Tratado de Libre Comercio que firmó México con Estados Unidos y Canadá (TLCAN, o NAFTA por sus siglas en inglés) en 1994 (Secretariado del TLCAN, 2012) se autorizó además la protección de los resultados de los ensayos pre-clínicos y clínicos, por un periodo de 5 años, a partir de la fecha de otorgamiento del registro sanitario para los medicamentos de síntesis química (González & Barraza, 2011). Este tratado comercial fue renegociado en 2018, bajo el nombre de T-MEC, entre las modificaciones que se hicieron destacan la protección de los datos de medicamentos biotecnológicos por 10 años, y la compensación para los inventores, en tiempo de protección de la patente, por retrasos en el trámite de

⁷⁷ De acuerdo con Ampudia (2004), con los ADPIC se establecieron los estándares mínimos que debían recogerse en cada legislación nacional, pero México no entendió que estos podrían ser robustecidos, para evitar el ejercicio abusivo del derecho de exclusividad.

⁷⁸ En el capítulo 7 se exponen algunos aspectos de los ADPIC que pueden ser considerados obstáculos a la innovación para las empresas farmacéuticas nacionales.

concesión de la patente y/o el registro sanitario (Jorge, 2019). Ambas condiciones habían sido incorporadas ya al Acuerdo Transpacífico de Cooperación Económica (ATCE, o TPP por sus siglas en inglés), del cual México hace parte (Director de Propiedad Intelectual de AMIFF, comunicación personal, 18 de octubre de 2019).

Así, la regulación está dispuesta tanto con objetivos institucionales, de protección de derechos, como económicos, dado que fija condiciones para la entrada y competencia en el mercado. En la Tabla 4.8 se presentan los principales aspectos regulados en relación con la PI.

Tabla 4.8. Principales aspectos regulados, relacionados con los derechos de propiedad intelectual

Aspectos regulados	Objetivo	Tipo de documento	Campo de aplicación
Titularidad de la patente o licencia de explotación para la solicitud de registro de medicamentos	Institucional	Reglamento	Industria Farmacéutica
Vigencia de la patente, Explotación de patentes mediante la concesión de licencias de utilidad pública	Económico, Social	Ley	Población en general
Condiciones que no impiden la concesión de una patente	Institucional	Acuerdo	Población en general
Protección y defensa de los derechos de propiedad intelectual sin afectación del comercio	Económico	Acuerdo Decreto	Población en general

Fuente: Elaboración propia.

4.2.6.2 Autorización sanitaria para ingreso al mercado

Como indican Olaya y otros (2006), de manera general, el proceso consiste en un trámite que inicia con la entrega del expediente de registro, donde está consignada toda la información que será evaluada y termina con la aprobación de la ficha técnica, que es un resumen de la información científica esencial de la especialidad farmacéutica, que debe ser accesible para la comunidad de médicos y farmacéuticos. En México, la SSA, a través de la Cofepris, es la

encargada de otorgar los registros para la comercialización de medicamentos. La concesión del registro se funda principalmente en que el medicamento junto con su proceso de producción y las sustancias que contiene reúnan las características de seguridad, eficacia y calidad exigidas (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018c), constituyendo así una garantía para la salud pública (Secretaría de Salud de México, 2005a).

Como sucede a nivel internacional, la regulación mexicana distingue las condiciones y requisitos para el otorgamiento del registro según correspondan a medicamentos alopáticos⁷⁹ o biotecnológicos⁸⁰. En ambos casos, el principal documento normativo es la LGS, allí se especifican: i) los requisitos para el otorgamiento del registro, ii) la vigencia (5 años), iii) las condiciones para prorrogarlos y iv) las condiciones por las que el registro podría ser revocado (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018a).

Además, la LGS establece que para el otorgamiento de registro a medicamentos se verificará el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación y el proceso de producción del medicamento, así como la certificación de sus principios activos; y una vez el medicamento sea comercializado, se le deberán realizar acciones de farmacovigilancia. Asimismo, indica que para el registro de medicamentos biotecnológicos biocomparables⁸¹ se deberán presentar los estudios clínicos, y en su caso in- vitro, que sean necesarios para demostrar la seguridad, eficacia y calidad del producto (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018c). Específicamente en un acuerdo, el Consejo de Salubridad General determina el tipo de prueba

⁷⁹ Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018c).

⁸⁰ Toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018c).

⁸¹ Medicamento biotecnológico no innovador que demuestra ser biocomparable en términos de seguridad, calidad y eficacia al medicamento biotecnológico de referencia a través de las pruebas que establezca la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones aplicables (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b).

para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos (Consejo de Salubridad General, 2017; 2018).

A partir de la LGS se derivan otros documentos normativos que también tienen un objetivo social, proteger la salud de los consumidores potenciales de los medicamentos. Esta normatividad está asociada principalmente a la no autorización de medicamentos que tengan ciertas sustancias que han sido catalogadas como no convenientes para la salud humana (Consejo de Salubridad General, 2008; 2009; 2010).

De acuerdo con González (2017), en México, los medicamentos que pretenden obtener un registro sanitario se dividen en tres modalidades, dependiendo del riesgo y la complejidad del medicamento. En la Tabla 4.9 se resumen los requisitos que deben cumplir según la modalidad.

Tabla 4.9. Requisitos para el registro de medicamentos en México, según modalidad

Requisito	Moléculas nuevas y vacunas	Medicamentos genéricos	Medicamentos huérfanos
Información administrativa legal	✓	✓	✓
Información sobre calidad (Buenas prácticas de fabricación)	✓	✓	✓
Estudios preclínicos (seguridad y eficacia)	✓		✓
Estudios clínicos (seguridad y eficacia)	✓		✓
Biodisponibilidad y/o bioequivalencia		✓	
Reconocimiento de medicamento huérfano			✓

Fuente: González (2017).

Además de la regulación con objetivos sociales, otro conjunto de documentos normativos tiene un objetivo institucional de derechos de responsabilidad, a partir de los cuales se fijan requisitos y condiciones que deben satisfacer las empresas farmacéuticas:

- El acuerdo de 2016, por el que se dan a conocer los trámites y servicios que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Cofepris, relacionados con el registro sanitario de medicamentos⁸² (Secretaría de Salud de México, 2016a), algunos de ellos disponibles para ser solicitados de manera electrónica⁸³ (Secretaría de Salud de México, 2005b), con el fin de hacer más eficiente el proceso.
- El Reglamento de Insumos para la Salud, que determina los requisitos para solicitar el registro de medicamentos alopáticos, biotecnológicos, herbolarios, homeopáticos, vitamínicos, vacunas y hemoderivados (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b)⁸⁴. Además, establece que para el registro de medicamentos alopáticos con moléculas nuevas (innovadores) el representante de la empresa farmacéutica deberá previamente reunirse con el CMN, a fin de evaluar la favorabilidad del informe técnico; y en caso de que el medicamento sea de fabricación extranjera y no haya sido comercializado en ningún lugar del mundo, se deberán desarrollar estudios clínicos que cuenten con la participación de población mexicana (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b).
- El acuerdo de 2009 que establece los requisitos para la renovación del registro sanitario de medicamentos alopáticos (Secretaría de Salud de México, 2009b).
- La Ley Federal de Derechos, donde se especifica la cuota que se debe pagar por el derecho de riesgo sanitario, por el registro de medicamentos (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2016).
- La NOM 257-SSA1, que especifica que para el registro de medicamentos biotecnológicos innovadores la solicitud deberá ser estudiada previamente por el

⁸²Los trámites relacionados con el registro de medicamentos son: i) registro sanitario de medicamentos alopáticos, vacunas y hemoderivados, de molécula nueva o genéricos, de fabricación nacional o extranjera; ii) registro sanitario de medicamentos biotecnológicos, innovadores o bioequivalentes, de fabricación nacional o extranjera; iii) registro sanitario de medicamentos biológicos, biotecnológicos, alopáticos vacunas o hemoderivados, cuyo ingrediente activo no está registrado en México pero se encuentra autorizado para la venta en la Unión Europea, Suiza, Estados Unidos, Canadá o Australia; iv) registro sanitario de medicamentos herbolarios, homeopáticos o vitamínicos, de fabricación nacional o extranjera (Secretaría de Salud de México, 2016a). En el Anexo 8 se presentan los requisitos para la solicitud de los respectivos registros sanitarios.

⁸³ El acuerdo establece la documentación que puede ser enviada por medio electrónico, así como la que se debe entregar en físico (para medicamentos de fabricación extranjera).

⁸⁴ A diferencia de otros países, en México la regulación distingue entre medicamentos alopáticos, herbolarios y vitamínicos. En el Reglamento de Insumos para la Salud se encuentran sus definiciones (Secretaría de Salud de México, 2005a).

Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos y evaluada por el Comité Moléculas Nuevas (CMN), para determinar si existen elementos técnicos y científicos para demostrar su seguridad, calidad y eficacia. Además, señala que a partir de la opinión del CMN la Secretaría de Salud determinará las pruebas de biocomparabilidad que permitan la autorización de las indicaciones terapéuticas a los medicamentos biotecnológicos biocomparables. La NOM también indica que el CMN será el encargado de evaluar las solicitudes de nuevos medicamentos alopáticos, así como las solicitudes de nuevas indicaciones o cambios en la posología o métodos de administración para medicamentos que ya tienen registro (Cofepris, 2014b).

Específicamente sobre las pruebas de biocomparabilidad, la NOM-177-SSA1 indica las condiciones bajo las cuales se deben realizar, tanto para medicamentos biotecnológicos biocomparables como para medicamentos genéricos⁸⁵ (Cofepris, 2013c).

Otro de los aspectos regulados en relación con el registro de los medicamentos ha sido el de la homologación de los requisitos exigidos para autorizar el registro de medicamentos en México con los de otras agencias sanitarias. Para ello el gobierno ha implementado, principalmente, regulación con objetivos institucionales, que ha conllevado a efectos también en lo económico. A partir del año 2012 se establecieron los requisitos y documentación necesaria para el registro de medicamentos alopáticos, biológicos y biotecnológicos en México, mediante acuerdos de equivalencia⁸⁶, que ya son comercializados en Australia (Secretaría de Salud de México, 2012f; 2012h), Estados Unidos (Secretaría de Salud de

⁸⁵ Especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y que mediante las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus especificaciones farmacopéicas, perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento de referencia (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b).

⁸⁶ En el Anexo 9 se especifica la información y documentación solicitada para el registro de medicamentos alopáticos a través de estos acuerdos de equivalencia; y en el Anexo 10 la información y documentación solicitada para el registro de medicamentos biológicos y biotecnológicos a través de estos acuerdos de equivalencia.

México, 2012b; 2012l), Suiza (Secretaría de Salud de México, 2012c; 2012j), la Comunidad Europea (Secretaría de Salud de México, 2012d; 2012i), o Canadá (Secretaría de Salud de México, 2012e; 2012k).

En síntesis, la regulación de la etapa de registro de medicamentos ha sido fijada con el fin de contribuir a hacer más eficiente y rápido el proceso de registro, así como para facilitar la entrada de medicamentos (innovadores o no) al mercado, con lo que a su vez se favorece la disponibilidad de medicamentos y se fomentan precios más competitivos. En la Tabla 4.10 se presenta el resumen de los principales aspectos regulados en esta etapa del proceso.

Tabla 4.10. Principales aspectos regulados, relacionados con el registro de medicamentos

Aspectos regulados	Objetivo	Tipo de documento	Campo de aplicación
Registro de medicamentos mediante acuerdos de equivalencia	Institucional, Económico	Acuerdo	Industria farmacéutica
Establecimiento de requisitos para registro sanitario de medicamentos y productos biológicos	Institucional, Social	Reglamento Acuerdo	Industria farmacéutica SISFarMex
Renovación de registros de medicamentos alopáticos	Institucional, Social	Acuerdo	Industria farmacéutica

Fuente: Elaboración propia.

4.2.7 Manufactura

Esta etapa está enfocada en el desarrollo de las actividades de manejo de materias primas, reacciones químicas y acondicionamiento final de los medicamentos. La mayor parte de la regulación de la etapa tiene un objetivo social, su propósito es asegurar que las materias primas usadas para la elaboración de medicamentos cumplan con los requisitos de calidad, seguridad y eficacia (Secretaría de Salud de México, 2014a; Cofepris, 2016a).

La normatividad referente a la adquisición (o importación) de materias primas e insumos para la elaboración de medicamentos ha regulado los siguientes aspectos, principalmente con objetivos institucionales y económicos:

- Facilitar y hacer más eficientes los trámites de importación de mercancías, entre ellas los insumos para la fabricación de medicamentos (Secretaría de Salud de México, 2012m).
- Las tarifas arancelarias para el cálculo de los impuestos a pagar por la importación o exportación de productos de la industria química, como los fármacos e insumos de los medicamentos (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2007).
- La penalización para quien enajene, comercie, adquiera o tenga en su poder por cualquier título mercancía extranjera, que no sea para su uso personal, sin la documentación que compruebe su legal estancia en el país (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2017a).
- La documentación que se debe entregar para la importación de fármacos (Secretaría de Economía de México; Secretaría de Salud de México, 2012).
- Los requisitos para la solicitud de permiso sanitario para la importación de materias primas para elaboración de medicamentos (Secretaría de Salud de México, 2016a).

Otro conjunto de documentos normativos ha regulado aspectos propios del proceso y la operación de la manufactura:

- La Ley Federal de Derechos, que especifica la cuota que se debe pagar por la expedición de la licencia sanitaria de establecimientos de insumos para la salud, así como por visitas de verificación sanitaria en el extranjero para certificación de buenas prácticas de fabricación de fármacos, medicamentos y otros insumos para la salud (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2016).
- El acuerdo de 2016, que establece los requisitos para la solicitud de licencia sanitaria para: i) establecimientos como fábricas o laboratorios, dedicados a la producción de materias primas para la elaboración de medicamentos biológicos, ii) fábricas de medicamentos biológicos, y iii) centros de mezcla para preparación de medicamentos

(Secretaría de Salud de México, 2016a). Estos requisitos se presentan de acuerdo con la LGS y su reglamento, donde se determinan los establecimientos que requieren autorización sanitaria (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018c; Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2004b).

- La Ley Federal para el Control de precursores químicos, productos químicos esenciales y máquinas para elaborar cápsulas, tabletas y/o comprimidos, que tiene por objeto controlar la producción, preparación, enajenación, adquisición, importación, exportación, transporte, almacenaje y distribución de precursores químicos, productos químicos esenciales y máquinas para elaborar cápsulas, tabletas y/o comprimidos, a fin de evitar su desvío para la producción ilícita de narcóticos (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2012a).
- La Ley Federal sobre Metrología y Normalización, que especifica que los productos empacados o envasados deben presentar en su empaque, envase, envoltura o etiqueta, la indicación de la cantidad de materia o mercancía que contengan, expresada de acuerdo con el Sistema General de Unidades de Medida y habiendo utilizado los instrumentos adecuados para su medición. Esta regulación tiene además efecto en lo económico, pues las indicaciones de contenido del producto además de servir a los consumidores de referente, permite el diseño de estrategias competitivas entre los productores (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2015b).
- La LGS, que indica las penalidades que aplicarán para quienes adulteren, falsifiquen, contaminen o alteren fármacos, materias primas o aditivos de medicamentos, o sus envases finales, así como a aquellos que fabriquen medicamentos sin los registros, licencias o autorizaciones (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018c).

Adicionalmente, dentro de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, la LGS y el Reglamento de insumos para la salud se determinan algunas condiciones para la producción de medicamentos y se especifica que mediante NOMs se regularán aspectos más puntuales sobre el proceso de fabricación de los medicamentos, así como sobre las condiciones de calidad y sanitarias de las materias primas utilizadas para su producción. Las siguientes son NOMs que regulan dichos aspectos:

- NOM-059-SSA1, que establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los medicamentos tanto alopáticos, como biológicos, biotecnológicos y homeopáticos. Especifica que la fabricación se debe desarrollar siguiendo un Sistema de Gestión de la Calidad que incorpore buenas prácticas de fabricación, de documentación, de almacenamiento y distribución, de laboratorio, así como de gestión del riesgo (Cofepris, 2016b). Esta quizás es una de las regulaciones más importantes en esta etapa, porque además del sistema de fabricación detalla otros aspectos a tener en cuenta en el proceso, entre ellos: productos no conformes, auditorías, devoluciones, personal, transferencia de tecnología, instalaciones y equipo, liberación de producto terminado, y retiro de producto del mercado.
- NOM-164-SSA1, que establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los fármacos o principios activos, que son el principal componente de los medicamentos. La NOM indica que la producción del fármaco, así como para la fabricación de medicamentos, debe llevarse a cabo siguiendo un sistema de gestión de la calidad, y considerando los elementos descritos en la NOM-059-SSA1 (Cofepris, 2016a). Relacionada a esta norma, en la farmacopea también se regula sobre los procedimientos para la producción de fármacos (Secretaría de Salud de México, 2014a).
- NOM-257-SSA1, en la que se establecen las especificaciones generales para el control de la fabricación de medicamentos biotecnológicos, de tal forma que se garantice su calidad (Cofepris, 2014b).
- NOM-248-SSA1, que fija los requisitos mínimos necesarios para el proceso de elaboración de los remedios herbolarios (Cofepris, 2012b).
- NOM-249-SSA1, que establece los requisitos mínimos necesarios para la preparación y dispensación de mezclas estériles: nutricionales y medicamentosas, por prescripción médica para utilizar o administrar mezclas de calidad a los pacientes, así como los requisitos mínimos necesarios que deben cumplir todos los establecimientos dedicados a su preparación y dispensación (Cofepris, 2011a).

Además, en otros documentos normativos, no específicos para la industria farmacéutica, también se regulan aspectos que aplican para la manufactura de medicamentos; la mayoría de ellos con un objetivo social, la protección del medio ambiente:

- Las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos (Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales, 2006), así como las instrucciones y uso de envases y embalajes para el transporte seguro de las sustancias y materiales peligrosos (Secretaría de Comunicaciones y Transportes de México, 2010).
- Las condiciones de seguridad e higiene para el manejo, transporte y almacenamiento de sustancias químicas peligrosas, para prevenir y proteger la salud de los trabajadores (Secretaría de Trabajo de México, 1999).
- La clasificación de los residuos peligrosos biológico-infecciosos, así como las especificaciones para su manejo (Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales de México, 2003).
- Los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales a los sistemas de alcantarillado urbano o municipal (Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales, 1998).

Como se mencionó, la regulación de esta etapa ha sido mayormente de tipo social; en la Tabla 4.11 se presentan los principales aspectos.

Tabla 4.11. Principales aspectos regulados, relacionados con la etapa de manufactura

Aspectos regulados	Objetivo	Tipo de documento	Campo de aplicación
Requisitos mínimos para el proceso de fabricación de medicamentos y fármacos	Social	NOM	Industria Farmacéutica
Buenas prácticas para la fabricación de medicamentos	Social	Farmacopea	Industria Farmacéutica
Requisitos para trámite de permiso y licencia sanitarios	Institucional	Acuerdo	SISFarMex

Aspectos regulados	Objetivo	Tipo de documento	Campo de aplicación
Clasificación de mercancías y productos químicos que requieren permisos de importación o aviso sanitario	Institucional	Acuerdo	SISFarMex
Trámites de importación de materias primas para producción de medicamentos y penalidades por incumplimiento	Institucional	Acuerdo Código	SISFarMex Población en general
Penas por adulteración, falsificación, contaminación o alteración de fármacos, materias primas o aditivos de medicamentos	Social	Ley	Población en general

Fuente: Elaboración propia.

4.2.8 Comercialización

Esta etapa del proceso se centra en el manejo de los medicamentos para ser comercializados: distribución, abastecimiento, almacenamiento, canales de venta y publicidad. Como se ha mostrado en las anteriores etapas del proceso de producción de medicamentos, la regulación se ha enfocado principalmente en garantizar que los medicamentos que lleguen al mercado cumplan con la calidad, seguridad y eficacia requerida. Ha sido en esas etapas donde se han fijado la mayor cantidad de requisitos y condiciones para que el objetivo sea logrado.

La comercialización en México está regulada, a nivel general, a partir del Código de comercio (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2018b), así como por el la Ley Aduanera (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2013), el Código Fiscal de la Federación (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2017a), el Código Penal Federal (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2018a), la Ley Federal de Competencia Económica (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2017b), la Ley de Protección al Consumidor (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2012b), y la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público⁸⁷ (Congreso de los Estados

⁸⁷ Esta ley aplica para las instituciones públicas que mediante licitación pública pretender adquirir medicamentos. La Ley establece prioridades en la adquisición de medicamentos por parte del gobierno, de

Unidos Mexicanos, 2014). Sin embargo, existen documentos normativos más específicos, relacionados con la venta de medicamentos. Dicha regulación ha normado aspectos concernientes a:

- Identificación genérica y distintiva de los medicamentos, así como las condiciones para su venta y suministro al público⁸⁸ (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018c; Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b). Además de especificaciones para la comercialización de medicamentos que contienen Oseltamivir y Zanamivir (Secretaría de Salud de México, 2009a) y antibióticos (Secretaría de Salud de México, 2010b); así como la prohibición de la venta de medicamentos que contengan pseudoefedrina y efedrina (Consejo de Salubridad General, 2008).
- Trámite de certificados de libre venta de insumos para la salud, entre los que se incluyen los medicamentos (Secretaría de Salud de México, 2004b; Secretaría de Salud de México, 2004a).
- Uso de recetarios especiales con códigos de barra, para medicamentos que sólo pueden adquirirse con receta o permiso especial (Secretaría de Salud de México, 2015).
- Inclusión de medicamentos al Compendio Nacional de Insumos para la Salud (anteriormente llamado Cuadro básico y catálogo de medicamentos del sector salud)⁸⁹. La regulación al respecto ha estado enfocada en determinar las pruebas que

modo que las compras deben buscarse primero en farmacéuticas nacionales, luego en las de países con los que México tiene tratados de libre comercio, y luego en otras farmacéuticas internacionales, solo cuando en los dos primeros casos no se encuentra proveedor (Jiménez, 2018).

⁸⁸ De acuerdo con la LGS (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018c), por las condiciones para su venta y suministro al público los medicamentos se clasifican en seis grupos: i) aquellos que solo pueden venderse con receta o permiso especial; ii) aquellos que requieren receta médica, la cual debe ser retenida por la farmacia que la surta y registrada en libros de control; iii) aquellos que requieren receta médica y que se podrán surtir hasta tres veces, para los cuales la receta debe sellarse y registrarse cada vez en los libros de control; iv) aquellos que requieren receta médica, pero que pueden resurtirse tantas veces como lo indique el médico que prescriba; v) aquellos que no requieren receta y están autorizados para su venta exclusivamente en farmacias; y vi) aquellos que no requieren receta y que pueden expendirse en otros establecimientos que no sean farmacias.

⁸⁹ El cuadro básico y catálogo de medicamentos del sector salud es un documento en el que se agrupan, caracterizan y codifican todos los medicamentos (seguros, de eficacia terapéutica y eficaces), entre otros

se deben hacer a los medicamentos que se pretenden adicionar al cuadro básico, que principalmente se enfocan en el costo/beneficio del medicamento (Consejo de Salubridad General, 2011b; Secretaría de Salud de México, 2019b).

- Reglas para una relación transparente y ética entre fabricantes o distribuidores de medicamentos y prestadores de servicios de atención médica (Secretaría de Salud de México, 2008).
- Trámites y formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Cofepris, para la solicitud de permisos, licencias y avisos sanitarios ⁹⁰ (Secretaría de Salud de México, 2016a).
- Penalización para quienes adulteren, falsifiquen, contaminen, alteren medicamentos, su envase o empaque, etiquetado, sus leyendas o la información que contenga (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018c).
- Condiciones para la venta de productos biológicos (Secretaría de Salud de México, 2014b).
- Distribución, comercialización y fijación de precios de venta máximo y precios de referencia para la venta al sector público (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018c). Particularmente para la venta al sector privado, la Secretaría de Economía cuenta con un esquema de precio de venta máximo autorregulado (MRP) para productos patentados, que tiene en cuenta precios de referencia internacionales⁹¹ (Profeco, 2006); también para el mercado privado, para los medicamentos genéricos y de marca comercial sin patente no existe regulación de precios (Molina, González, & Carbajal, 2008).

insumos, empleados por las instituciones públicas del Sistema Nacional de Salud para otorgar servicios de salud a la población (Consejo de Salubridad General, 2011a).

⁹⁰ Las solicitudes se refieren a los siguientes trámites: i) permiso sanitario para la importación de medicamentos, ii) licencia sanitaria para almacenes de depósito y distribución de medicamentos, y farmacias, iii) aviso de funcionamiento y de responsable sanitario del establecimiento de insumos para la salud, entre ellos distribuidores y comercializadores de medicamentos (Secretaría de Salud de México, 2016a).

⁹¹ El precio de referencia internacional es el promedio del precio ex-fábrica de los seis países con mayor participación en el mercado. Este precio se fija para la introducción del producto y posteriormente se actualiza según el movimiento internacional de los precios (Secretaría de Salud de México, 2005a).

El objetivo de la regulación arriba mencionada sigue siendo la protección de los consumidores, sin embargo, tienen además un efecto en lo económico, pues promueven la competencia entre las empresas farmacéuticas.

Respecto a la distribución y almacenamiento de los medicamentos, en las NOMs de buenas prácticas de fabricación de medicamentos y fármacos se señala que para la liberación de producto terminado se debe contar con la autorización del responsable sanitario interno y, además, que la empresa debe contar con procedimientos de: i) liberación, ii) acondicionamiento, iii) almacenamiento, iv) distribución, y v) transporte del producto, así como de destino final de residuos, entre otros.

En las NOM 059-SSA1 y 164-SSA1 también se especifican las condiciones para el retiro de productos del mercado, de manera oportuna y efectiva en el caso de alertas sanitarias, que debe ser informado a la Cofepris (Cofepris, 2016a; 2016b). Así, estas Normas se enfocan en garantizar la calidad de los medicamentos que llegan al mercado.

En lo que respecta a las exportaciones de medicamentos, la regulación se enfoca principalmente en la fijación de requisitos y condiciones, así como en el establecimiento de trámites; por ejemplo, la realización de ciertos trámites a través de la Ventanilla Digital Mexicana de Comercio Exterior (Secretaría de Salud de México, 2005b; 2012m); las tarifas arancelarias para el cálculo de los impuestos a pagar por la exportación de productos farmacéuticos (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2007); y la determinación de las mercancías cuya exportación está sujeta a regulación sanitaria (Secretaría de Economía de México; Secretaría de Salud de México, 2007; 2015; 2018).

Adicionalmente, desde el punto de vista económico, mediante algunos tratados internacionales México ha acordado la eliminación arancelaria para diferentes mercancías, entre los que se encuentran los medicamentos, por ejemplo, en la Alianza del Pacífico (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2016a), y el Tratado de Libre Comercio de América del Norte (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 1993).

En relación con la publicidad, etiqueta e información comercial de los medicamentos, los siguientes aspectos han sido regulados:

- Información que debe contener el etiquetado de medicamentos⁹², así como la información de su instructivo (Cofepris, 2012f; Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2004b; Secretaría de Salud de México, 2014a; 2014c).
- Leyendas precautorias o de orientación que deben incluirse en la publicidad (Secretaría de Economía de México, 2004), así como la publicidad relativa a medicamentos cuya venta requiere receta médica, o de acuerdo al receptor de la publicidad (Secretaría de Salud de México, 2010a).
- Cuota que se debe pagar por permiso sanitario en materia de publicidad de medicamentos, de acuerdo con el tipo de mensaje (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2016).
- Tiempo de respuesta por parte de la Secretaría de Salud para resolver las solicitudes de permiso de publicidad, con la última reforma pasó de 20 a 10 días hábiles (Secretaría de Salud de México, 2004a).
- Transmisión de propagandas comerciales de medicamentos (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2012c; 2017d).
- El tipo de información y contenido que se autoriza para la publicidad de medicamentos, distinguiendo si va dirigida a profesionales de salud o a la población en general⁹³ (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018c).

Propiamente en la etapa de comercialización, la regulación ha estado enfocada en los aspectos que se resumen en la Tabla 4.12.

⁹² El etiquetado de medicamentos debe llegar la siguiente información: denominación, forma farmacéutica, concentración del fármaco, consideraciones de uso, fórmula, dosis o posología, vía de administración, datos de conservación y almacenaje, leyendas de advertencia o precautorias, expresión de la clave alfanumérica del registro sanitario, número de lote, fecha de caducidad, fecha de fabricación, datos del fabricante, comercializador y titular del registro sanitario, contenido y precio máximo al público (Cofepris, 2012f).

⁹³ De acuerdo con la Ley General de Salud, la publicidad dirigida a la población en general sólo se efectuará sobre medicamentos de libre venta y remedios herbolarios (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018c).

Tabla 4.12. Principales aspectos regulados, relacionados con la etapa de comercialización

Aspectos regulados	Objetivo	Tipo de documento	Campo de aplicación
Información en el etiquetado de medicamentos	Social	NOM Acuerdo	Industria Farmacéutica SISFarMex
Sistemas de liberación, acondicionamiento, almacenamiento, distribución y transporte de medicamentos	Social	NOM	Industria Farmacéutica
Condiciones de venta y suministro de medicamentos al público	Social	Acuerdo Ley	Industria Farmacéutica Población en general
Exportación de medicamentos	Institucional Económico	Acuerdo	SISFarMex
Certificados de libre venta de insumos para la salud	Social	Acuerdo	SISFarMex
Solicitud de permisos, licencias y avisos sanitarios	Social Institucional	Acuerdo	SISFarMex
Identificación genérica y distintiva de los medicamentos; Mecanismos de fijación de precios	Social Económico	Ley	Población en general

Fuente: Elaboración propia.

Adicionalmente, la industria cuenta con una serie de códigos, emitidos por el Consejo de Ética y Transparencia (Cetifarma), de la Cámara de la Industria Farmacéutica (Canifarma). Estos códigos no son regulativos en sí mismos, pero han sido apropiados de manera voluntaria por las empresas, y orientan su accionar en cuanto a: i) ética y transparencia, ii) buenas prácticas de promoción, iii) buenas prácticas de interacción con organizaciones de pacientes, y iv) buenas prácticas de comercialización y publicidad (Cetifarma, 2019).

4.2.9 Farmacovigilancia

La regulación durante esta etapa del proceso está enfocada en minimizar los riesgos y efectos adversos que puedan tener los medicamentos; para esto es necesario realizar los estudios clínicos de fase IV e informar sobre sus hallazgos. Esto se ha llevado a la práctica a través de diferentes documentos normativos y medidas, sin embargo, el principal ha sido la NOM-220-SSA1 (Cofepris, 2017a; Cofepris, 2017b).

La NOM establece los lineamientos para la instalación y operación de la Farmacovigilancia en México. Especifica las obligaciones de las unidades o departamentos de farmacovigilancia dentro de las compañías farmacéuticas; esta regulación tiene fines principalmente sociales, la protección del consumidor, sea este participante de un estudio clínico o un paciente. Dentro de las obligaciones destacan, además de contar con un responsable sanitario:

- Elaborar y cumplir con un manual que contenga los procedimientos normalizados de operación (PNO), así como llevar registro y notificar los reportes de casos de sospechas, reacciones o eventos adversos de los medicamentos.
- Conservar la información relacionada con las actividades de Farmacovigilancia por un periodo mínimo de 6 años contados a partir de su elaboración.
- Realizar auditorías internas y permitir la realización de supervisiones por parte de la Comisión de Operación Sanitaria de la Cofepris y enviar los reportes periódicos de seguridad y los planes de manejo de riesgos.
- Actualizar la información para prescribir cada vez que existan cambios en la indicación terapéutica, reacciones adversas, interacciones, precauciones y contraindicaciones y cualquier otra sección que afecte el perfil de seguridad de los medicamentos y vacunas; e informar de dichos cambios a la Cofepris.
- Dar a conocer sobre la cancelación, suspensión, discontinuación y/o reanudación (incluyendo las razones de este) de todos los estudios clínicos patrocinados y que cuenten con al menos un centro de investigación en México.

Resumiendo, en la Tabla 4.13 se presentan los principales aspectos normados sobre la farmacovigilancia de los medicamentos.

Tabla 4.13. Principales aspectos regulados, relacionados con la etapa de farmacovigilancia

Aspectos regulados	Objetivo	Tipo de documento	Campo de aplicación
Manual de procedimientos Normalizados de operación	Social	NOM	SISFarMex
Reportes de casos de sospechas, reacciones o eventos adversos de los medicamentos			
Auditorías internas y supervisiones			
Información para prescripción de medicamentos			

Fuente: Elaboración propia.

Adicionalmente, existen una serie de guías derivadas de la NOM-220-SSA1, que, aunque no tienen la característica de ser de cumplimiento obligatorio (regulativas), sí orientan las acciones que se deben llevar a cabo en materia de farmacovigilancia, en cuanto a: i) la elaboración de Planes de Manejo de Riesgos, ii) la elaboración del Reporte Periódico de Seguridad; iii) la notificación de cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos, iv) investigación clínica, y v) lineamientos para la solicitud del Informe de Farmacovigilancia, entre otros.

4.3 Otros aspectos generales regulados en la industria

La regulación presentada en el apartado 4.2 corresponde a aquella que afecta directamente a las empresas farmacéuticas; sin embargo, existe un conjunto de documentos normativos con objetivo institucional mediante los cuales se definen atribuciones, facultades, responsabilidades y obligaciones de algunos actores (entidades y dependencias públicas) del SISFarMex. Por los procedimientos, trámites y requisitos que fijan estos otros actores, las

empresas farmacéuticas resultan afectadas posteriormente. Dentro de esa regulación destacan los siguientes documentos normativos:

- La Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, que establece que toda persona tiene derecho a la protección de la salud, y que la Ley definirá las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2017c).
- Reglamento Interior del Comité de Moléculas Nuevas, que establece las funciones del comité, para la emisión del dictamen sobre medicamentos alopáticos de molécula nueva, así como las funciones del Subcomité de evaluación de productos biotecnológicos (Cofepris, 2012a).
- Reglamento de Insumos para la salud, que indica los tipos de permiso sanitario que puede otorgar la Secretaría de Salud (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b).
- Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, donde se señala que la Cofepris tiene la facultad de expedir, prorrogar o revocar la autorización de proyectos de investigación o protocolos de investigación clínica; así como de expedir y prorrogar los registros sanitarios (Secretaría de Salud de México, 2010a; Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2004a; Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2011).
- Ley General de Salud, que establece que la Secretaría de Salud es la encargada del control sanitario de los productos y materias primas para la elaboración de medicamentos (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018c).
- Acuerdo de la Secretaría de Salud, de 2010, donde se establecen las condiciones que se deben cumplir para que la Cofepris emita acuerdos de equivalencia entre requisitos, pruebas, procedimientos de evaluación y demás requerimientos solicitados por autoridades sanitarias extranjeras y los solicitados por la autoridad mexicana, en cuanto a la venta, distribución y uso de los insumos para la salud (Secretaría de Salud de México, 2010c; 2019a).

- Acuerdo por el que se crea la Comisión Coordinadora para la Negociación de Precios de Medicamentos y otros Insumos para la Salud; para medicamentos con patente vigente y que sean objeto del procedimiento de adjudicación directa (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2008; 2012a; Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2012b).
- Acuerdo por el que se establece que las instituciones públicas del Sistema Nacional de Salud sólo deberán utilizar los insumos establecidos en el cuadro básico (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2002) y deberán comprar medicamentos genéricos intercambiables (Secretaría de Salud de México, 2002a).
- Acuerdo por el que se establece el Comité de Mejora Regulatoria Interna en la Secretaría de Salud (Secretaría de Salud de México, 2011).

Adicionalmente, se deben tener en cuenta otros instrumentos públicos de planeación como los planes nacionales y sectoriales de desarrollo que, aunque no regulan aspectos específicos, sí fijan metas y objetivos de largo y mediano plazo, que puede, o podrían, condicionar el desempeño de las empresas farmacéuticas, mediante incentivos o barreras. A continuación, en la Tabla 4.14 se resumen los aspectos que podrían ser regulados para la industria farmacéutica, a partir de las directrices propuestas en los instrumentos de planeación.

Tabla 4.14. Posibles efectos regulatorios identificados en instrumentos de política pública

Instrumento	Diretrizes	Posible efecto regulatorio en la industria
Plan Nacional de Desarrollo (2019-2024)	Suministro de medicamentos gratuitos a todos los mexicanos afiliados al Instituto Nacional de Salud para el Bienestar	i) Cambios en la regulación para la compra de medicamentos por parte de las instituciones públicas. De hecho, se están haciendo modificaciones a las condiciones para hacer licitaciones públicas para la compra de medicamentos, permitiendo que se presenten cualquier oferente, aunque los productos no sean de fabricación en el país o en los países con los que México tiene acuerdos comerciales. ii) Incremento en la demanda de medicamentos, que en su mayoría serían medicamentos genéricos.

Instrumento	Directrices	Posible efecto regulatorio en la industria
Programa Sectorial de Salud (2019-2024)	Objetivo: Fortalecimiento de la industria farmacéutica nacional e impulso a la investigación.	i) Se fijarán incentivos para que farmacéuticas nacionales participen en las actividades de investigación ii) Se fomentará la investigación y producción de sustancias de inmunoterapia, a través de alianzas con las farmacéuticas.
	Estrategia: Producción, precios y abasto oportuno de medicamentos.	i) Cambios en la regulación de compras públicas consolidadas, basadas en subastas en reversa, para reducción de costos. ii) Unificación de los cuadros de medicamentos de las ISP, mejoramiento de los criterios de evaluación.
	Estrategia: Fortalecimiento de los Comités Hospitalarios de Bioética, Comités de Ética en Investigación y Comisiones Estatales de Bioética	Se pueden mejorar los tiempos para la aprobación de protocolos de investigación por parte de los comités de ética e investigación.
Programa Especial de Ciencia, Tecnología e Innovación (2014-2018) ⁹⁴	Objetivo: Contribuir a la generación, transferencia y aprovechamiento del conocimiento vinculando a las IES y los centros de investigación con empresas	La regulación podría fomentar la articulación entre las empresas farmacéuticas y las IES y centros de investigación, para el desarrollo de medicamentos innovadores.
	Tema prioritario: Enfermedades emergentes y de importancia nacional	Mediante instrumentos regulatorio el Estado podría fomentar el desarrollo de nuevos medicamentos, para atender enfermedades de este tipo, por ejemplo, biofármacos, que tengan en consideración las características de la población mexicana.

Fuente: Elaboración propia, a partir de Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos (2014f; 2019) y Secretaría de Salud de México (2020c)

⁹⁴ A la fecha del desarrollo de la investigación no se había emitido el Plan de CTI para el nuevo periodo de gobierno, por eso se analiza la última versión disponible.

4.4 Conclusiones del capítulo

En este capítulo se presentó la regulación que se encuentra vigente para la industria farmacéutica mexicana. Como lo indica la Cofepris (2013d), y como se mostró en las diferentes etapas del proceso de producción de medicamentos, la regulación de la industria ha evolucionado (desde 1920 cuando se otorgó el registro del primer medicamento) con el propósito de garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos que se comercializan en el mercado mexicano, por lo que se considera que cumple con los objetivos que plantean Olaya y otros (2006).

Para el cumplimiento de los objetivos mencionados previamente, los principales cambios que se han dado han sido: i) creación de la Cofepris; ii) reforma a la LGS para implementar los requisitos de bioequivalencia y biodisponibilidad, y vigencia de 5 años de los registros sanitarios; iii) implementación del programa de renovación de registros indeterminados; iv) modificaciones a la regulación para eliminar barreras a la entrada del mercado; v) acciones de eficiencia administrativa, que permiten una entrada más rápida de medicamentos innovadores y que promueven la investigación clínica en el país; vi) estrategia para una rápida liberación de medicamentos genéricos, sin violar los derechos de propiedad intelectual.

De acuerdo con la Secretaría de Salud (2005a), en México, para que un medicamento pueda ser comercializado debe cumplir las siguientes características:

- Que las materias primas cumplan con las condiciones de calidad y que sean fabricadas bajo buenas prácticas de manufactura., especialmente el principio activo.
- Que la fabricación de los medicamentos se haga en instalaciones adecuadas y debidamente autorizadas, y que el procedimiento esté validado.
- Que el medicamento cumpla con las especificaciones de calidad farmacéutica, demuestre su estabilidad de acuerdo con sus condiciones de uso, tenga eficacia comprobada para la enfermedad o padecimiento indicado, que demuestre ser seguro,

y que mantenga las mismas condiciones de calidad farmacéutica, eficacia y seguridad después de su comercialización.

Por otra parte, de acuerdo con las etapas del proceso de producción, la mayoría de la regulación está dirigida a las etapas donde hay interacción con seres humanos. Las etapas de I+D y preformulación no están tan reguladas como las demás, la mayoría de las actividades son de investigación básica y no se basan en pruebas ni en animales ni en humanos. En la etapa de desarrollo clínico sí se ejerce mayor regulación, principalmente asociada al trato y condiciones de uso de los animales de laboratorio.

Una de las etapas más reguladas es la de ensayos clínicos, durante esta etapa se prueba en seres humanos los potenciales medicamentos. La regulación allí se encarga de garantizar las condiciones para el desarrollo de investigaciones clínicas, de tal forma que no se afecte la salud de los participantes en los ensayos y que estos últimos se ejecuten de tal forma que puedan demostrar la seguridad, calidad y eficacia del medicamento.

La etapa de formulación y evaluación está regulada en cuanto a la demostración de la estabilidad de los medicamentos (su vida útil y condiciones de caducidad). Por su parte, en la etapa de registro se verifica el cumplimiento de la regulación de las etapas previas y la titularidad o los derechos para la explotación de la propiedad intelectual sobre la molécula del medicamento que se pretende comercializar. En esta etapa también se regula sobre las condiciones para validar pruebas y estudios realizados en el extranjero, así como sobre las condiciones para demostrar que un medicamento, alopático o biotecnológico, es intercambiable (genérico o biocomparable).

Las etapas posteriores, manufactura y comercialización también tiene una alta regulación, como medida para garantizar que el medicamento se produzca y se comercialice bajo las mismas condiciones en que fue autorizado el registro. Así, se regula el proceso de producción, acondicionamiento, almacenamiento, distribución, publicidad y comercialización. Finalmente, en la etapa de farmacovigilancia la regulación se enfoca en

garantizar que se continúe con los estudios y se informe sobre los posibles riesgos de los medicamentos, una vez se encuentran en el mercado.

De manera general, la mayor parte de la regulación de la industria farmacéutica tiene un objetivo social, está enfocada en proteger la salud de los potenciales consumidores de los medicamentos; otro grupo importante de documentos normativos tiene un objetivo institucional, enfocado en garantizar derechos sobre la propiedad intelectual, así como derechos de responsabilidad. Un grupo más pequeño de documentos tiene objetivos económicos, aunque en la mayoría de las veces, la regulación siempre genera un efecto económico en las empresas, ya sea porque fije barreras para entrar al mercado, condicione la competencia o favorezca la innovación.

5. SILANES Y SU NUEVO MEDICAMENTO PARA LA DIABETES

A pesar de que en el mundo existe una gran línea de productos para atender la diabetes, ésta no se ha logrado controlar por completo, pues las complicaciones que derivan de la diabetes en algunos casos llegan a ser fatales. Ello plantea el reto de seguir innovando en diferentes aspectos y estrategias, para atender la diabetes y sus complicaciones, como se señaló en el capítulo 3. Entre esas medidas, se incluyen los tratamientos farmacológicos (a base de medicamentos), que, aunque no representan una solución radical, permiten hacer un mejor seguimiento, de manera más rápida y sencilla, en comparación con otros métodos como el cambio de hábitos de alimentación o actividad física.

Laboratorios Silanes es una compañía farmacéutica mexicana comprometida con la población mexicana, y también a nivel mundial, que desde sus orígenes se ha encargado de investigar y desarrollar innovaciones para atender la diabetes (Laboratorios Silanes, 2019a). Particularmente, a partir del año 2004 ha venido trabajando en el desarrollo de una nueva entidad molecular⁹⁵, denominada DMMET, un glicinato de metformina, que funciona como antidiabético, al reducir la concentración de glucosa en la sangre.

El objetivo de este capítulo es exponer una reseña del Laboratorio Silanes y del proyecto del DMMET, que, de acuerdo con los objetivos de la investigación, y como se mencionó en el capítulo 2, corresponden al estudio de caso seleccionado para el análisis de los efectos de la regulación en la innovación de la industria farmacéutica. Así, este capítulo sirve de base para más adelante, en el capítulo 6, explicar y analizar cómo la regulación afectó el desarrollo del medicamento, y de manera agregada contribuir a responder la pregunta orientadora de la investigación.

⁹⁵ De acuerdo con la Cofepris, se clasifican como moléculas nuevas aquellas que: i) no tienen registro a nivel mundial y se pretenden registrar en México (nueva entidad molecular); ii) aun existiendo en otros países, con experiencia clínica limitada o información controvertida, no tienen registro en México y pretenden registrarse en el país; iii) existen en el mercado, pero pretenden comercializarse con otra indicación terapéutica; y iv) que pretende hacer una combinación que no exista en el mercado nacional de dos o más fármacos (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b).

Además de esta introducción, el capítulo se compone de dos apartados y sus conclusiones. En el primer apartado se presenta, de manera breve, la historia del Laboratorio Silanes, se exponen sus principales características y actividades de I+D, así como sus resultados de innovación. En el segundo apartado se hace la caracterización del proceso de desarrollo del DMMET, de acuerdo con las etapas descritas en el capítulo 3 y la estructura organizacional de la farmacéutica. Cabe mencionar que la mayor parte de la información referida aquí proviene de las entrevistas realizadas a los diferentes gerentes de la empresa, que participaron en el desarrollo del medicamento, así como a información publicada en la página institucional de la farmacéutica. Ello implica que algunos detalles sobre la empresa y el desarrollo del medicamento no se puedan presentar o se encuentren disponibles por razones de confidencialidad.

5.1 Laboratorios Silanes

Antonio López de Silanes Pérez el 4 de noviembre de 1943 fundó la compañía farmacéutica de capital mexicano, bajo la razón social de Laboratorios Silanes S.A. de C.V. (en adelante Silanes). Silanes surgió como laboratorio de prescripción médica ante la necesidad de atender la salud de los mexicanos, en el contexto además era reciente la creación del Instituto Mexicano de Seguridad Social (IMSS) y la entrada en vigor de la Ley de Propiedad Industrial. En sus orígenes, se dedicó a la fabricación y venta de vitamínicos y productos para el dolor (Laboratorios Silanes, 2019a); posteriormente, a partir de 1957 inició la línea de medicamentos antidiabéticos, que hoy en día es la principal línea de productos. En la línea de diabéticos tienen alrededor de cinco productos, entre ellos metformina, clorhidrato de metformina y metformina con glimepirida.

En 1984 Silanes inició la construcción de nuevas instalaciones, también en la Ciudad de México, con una fuerte inversión en infraestructura, maquinaria y tecnología, con lo que se le reconoció como una empresa moderna, funcional y eficiente. A partir de entonces se posicionó como una empresa innovadora, específicamente desde 1995 con la consolidación

de las áreas de diagnóstico y el laboratorio de biología molecular, así como con el uso de la biotecnología y la medicina genómica (Feria, 2009).

En el año 2005 se inauguró la planta de Toluca, con el propósito de atender desde allí las actividades para productos de síntesis química, y recientemente también las de productos biológicos (Laboratorios Silanes, 2019a). La implementación de la planta representó la triplicación de la capacidad instalada de producción de orales, inyectables y líquidos (Feria, 2009). Esta planta productiva cuenta además con una planta piloto, que cumple con las buenas prácticas para la elaboración de medicamentos (según la NOM-059) como si fuese una planta productiva, pero de menor tamaño; esto garantiza que desde el diseño del medicamento se cumpla con la calidad esperada para el producto, además permite un proceso de escalamiento menos complejo y más rápido (Gerente de desarrollo farmacéutico, comunicación personal, 03 de abril de 2019).

A continuación se presenta en el apartado 5.1.1 las características generales de la empresa, y en el 5.1.2 lo referente a las actividades de I+D que llevan a cabo, así como los resultados obtenidos en términos de invenciones, reconocimientos e innovación.

5.1.1 Características generales

De acuerdo con su actividad económica, Silanes se clasifica como empresa productora de preparaciones farmacéuticas (actividad 325412 del SCIAN), y según el número de empleados (más de 850) se considera como de gran tamaño (Forbes, 2014). Hoy en día la empresa se compone de cinco unidades de negocio: Farmacéuticos, Biotecnológicos, Nutracéuticos, Farmoquímicos y Diagnósticos (Laboratorios Silanes, 2019a). Como se señaló en el capítulo 3, de acuerdo con la Secretaría de Economía y ProMéxico, Silanes es una de las principales empresas farmacéuticas domésticas (2018).

Silanes cuenta con un portafolio de alrededor de 100 productos, que se agrupan en las siguientes áreas terapéuticas: diabetes, cardiovasculares, analgesia y dolor, gastroenterología, sistema nervioso central, ginecología, antivenenos y vitamínicos. Específicamente, en la línea de antivenenos, estos son producidos en alianza con el Instituto Bioclón Silanes⁹⁶. Adicionalmente, Silanes también tiene una línea de medicamentos genéricos, entre ellos captopril, carbamazepina, clonixinato de lisina y enalapril (Laboratorios Silanes, 2019a).

En cuanto a la línea de negocio de biotecnológicos, desarrollan productos para el tratamiento de enfermedades oculares, inflamatorias, neurodegenerativas, trastornos autoinmunes, enfermedades infecciosas y diabetes. Por su parte, los productos de diagnóstico son sistemas apropiados para programas de atención primaria a la salud, seguimiento de la mujer embarazada y para clínicas de primer nivel (Laboratorios Silanes, 2019b).

En el mercado mexicano la empresa utiliza diferentes canales para llevar a farmacias y puntos de venta sus productos. Así mismo, vende directamente al gobierno mexicano aquellos medicamentos que tiene incluidos en el Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos del Consejo de Salubridad Nacional; entre estos destaca el medicamento para la tuberculosis, Dotbal, que es altamente regulado por el impacto que podría tener una epidemia de tuberculosis (Gerente médico-marketing, comunicación personal, 28 de marzo de 2019).

Silanes tiene presencia en otros países, aparte de México. En el mercado centroamericano tiene fuerza de ventas propia, en Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua y República Dominicana; en Sudamérica tiene presencia a través de alianzas comerciales, en Colombia con Procaps, y en Brasil con Ache y Sanofi-Aventis. Particularmente en la comercialización de antivenenos tiene ventas en Estados Unidos, África, Centroamérica (a excepción de Cuba, Haití y Belice) y Sudamérica (a excepción de Brasil, Argentina, Guyana, Suriname y Guyana Francesa) (Laboratorios Silanes, 2019c).

⁹⁶ El Instituto Bioclón Silanes es un Instituto de Investigación y Desarrollo en biotecnológicos, creado en 1990 de la fusión de varias empresas especializadas en biología y farmacia. Es filial de Laboratorios Silanes (Laboratorios Silanes, 2019a).

De acuerdo con la Gerente de asuntos regulatorios de Silanes, regularmente, la compañía introduce los medicamentos innovadores primero en México, y posteriormente los lleva al mercado de Centroamérica y Sudamérica, y dependiendo del medicamento lo introducen finalmente en Europa, a través de su filial en España (comunicación personal, 28 de marzo de 2019). Desde el año 2008 Silanes constituyó en Madrid (España) la filial Laboratorio Silanes IDF S.L., con el propósito de investigar desarrollar y registrar medicamentos para su venta a nivel mundial, lo que implica que sus productos sean validados por parte de los organismos sanitarios internacionales, como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMS), que hace parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés).

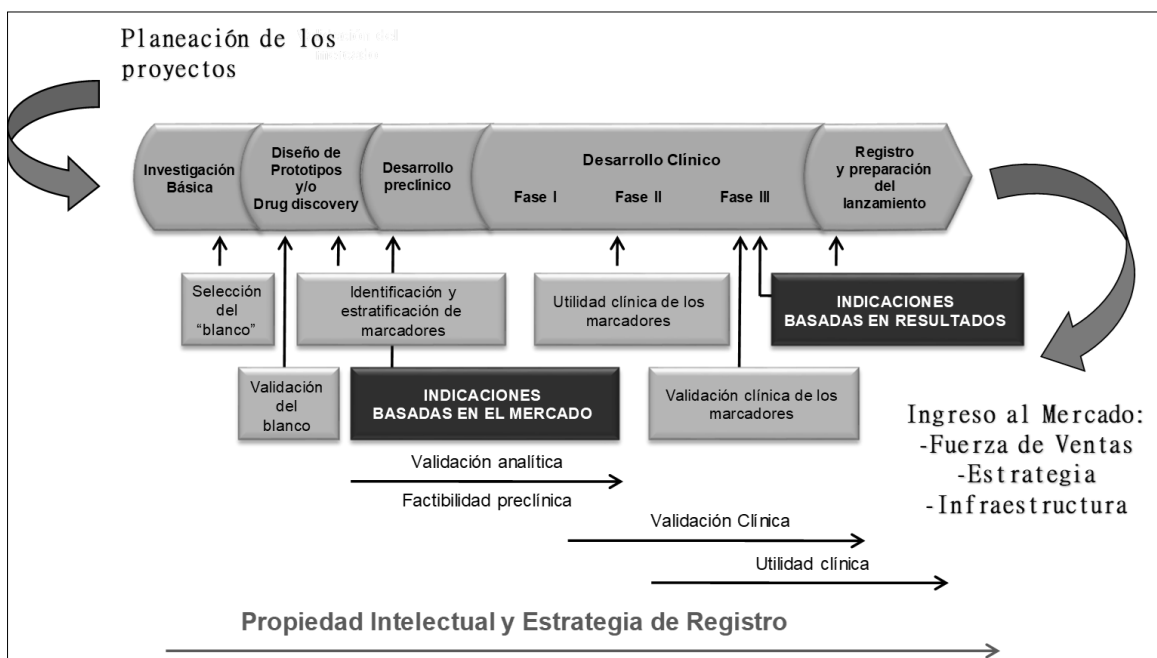
Para la comercialización de sus productos en mercados internacionales, Silanes cuenta con diferentes certificaciones, entre ellas están la de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMS (registros 69119 y 69120); la de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil - ANVISA (registro 1057303770014) y la del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA (2011M-0012774) (Laboratorios Silanes, 2019a).

5.1.2 Actividades y resultados de innovación

Laboratorios Silanes es reconocido por Conacyt como una empresa que lleva a cabo actividades ciencia, tecnología e innovación (CTI) en México, por ello pertenece al padrón del Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas (Reniecyt). Cuenta con un área de I+D, con alrededor de 75 personas, dedicada a la investigación analítica, preclínica y clínica para el desarrollo de productos innovadores; anualmente, se invierte el 10% de las ventas de Silanes en actividades de I+D. Además, es el área encargada de completar y garantizar el cumplimiento de todos los requerimientos en el aspecto clínico, para la solicitud de los registros sanitarios ante Cofepris (Laboratorios Silanes, 2019a; 2019b).

En la Gráfica 5.1 se presenta el modelo de desarrollo de nuevos productos de Silanes, tanto medicamentos como dispositivos. En el caso de nuevos medicamentos, el proceso inicia con las actividades de investigación básica, donde se selecciona el “blanco” o la enfermedad a tratar, posteriormente se hace el descubrimiento del fármaco que consiste en la síntesis de molécula y su validación; subsiguientemente se hacen los estudios pre-clínicos y clínicos, donde se valida tanto en términos analíticos como clínicos la nueva molécula, además se evalúa la utilidad clínica. Finalmente, se hace el proceso de registro y preparación del lanzamiento del medicamento.

Gráfica 5.1. Modelo de desarrollo de nuevos productos



Fuente: Laboratorios Silanes (2017a).

Cabe señalar que a lo largo de todo el proceso se van desarrollando de manera paralela las actividades de protección de la propiedad intelectual (Laboratorios Silanes, 2017a) y definición de los mercados en que se quiere comercializar el producto; dependiendo de los

mercados se toman algunas decisiones en las etapas de desarrollo preclínico, según la reglamentación extranjera que se tendrá que cumplir⁹⁷.

Las actividades de I+D se llevan a cabo o coordinan tanto en las oficinas en la Ciudad de México, como en la planta de producción de Toluca. Mientras que en las instalaciones de la Ciudad de México se encargan de las actividades de farmacoquímica (descubrimiento, desarrollo y selección de la molécula), en la planta de Toluca se hacen las actividades de preformulación, formulación, desarrollo y validación del método analítico, desarrollo preclínico y producción.

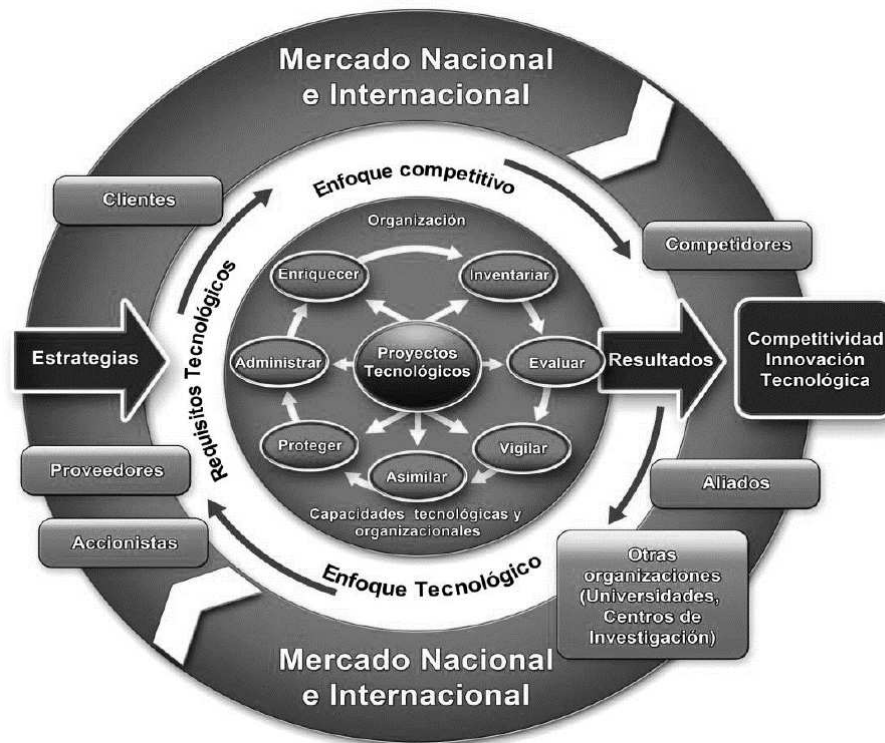
De acuerdo con Ballinas & Solleiro (2013), la planificación y desarrollo de los proyectos de investigación de Silanes están soportados en su sistema de gestión tecnológica (Ver Gráfica 5.2), que además les ha permitido incrementar sus capacidades de innovación, implementar procesos normalizados, identificar y obtener apoyo financiero para la ejecución de los proyectos, y finalmente obtener resultados innovadores.

Silanes es la farmacéutica que más apoyos financieros ha recibido de parte del Gobierno Federal para la ejecución de actividades de I+D (Laboratorios Silanes, 2017a). En 2015 Silanes ocupó el segundo lugar, dentro de los afiliados a Canifarma, con mayor participación en los fondos del Programa de Estímulos a la Innovación (PEI), del Conacyt. Específicamente, entre 2009 y 2018 recibió financiamiento por \$119.191.152 pesos mexicanos para 49 proyectos⁹⁸, en las modalidades de Innovatec (25 proyectos) y Proinnova (24 proyectos). De ese conjunto de proyectos 20 estuvieron relacionados con síndrome metabólico, puntualmente 4 estaban enfocados en diabetes mellitus tipo 2 y dos de ellos en la validación de la molécula innovadora DMMET (Conacyt, 2019).

⁹⁷ De acuerdo con el mercado al que se quiere ingresar se definen, por ejemplo, los criterios para la validación del método analítico o las condiciones de temperatura para evaluar la estabilidad del medicamento (Gerente de desarrollo farmacéutico, comunicación personal, 03 de abril de 2019).

⁹⁸ En el Anexo 11 se presenta el listado de los proyectos financiados por el Programa de Estímulos a la Innovación.

Gráfica 5.2. Sistema de Gestión Tecnológica de Silanes



Fuente: Ballinas & Solleiro (2013).

Además, Silanes es la empresa mexicana con más colaboraciones científicas y técnicas con universidades y centros de investigación nacionales y extranjeros. Dentro de las instituciones nacionales con las que más ha establecido colaboraciones están la Universidad Nacional Autónoma de México, la Universidad Autónoma Metropolitana, la Universidad Autónoma de Zacatecas, el Centro de Investigaciones en Materiales Avanzados, el Centro de Tecnología Avanzada CIATEQ, Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, el Centro de Investigación en Ciencias Médicas, el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, el Hospital de la Universidad Autónoma de Nuevo León, la Secretaría de Salud de Colima, el IMSS y el Instituto de Salud Carlos III. Por otra parte, entre las instituciones en el extranjero están el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (España), el VIPER Institute - University of Arizona (Estados Unidos), el Rocky Mountain Poison & Drug Center (Estados Unidos), el Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du

Maroc (Marruecos) y el Pasteur Institute du Maroc (Marruecos) (Laboratorio Silanes, 2017; Laboratorios Silanes, 2017b).

De acuerdo con Feria (2009), para Silanes la vinculación academia-empresa es la mejor vía para utilizar los conocimientos científicos en la generación de nuevos y mejores productos; de hecho, este tipo de colaboraciones con organismos públicos y privados le ha permitido incursionar en el área de la genómica. Además, la interacción con universidades y centros de investigación le permite colocarse en la frontera del conocimiento y, al mismo tiempo, estimula la formación de recursos humanos de alto nivel.

Por otra parte, se debe reconocer que el equipo de investigación y desarrollo de Silanes ha realizado diferentes esfuerzos para contribuir al avance de la ciencia y atender las demandas de salud de la población mexicana. Entre sus estrategias destacan (Laboratorios Silanes, 2019a; 2019b):

- i. Creación de la Red Nacional de Toxicología, que fue la primera red nacional de centros para el tratamiento de envenenamiento por animales ponzoñosos.
- ii. Desarrollo de proteínas recombinantes, para asegurar el abasto de los antígenos y anticuerpos suficientes para la fabricación de los antivenenos y productos de diagnóstico.
- iii. Establecimiento de convenio de colaboración con distintos organismos públicos y privados de la salud, para la identificación de genes entre la población mexicana con el fin de predecir el riesgo de contraer enfermedades como la diabetes, la hipertensión arterial y la obesidad, y así contribuir al diseño de medicamentos específicos para mexicanos, mediante el uso de la farmacogenómica.
- iv. Configuración de la infraestructura necesaria para el estudio y uso de la proteómica, para la descripción y caracterización de marcadores de enfermedades con alto poder diagnóstico y terapéutico.

- v. Establecimiento de alianza con la Fundación Mexicana para la Salud (Funsalud), para la entrega del Premio “Antonio López de Silanes Senior” al mejor proyecto de investigación en el campo de la diabetes, desarrollado por jóvenes investigadores.
- vi. Establecimiento de alianza con el Colegio de Medicina Interna de México, para la entrega del Premio a la residencia universitaria para jóvenes investigadores, que incluye una estancia en la *Cleveland Clinic*.

Como parte de los resultados de las actividades de I+D de Silanes destacan los siguientes reconocimientos (Laboratorios Silanes, 2019a; 2019b; Ballinas & Solleiro, 2013):

- i. En 2005, Premio estatal de ciencia y tecnología, en la modalidad tecnología, otorgado por el Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología (Comecyt).
- ii. En 2008, Premio Canifarma, en el área de innovación tecnológica.
- iii. En 2009, Premio ADIAT a la innovación tecnológica.
- iv. En 2009, Premio TECNOS, en la categoría de productos tecnológicos, otorgado por el Estado de Nuevo León.
- v. En 2011, ser la primera compañía farmacéutica latinoamericana en obtener autorización por parte de la FDA para la comercialización de un medicamento en Estados Unidos, correspondiente al antiveneno Anascorp.
- vi. Reconocimiento como la única empresa mexicana que ha obtenido por parte de la FDA la designación de “droga huérfana” para cuatro de sus antivenenos.

A estos reconocimientos se suman los resultados obtenidos en términos de propiedad intelectual, en la Tabla 5.1 se presenta el número patentes de invención y marcas concedidas, vigentes, así como aquellas solicitadas y que aún están en trámite para su concesión, tanto a nivel nacional como en el extranjero.

Tabla 5.1. Número de mecanismos de protección de la propiedad intelectual solicitados y concedidos

Mecanismo de protección		Solicitadas	Concedidas
Patentes	Nacionales	8	11
	Extranjeras	69	99
Marcas	Nacionales	14	311
	Extranjeras	5	300

Fuente: Laboratorios Silanes (2019b).

De acuerdo con la indicación terapéutica a la que se dirigen las patentes concedidas, la mayoría de ellas corresponden a diabetes, seguidas por los antivenenos y enfermedades de síndrome metabólico; por su parte las solicitudes de patente se concentran en medicamentos para la diabetes y para enfermedades vasculares oftálmicas principalmente (Ver Tabla 5.2).

Tabla 5.2. Patentes solicitadas y concedidas según indicación terapéutica

Indicación terapéutica	Solicitadas	Concedidas
Diabetes	31	67
Síndrome metabólico	0	5
Dolor	6	4
Enfermedades vasculares oftálmicas	28	3
Antivenenos	11	31

Fuente: Laboratorios Silanes (2019b).

De acuerdo con la gerente de asuntos regulatorios de Silanes y según la estrategia de innovación de la compañía, el objetivo es obtener el registro de entre cuatro y cinco medicamentos para el año 2019. Estos nuevos registros se sumarían a los 62 que la compañía tiene vigente hoy en día (comunicación personal, 28 de marzo de 2019).

5.2 Desarrollo del DMMET- nuevo medicamento para la diabetes

De acuerdo con el director de I+D de Silanes, aproximadamente desde el año 2004 el Laboratorio ha venido trabajando en el diseño de un medicamento que compita con la metformina, en la disminución de la concentración de glucosa en la sangre, para pacientes diabéticos o en riesgo de serlo. Hoy en día, la metformina es la única molécula a nivel mundial para controlar la glucosa en sangre, y no ha habido ninguna similar en los últimos 30 años. En este sentido, la molécula que desarrolla Silanes (glicinato de metformina) será un medicamento innovador para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), el primero en entrar a competir en el mercado de la metformina (comunicación personal, 19 de junio de 2018).

Por los resultados de las pruebas que le han hecho al medicamento, han visto que éste tiene ventajas sobre los que ya existen en el mercado y con los cuales entrará a competir (clorhidrato de metformina). Además, por sus características farmacocinéticas han identificado que puede tener efecto antihiperglucemiante más potente, sin aumentar los efectos adversos y manteniendo la seguridad del producto.

El proyecto desde su planeación consideró el desarrollo de todas las etapas en el proceso de desarrollo de un nuevo medicamento, desde la investigación básica hasta la aplicada, que concluye con el producto final, es decir, con el medicamento disponible en el mercado, una vez se cuente con el registro sanitario del mismo. El DMMET ya fue probado en animales y en humanos; actualmente está en la etapa de registro. Como indica el director de I+D, aunque aún no se puede hablar de innovación en producto, pues no ha llegado al mercado como un medicamento, sí tienen resultados intermedios, como las patentes por las invenciones obtenidas en cuanto a la molécula.

Respecto a los derechos de propiedad intelectual que ya han obtenido para el DMMET, de acuerdo con Silanes (2017b) la molécula cuenta con una solicitud internacional de patente (PCT/IB2008/002665), bajo el título “Una nueva sal de glicinato de metformina para el

control de la glucosa en sangre” (WIPO, 2009). La solicitud inicial fue presentada en junio de 2008, y mediante el tratado de cooperación en materia de patentes (PCT, por sus siglas en inglés) extendieron la solicitud de protección a 109 países. A diciembre de 2017 se tenía protección de la patente en 47 oficinas nacionales (Laboratorios Silanes, 2017b). La selección de los países donde se ha protegido la molécula se ha basado en diferentes criterios como: el tamaño del mercado, el poder adquisitivo de los probables pacientes, la ubicación de los competidores reales y potenciales, y las condiciones locales para producir el medicamento.

Por otra parte, a lo largo del desarrollo del proyecto se han obtenido recursos públicos para el financiamiento de algunas etapas, principalmente a través de los programas de estímulos a la innovación y estímulos fiscales; el primero proyecto se presentó en el año 2011 y los últimos en 2015 y 2016. Según el director de I+D de Silanes, el financiamiento público representa menos del 10% del total de recursos invertido en el proyecto; el resto del proyecto se financió con algunos apoyos del gobierno europeo, obtenidos a través de la filial de Silanes en España, y con recursos propios (que representan la mayor parte).

Para el desarrollo de algunas etapas del proyecto, Silanes se ha vinculado con universidades, centros de investigación y otras instituciones, para aprovechar las capacidades tecnológicas y de innovación que tiene otros actores, tanto en el país como en el exterior. Aunque la vinculación se ha dado de manera cooperativa, y tanto Silanes como sus contrapartes han obtenido resultados favorables, dados los trámites administrativos y las políticas de propiedad intelectual, la mayoría de las veces se han firmado contratos de compra de servicios por parte de Silanes.

A continuación se describen las principales actividades desarrolladas, de acuerdo con cada una de las etapas del proceso y según la estructura organizacional de Silanes⁹⁹, para un mejor entendimiento del proceso.

⁹⁹ En Silanes, las actividades de I+D, preformulación y desarrollo preclínico están a cargo del área de I+D; y las actividades de formulación y evaluación a cargo del área de Desarrollo farmacéutico. Así, en la descripción del proceso se presentan las actividades agrupadas según pertenezcan al área de I+D o Desarrollo farmacéutico.

Investigación y Desarrollo

El proyecto nació en el área farmacoquímica de Silanes, área dedicada al diseño de moléculas (Ver Gráfica 5.1), inicialmente se desarrolló toda una familia de biguanidas, alrededor de 50, de las cuales se sacaron 12 y de esas decidieron continuar con la DMMET (nombre con el que internamente se le conoce a la molécula), porque era la de mayor afinidad y condiciones a nivel básico, y además representaba ventajas para el tratamiento de la DM2 (Director de I+D, comunicación personal, 19 de junio de 2018).

De acuerdo con la Gerente de desarrollo farmacéutico, en el 2006, después de que se obtuvo la molécula, la DMMET, empezaron a hacer los estudios *in vitro* para saber si la molécula realmente tenía el efecto esperado. A la par que verificaron la seguridad de la molécula, empezaron a hacer los estudios del mecanismo de acción, para determinar cómo funcionaba la molécula dentro del cuerpo, si estaba bajando la glucosa y cómo lo hacía (farmacodinamia); adicionalmente, hicieron los estudios de farmacocinética, para identificar qué le hacía el organismo a la molécula, allí se determinó cómo y dónde se absorbía, cómo se distribuía y cómo se eliminaba (comunicación personal, 03 de abril de 2019).

Posteriormente hicieron los estudios de toxicología, inicialmente en ratones y ratas, y luego en animales de otras especies. A partir de estos estudios determinaron la dosis letal, entre otras mediciones; el objetivo de estos estudios fue determinar que era segura de aplicar la molécula, a nivel de laboratorio y en animales. Estas pruebas las desarrollaron de acuerdo con las condiciones especificadas en la regulación mexicana, en el Reglamento de la Ley General de Salud (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014c). Luego de la síntesis de la molécula y la finalización de los análisis preclínicos, enviaron los resultados al área de desarrollo farmacéutico para que continuaran con el proceso. Hasta esta etapa todavía no tenían el medicamento como tal, solamente la molécula.

La etapa estuvo a cargo del director del área de I+D de Silanes y se desarrolló de manera interna. Participaron alrededor de 15 investigadores, 5 del área farmacoquímica y 10 del área de desarrollo clínico. Adicionalmente participaron investigadores de otras instituciones que

han estado vinculadas al proyecto, principalmente universidades, tanto nacionales como internacionales. La vinculación se facilitó en el extranjero, específicamente en España, gracias a la filial que tiene Silanes allí. Entre las instituciones internacionales con las que hubo vinculación están la Universidad de Barcelona, la Universidad Politécnica de Madrid, y una Organización de Investigación por Contrato (CRO, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos, particularmente para la prueba de distintas dianas terapéuticas.

Respecto a la propiedad intelectual de la molécula, ésta se trabajó a lo largo del proceso de desarrollo del nuevo medicamento, y estuvo a cargo del área jurídica de Silanes. Como se mencionó en la introducción del apartado, la empresa cuenta con la patente de invención para la molécula, y para el medicamento. Así mismo, desde la concepción de la idea desarrollaron estudios de vigilancia tecnológica, para conocer el estado del arte e identificar los elementos diferenciadores de la molécula, susceptibles de ser protegidos. Como lo indica el Gerente Legal, para estos estudios se asociaron con una empresa especializada en el tema (comunicación personal, 04 de abril de 2019).

Desarrollo farmacéutico

El área de desarrollo farmacéutico partió de la síntesis de la molécula (de la farmacoquímica), para determinar la forma farmacéutica deseada para el medicamento. De manera consensuada entre los líderes de las distintas áreas de Silanes definieron que el medicamento tendría forma sólida y que serían tabletas (pastillas). Las actividades que se desarrollaron en esta etapa fueron las de formulación, desarrollo y validación del método analítico.

De acuerdo con la Gerente de desarrollo farmacéutico, el objetivo principal de esta etapa era llegar a la versión (forma) del medicamento que sería probada más adelante en humanos. Para esto fue necesario además considerar las condiciones de estabilidad del producto, con lo cual tuvieron que definir el sistema contenedor (envase, empaque, materiales, etc.) para garantizar que el producto sería estable en las diferentes zonas climáticas del país y de los países donde se espera comercializar; todo esto de acuerdo con la normatividad en relación

a las especificaciones y requisitos de los estudios de estabilidad (Cofepris, 2016d). Adicionalmente, al ser un producto innovador tuvieron que desarrollar el método analítico (definir los atributos para medir la calidad del principio activo) y posteriormente validarlo, es decir valorar la robustez del modelo para evaluar la calidad del medicamento (comunicación personal, 03 de abril de 2019).

Posteriormente procedieron a fabricar los lotes del medicamento para los ensayos clínicos, a escala piloto. Estos lotes los produjeron en la planta piloto de Toluca, de acuerdo con las buenas prácticas de manufactura de medicamentos. El proceso inició aproximadamente en el año 2009 y tardó cerca de tres años hasta que se hizo entrega de los lotes al área de ensayos clínicos. Luego de la realización de los estudios clínicos el área de desarrollo farmacéutico se encargó de completar los requisitos documentales para la solicitud del registro sanitario, en cuanto a la parte de calidad farmacéutica (tipo de molécula, pruebas de estabilidad, e información sobre el proveedor del fármaco, entre otros). Esta etapa finalizó en el año 2018.

Durante esta etapa la responsable fue la líder del área de desarrollo farmacéutico, todas las actividades se desarrollaron de manera interna, aunque hubo vinculación con la UNAM, en la parte del método analítico¹⁰⁰.

Ensayos clínicos

Como ya se explicó en el capítulo 3, la investigación clínica se hace en humanos, y a partir de tres fases. En Silanes los estudios se coordinaron desde el área de I+D. De acuerdo con la Gerente de monitoreo clínico, el diseño de los protocolos de investigación se fue haciendo de manera paralela al desarrollo farmacéutico del medicamento (comunicación personal, 04 de abril de 2019), considerando las especificaciones señaladas en la Ley General de Salud (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018c), así como los lineamientos de buenas prácticas clínicas en este tipo de investigaciones (Cofepris, 2012c).

¹⁰⁰ En esta vinculación Silanes tuvo precaución de no afectar la propiedad intelectual del desarrollo (Gerente de desarrollo farmacéutico, comunicación personal, 03 de abril de 2019).

Según indicó la Gerente a cargo, los estudios de fase I (o de bioequivalencia) los hicieron en humanos sanos, para determinar qué le hacía el fármaco al organismo y a su vez, qué le hacía el cuerpo al fármaco. En estos estudios incluyeron adultos mayores, porque en ellos se dan la mayoría de las complicaciones de la diabetes. Durante estos análisis, hicieron escalamiento de la dosis a fin de determinar la dosis óptima, mediante la toma de muestras de sangre con cierta frecuencia para evaluar la evolución del medicamento en el organismo (biodisponibilidad), así mismo, para determinar cómo se absorbía, cómo y en cuánto tiempo se eliminaba, etc.

Como lo señala la regulación, el desarrollo de estos estudios contó con la autorización de la Cofepris, y fueron realizados por terceros autorizados (universidades y centros de investigación), quienes son acreditados por la Cofepris para avalar la calidad con la que se hicieron los estudios (Cofepris, 2013c). Los terceros autorizados fueron los encargados de someter el protocolo de investigación ante la autoridad, actividad que tardó alrededor de tres meses. Ya con la autorización realizaron los estudios, tardaron aproximadamente un mes, y posteriormente elaboraron el reporte, que tomó alrededor de cuatro meses más. En estos estudios el tercero autorizado se encargó de identificar y conformar la muestra de pacientes, asegurando que hubiera la suficiente variabilidad para determinar las diferencias entre los sujetos según diversas características poblacionales (coeficiente de variación).

Posteriormente realizaron los estudios de fase II, en pacientes con patología (diabéticos). Para la DMMET realizaron dos estudios de fase II, cada uno con diferente objetivo. En estos estudios evaluaron la eficacia del medicamento, que tiene que ver con la dosificación y el efecto que genera sobre la patología. Uno de los estudios de fase II fue hecho a una muestra de 24 pacientes, 12 de ellos en el grupo bajo tratamiento y los otros en el grupo de control. El otro estudio lo llevaron a cabo en un grupo de 34 pacientes en total.

De acuerdo con la Gerente de monitoreo clínico, en los estudios de fase II, al grupo de pacientes en tratamiento le suministraron el DMMET y al grupo de control metformina, que es el medicamento líder (estándar de oro para comparar), no les dieron placebo dado que ya

existen medicamentos para controlar el nivel de glucosa en sangre y lo que querían era mostrar la superioridad del DMMET; además, de acuerdo con los principios de Silanes era antiético darle placebo a un paciente que tenía una enfermedad curable y bastante controlable (comunicación personal, 04 de abril de 2019).

Al igual que los estudios de fase I, los de fase II fueron autorizados por Cofepris. Sin embargo, en este caso no los desarrollaron a través de un tercero autorizado, sino que la misma farmacéutica se encargó de vincularse con otras instituciones para su ejecución. Inicialmente buscaron a un investigador experto en la patología, para elaborar de manera conjunta el protocolo de investigación; la actividad tomó alrededor de un mes. Posteriormente sometieron el protocolo al Comité de ética y de investigación, quién hizo comentarios que fueron revisados y tomados en cuenta. Una vez sometido a Cofepris, el proceso de aprobación tardó aproximadamente cinco meses. La aplicación de uno de los estudios tomó un mes, y el tiempo de análisis y elaboración del reporte cinco meses; para el otro estudio dedicaron cinco meses más en todo el proceso, para un total de 11 meses (Gerente de monitoreo clínico, comunicación personal, 04 de abril de 2019).

Luego de los estudios de fase II vinieron los de fase III. Estos los aplicaron a 200 pacientes con la patología y con complicaciones propias de la enfermedad, tenían como objetivo evaluar la eficacia y nuevamente la seguridad del producto. El tamaño de la muestra lo calcularon estadísticamente de acuerdo con el nivel de hemoglobina glucosilada que se iba a evaluar, estimaron que tenía que ser de 187 pacientes, pero adicionaron un 20% como medida preventiva. Este estudio fue exploratorio porque ya habían probado que era eficiente en diabéticos y en sus complicaciones, en este caso midieron inflamación, efectos adversos y otros factores que van asociados a la diabetes.

Los estudios fase III fueron multicéntricos, los desarrollaron en diez sitios diferentes, por lo que el proceso fue más tardado. Los hicieron en todo México, para disminuir sesgos y aumentar la cobertura poblacional. Como en los estudios de la fase anterior, trabajaron de la mano de investigadores expertos. Silanes estuvo encargado principalmente de la parte

regulatoria y los expertos de los pacientes. Los estudios fueron desarrollados tanto en centros públicos como en privados; con los centros privados el proceso fue un poco más ágil porque éstos normalmente ya tienen la documentación necesaria y saben qué les va a pedir Cofepris, mientras que con los centros públicos no (Gerente de monitoreo clínico, comunicación personal, 04 de abril de 2019).

De acuerdo con la responsable de los estudios, la consolidación del paquete regulatorio con los centros privados tomó aproximadamente un mes, y adicionalmente tardaron alrededor de tres meses en el sometimiento ante Cofepris. En el caso de los centros públicos (con el IMSS), el proceso de aprobación por parte del comité de ética tardó seis meses, y requirieron otros tres meses para armar el paquete regulatorio y ahí sí sometieron ante la autoridad regulatoria, que tardó aproximadamente otros tres meses en autorizar. Respecto a la aplicación del estudio, tardaron ocho meses en el enrolamiento de los pacientes (hasta cumplir con el tamaño de muestra), posteriormente tomó un año el tratamiento y seguimiento. Así, en todo el proceso de estos estudios de fase III invirtieron alrededor de dos años.

Tanto los estudios de fase II como los de fase III fueron a ciegas (para pacientes e investigadores); en ellos Silanes realizó las siguientes actividades: i) colaboración en el diseño del protocolo, ii) armado del paquete regulatorio, iii) capacitación al personal de los sitios, iv) disposición del medicamento en los sitios y aseguramiento del control de los mismos, v) seguimiento durante la aplicación, vi) control de la calidad de los datos (monitoreo clínico), vii) reporte de eventos adversos, viii) suministro de los datos recabados para que fueran analizados por una firma especializada, y ix) generación del informe final. Todo esto con el fin de garantizar la seguridad de los pacientes y cumplir con los requisitos exigidos tanto nacionalmente como internacionalmente (Gerente de monitoreo clínico, comunicación personal, 04 de abril de 2019).

Para el desarrollo de algunos de los estudios clínicos Silanes contó con apoyo financiero por parte del Conacyt, a través del Programa de Estímulos a la Innovación, en la modalidad de Proinnova. El proyecto se tituló “Validación del DMMET, molécula innovadora, como

modulador de una nueva diana terapéutica para el tratamiento de la diabetes tipo 2” y fue financiado en dos etapas, con el objetivo de hacer la validación (*in vivo* y clínica) del DMMET. La primera etapa recibió apoyo por \$5.359.400 pesos mexicanos y contó con la participación del Instituto Nacional de Cardiología y el Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada (Conacyt, 2015). En la segunda etapa recibieron \$8.704.180 de pesos mexicanos y tuvieron vinculación con la Universidad Autónoma de Nuevo León y el Instituto Nacional de Salud Pública (Conacyt, 2016).

En general, durante esa etapa también se vincularon con las siguientes instituciones: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro México Siglo XXI, Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, y Universidad Nacional Autónoma de México, entre otros.

Una vez que se realizaron los estudios clínicos, Silanes consultó a diferentes expertos a fin de obtener sus comentarios y observaciones antes de someter la solicitud de registro sanitario. De acuerdo con estos *advisory words* y los resultados observados en los estudios, decidieron solicitar el registro, y a la par desarrollar un estudio clínico de fase III, para comprobar que el medicamento tiene efecto sobre otro tipo de medidores, que apoyan el tratamiento de la diabetes (lipemia postprandial, prevención de daño cardiovascular y complicaciones de la diabetes); con esto esperarían ampliar las indicaciones terapéuticas del medicamento (Gerente de monitoreo clínico, comunicación personal, 04 de abril de 2019).

Registro Sanitario

Como se indicó en el apartado anterior, habiendo cumplido con los ensayos clínicos y obteniendo resultados favorables sobre la seguridad, eficacia y calidad del medicamento procedieron a la solicitud del registro sanitario, de acuerdo con los trámites y requisitos establecidos en el Reglamento de Insumos para la Salud (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b), para posteriormente poder comercializarlo. De acuerdo con el Director de I+D, el proyecto está en su etapa final, la molécula generada se encuentra en el proceso

de obtención del registro sanitario, como nueva entidad molecular, bajo el régimen terapéutico similar al de la metformina (comunicación personal, 19 de junio de 2018).

Este proceso comenzó formalmente en octubre de 2018, lo primero que hicieron fue la presentación del medicamento al Comité de Moléculas Nuevas (CMN) de Cofepris, como se establece en el Reglamento de Insumos para la Salud (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b), con el objetivo fue demostrar, principalmente, la eficacia del medicamento. Paralelamente a la espera de las conclusiones del CMN se encargaron de completar el *dossier*, que como se indica en la regulación, debe contener la documentación referente a aspectos legales, de calidad, y técnicos o clínicos.

Respecto a la parte legal, la documentación se refirió a los certificados de buenas prácticas de manufactura del medicamento y del fármaco, y en lo relativo a propiedad intelectual, se refiere principalmente al documento en el que manifestaban que la molécula no violaba ningún derecho de propiedad intelectual y que se cuenta con la titularidad o la licencia de la patente sobre la sustancia o ingrediente activo. En cuanto a los aspectos técnicos, la información entregada refería a los ensayos, análisis, estudios preclínicos y clínicos hechos en México.

Por otra parte, la documentación recopilada referente a la calidad del producto es aquella que permite probar que el medicamento: i) se producirá según las buenas prácticas de manufactura y en instalaciones adecuadas, así como el fármaco; ii) cuenta con procedimientos de producción validados; iii) cuenta con las especificaciones de calidad farmacéutica óptimas; iv) es estable según las condiciones de uso y tiempo; v) es eficaz para la indicación terapéutica señalada; vi) es seguro, en relación a los beneficios esperados vs los riesgos asociados; y vii) sus condiciones de calidad, seguridad y eficacia son permanentes en el tiempo (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b). Además, otro aspecto clave que tienen que probar es la trazabilidad del medicamento, para garantizar que todas las pruebas y reportes corresponden a la molécula DMMET (Gerente de asuntos regulatorios, comunicación personal, 28 de marzo de 2019).

Aunque la reunión con el CMN ya se realizó, aún no han obtenido ningún tipo de respuesta de parte de la agencia, solamente atendieron una solicitud de información adicional, que fue entregada a finales del año. A la fecha de realización de las entrevistas aún no se había recibido indicaciones sobre el trámite a seguir.

Manufactura

El proceso de manufactura del DMMET aún no empieza de manera formal, pues todavía no tienen el registro sanitario. Una vez tengan el registro empezarán a producir el medicamento en la planta de Toluca. De acuerdo con la Gerente de desarrollo farmacéutico, el proceso iniciará con una adaptación de la documentación del medicamento, la pasarán de un lenguaje de I+D a uno de manufactura, para que sea entendible por todas las áreas involucradas en la producción: calidad, manufactura, validación, compras, etc. (comunicación personal, 03 de abril de 2019).

Una vez que los empleados de las respectivas áreas estén enterados y asimilen el conocimiento, harán el proceso de transferencia de conocimientos y tecnología de la planta piloto a la planta productiva. Esperan que ese proceso sea rápido y fácil de escalar, dado que las condiciones que tienen en la planta piloto, donde fabricaron los lotes para los ensayos clínicos, son las mismas que las de la planta productiva, solo que a menor tamaño. Esto además representará una ventaja, porque ya se conocen los puntos críticos del proceso.

La manufactura del medicamento se hará acorde con la normatividad, en relación con las buenas prácticas de manufactura (NOM-059) (Cofepris, 2016b), se aplicará a lo largo del proceso, considerando lo referente a fabricación, insumos, infraestructura, calidad, análisis de producto, validaciones, distribución del producto, retiro del medicamento, sistema de gestión, etc.

Comercialización

De acuerdo con el Gerente médico y de marketing, como en el caso de la etapa de producción, hasta que no tengan el registro sanitario no empezarán con las actividades de comercialización del medicamento (distribución, publicidad, venta, etc.), y hasta entonces tampoco se conocerá el nombre comercial del medicamento, pues Cofepris informa bajo cuál de los nombres propuestos autoriza la comercialización. Las actividades de lanzamiento del producto tardarán aproximadamente tres meses, a partir de la fecha de autorización; dentro de los preparativos de lanzamiento definen: la cantidad de piezas que se van a producir inicialmente, y los puntos de venta estratégicos. Estas actividades junto con las de distribución las hará directamente Silanes (comunicación personal, 28 de marzo de 2019).

Respecto a la distribución del producto, la estrategia será similar a la que siguen en Silanes para la mayoría de sus productos, llevarlo a diferentes cadenas y distribuidores, de gran tamaño, posteriormente a farmacias independientes y otros distribuidores de menor tamaño. Esta actividad tardará aproximadamente 3 meses, dependerá de las condiciones de producción y de la planeación de la demanda. Ésta última es muy importante, para no afectar la salud de los pacientes, ni la prescripción del medicamento.

Adicionalmente, “Silanes buscará la introducción del medicamento en el Cuadro básico y catálogo de medicamentos, para lo cual presentará la evaluación farmacoeconómica del medicamento al Consejo de Salubridad General. Posteriormente buscarán la incorporación del medicamento en los cuadros básicos de las principales instituciones de salud pública (IMSS, ISSSTE y PEMEX, entre otros)” (Gerente médico y de marketing, comunicación personal, 28 de marzo de 2018).

Por otra parte, por el tipo de medicamento que es el DMMET (Fracción IV), la publicidad deberá ir dirigida únicamente a profesionales de la salud, según se indica en la Ley General de Salud (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018c). El contenido de la publicidad se producirá internamente por Silanes, y como lo señala la regulación será autorizado por la Cofepris, a través de un tercero autorizado o de manera directa. Este proceso de autorización

tardará entre 15 y 30 días. La publicidad será suministrada a los profesionales de la salud de manera física y digital. Físicamente la harán a través de *flyers* que les entregará la fuerza de ventas de Silanes, y en digital la encontrarán en la página de la compañía.

El responsable del proceso indicó que después de introducir el medicamento en el mercado mexicano, y de recuperar parte de la inversión, harán los estudios y pruebas necesarias para registrar el producto en otros mercados; inicialmente en Centroamérica, y posteriormente en Europa, a través del mercado español. Respecto al acceso en Centroamérica, existen algunos acuerdos de equivalencia que facilitarán la introducción del medicamento gracias a que el DMMET contará con el registro sanitario de la Cofepris, que como se mencionó en el capítulo 4, es reconocida por la OPS como Agencia de Referencia Regional Nivel IV, por lo que puede emitir certificados de equivalencia para registros con validez en otros países (ProMéxico, 2017).

Farmacovigilancia

Las actividades de farmacovigilancia del DMMET las han realizado, como lo establece la regulación, desde la etapa de los estudios clínicos, avisando el inicio de los estudios y generando los reportes de seguimiento y finales de los estudios (Cofepris, 2017a). Adicionalmente, previo a la solicitud del registro sanitario Silanes entregó al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), dependencia de Cofepris, el Plan de Manejo de Riesgos (PMR); allí presentaron los riesgos potenciales identificados para la molécula, las actividades de farmacovigilancia futuras, y las actividades a realizar en caso de que se llegue a presentar algún riesgo (Gerente médico y de farmacovigilancia, comunicación personal, 28 de marzo de 2019).

La elaboración del PMR tomó aproximadamente tres meses y se entregó previo a la solicitud del registro sanitario, pero al igual que con este último, la Cofepris no ha informado si está aprobado o no. Aún se encuentra en trámite. El PMR al igual que el registro sanitario será renovado cada cinco años.

Los estudios de fase IV aún no se llevan a cabo porque todavía no se comercializa el medicamento, dada la ausencia del registro sanitario; sin embargo, dentro del PMR sí propusieron la realización de un reporte estimulado, en población abierta (pacientes que tomen DMMET). La estrategia que emplearán será recabar información sobre casos de efectos adversos a partir de la interacción con médicos. Previamente, a partir de reuniones con líderes de opinión identificarán los médicos con quienes acordarán el reporte de información.

5.3 Conclusiones del capítulo

En este capítulo se presentó una caracterización breve de Laboratorios Silanes y una descripción un poco más detallada sobre el proceso de desarrollo de su nuevo medicamento para la diabetes. Respecto a Silanes, es una compañía farmacéutica mexicana, fundada en 1943. Silanes tiene un portafolio de más de 100 productos, en diferentes áreas terapéuticas: diabetes, cardiovasculares, analgesia y dolor, gastroenterología, sistema nervioso central, ginecología, antivenenos y vitamínicos. La línea de antidiabéticos es la principal área de Silanes, se originó en 1957 y desde entonces han trabajado en el desarrollo de nuevos productos.

Silanes también tiene presencia en otros países, como Centroamérica, Sudamérica y Europa. Particularmente en España tiene un filial que mediante la cual se ha facilitado el ingreso al mercado europeo. La participación que tiene en América varía en los diferentes países, en algunos de ellos llega con fuerza de venta propia y en otros a través de alianzas comerciales (Laboratorios Silanes, 2019c).

Dentro del grupo de farmacéuticas mexicanas Silanes destaca por su constante desarrollo de actividades de I+D e innovación, así mismo, por contar un sistema de gestión tecnológica y un modelo para el desarrollo de nuevos productos. Para el financiamiento de las actividades conducentes a la innovación Silanes invierte alrededor del 10% de sus ventas y concursa en programas de financiamiento público como el Programa de Estímulos Fiscales y el Programa

de Estímulos a la Innovación. Además, ha establecido importantes colaboraciones con otras instituciones nacionales e internacionales, para el desarrollo de sus proyectos.

Específicamente, desde el año 2004 Silanes ha venido trabajando en el desarrollo del DMMET, un nuevo medicamento para la diabetes. Este nuevo medicamento entrará a competir en el mercado de la metformina, constituye una nueva biguanida para disminuir la concentración de glucosa en la sangre. Desde la etapa de planeación del proyecto se consideraron todas las etapas del desarrollo del medicamento, por lo que hoy en día es considerado una nueva entidad molecular, de creación y, próximamente, de fabricación completamente mexicana.

La nueva molécula ya ha pasado y superado las etapas de preformulación, desarrolló preclínico, pruebas preclínicas (in vitro y en animales), así como estudios clínicos (en humanos) y formulación y evaluación (desarrollo farmacéutico). Silanes cuenta con diferentes patentes para la protección de la molécula, tanto en México como en otros países, como es el caso de Estados Unidos, Europa y algunos países sudamericanos y asiáticos.

Actualmente el medicamento se encuentra en la etapa de solicitud de registro sanitario. Una vez superada esta etapa, con la obtención del registro, se empezará con el proceso de lanzamiento del producto, manufactura y comercialización. Las actividades de farmacovigilancia se han desarrollado a lo largo de todo el proceso.

La información aquí presentada, sobre el proceso de desarrollo del medicamento, ha evidenciado el cumplimiento regulatorio por parte de Silanes en lo que respecta a los requisitos de Cofepris, así como de otras autoridades nacionales. De esta forma, este capítulo brindó los insumos para conocer el proceso de desarrollo del medicamento y así poder entender más adelante, en el capítulo 6, cómo el proceso de innovación se vio afectado por la regulación vigente, en cada una de las etapas. De manera general, la información sobre este estudio de caso se convierte en evidencia para responder a la pregunta de investigación.

6. EL ROL DE LA REGULACIÓN EN EL PROCESO DE DESARROLLO DEL NUEVO MEDICAMENTO PARA LA DIABETES –DMMET–

Como se evidenció en el marco teórico de la investigación (Capítulo 1), los estudios sobre la relación entre regulación e innovación no han sido concluyentes; algunos han encontrado que existe un efecto positivo de la regulación en la innovación y en su proceso de desarrollo, mientras que otros han encontrado efectos negativos (Blind, 2012a; Samford, 2015). Este doble efecto en los hallazgos se ha asociado a características propias de los objetos de estudio (Blind, 2016), considerando siempre los efectos desde la visión de la empresa.

En su mayoría, los estudios que se encuentran en la revisión de literatura han empleado métodos cuantitativos para el análisis y se han concentrado en evaluar los efectos de la regulación en los resultados. Particularmente para el caso de la industria farmacéutica, una gran proporción de estudios se ha enfocado en estudiar los efectos de cambios regulatorios en ciertas variables como: i) la inversión en I+D o en innovación (Koenig & MacGarvie, 2011; Busfield, 2020), ii) el número de patentes solicitadas y otorgadas (Koch, Rafiqzaman, & Rao, 2004; Billette de Villemeur & Versaevel, 2019), iii) el número de nuevas entidades moleculares registradas (Philipson, 2002; Reaves, 2003; Grossmann, 2013), y iv) el precio de los nuevos medicamentos (Wright, 2004; Golec & Vernon, 2010; González, Macho-Stadler, & Pérez-Castrillo, 2016; Kennedy, 2019).

A diferencia de los estudios mencionados arriba, y en general de aquellos basados en modelos econométricos, en esta investigación se aporta al estudio de la relación entre innovación y regulación desde cuatro aspectos. Primero, y principalmente, usando un método de análisis cualitativo (un estudio de caso), basado en entrevistas semiestructuradas y a profundidad, para lo cual se operacionalizó un conjunto de variables identificadas a partir de la literatura y propuestas por el autor (que fueron validadas a lo largo de las entrevistas)¹⁰¹. Segundo,

¹⁰¹ En el capítulo del diseño de la investigación (Capítulo 2, apartado 2.3) se explican las variables consideradas y la manera en que son evaluadas

haciendo un análisis a lo largo del proceso de desarrollo de nuevos medicamentos, involucrando tanto insumos, como procesos y resultados, como lo recomiendan Blind (2010) y Peter y otros (2014a), pues los efectos pueden ser negativos para unas etapas y positivos en otras. Tercero, considerando, además, el efecto de la regulación sobre la relación de las empresas con otros actores del SISFarMex; y cuarto, generando evidencia para la industria farmacéutica mexicana, y en particular para la atención de la diabetes, considerada un problema nacional¹⁰².

Como sugieren Peter y otros (2014a), resulta conveniente basarse en la experiencia de los actores involucrados en el proceso de innovación para entender los efectos de la regulación. Así, el objetivo de este capítulo es exponer los requisitos regulatorios que tuvo que cumplir el Laboratorio Silanes en el desarrollo del medicamento DMMET, y los efectos que éstos generaron en el proceso de innovación y en su relación con otros actores del SISFarMex. De esa forma, los hallazgos del estudio de caso se convierten en evidencia, que junto con la experiencia de otros actores del sistema de innovación sectorial (presentada en el capítulo 7), dan cuenta de los efectos de la regulación en la innovación de la industria farmacéutica mexicana.

Este capítulo se compone de dos apartados más las conclusiones. En el primer apartado se presenta la normatividad atendida por Silanes, de acuerdo con las etapas del proceso de desarrollo del medicamento (descritas y empleadas en el capítulo 5, apartado 5.2) y se analiza el objetivo de la regulación, según la clasificación de Blind (2012a; 2016). Para ello se contrastó la experiencia de los entrevistados con la regulación identificada en el capítulo 4, para cada una de las etapas.

En este apartado se menciona además otro tipo de normatividad que la empresa tuvo en cuenta (no regulatoria en sentido estricto¹⁰³), así como estándares, guías o normatividad de

¹⁰² El problema que enfrenta México a causa de la diabetes se presenta en el capítulo 3, apartado 3.4

¹⁰³ Como se indicó en el capítulo 4, la regulación mexicana de carácter obligatorio es aquella que es publicada en el Diario Oficial de la Federación (DOF). Otra normatividad como los lineamientos, guías y algunos acuerdos, que no son publicados en el DOF se consideran de carácter no obligatorio.

otros países que fueron considerados, que de acuerdo con Coriat & Weinstein (2004), se pueden entender como las reglas del juego que son acordadas entre los agentes y que son aceptadas dado que se crean de manera deliberada; que tienen como misión orientar y sentar bases para el desarrollo de ciertas actividades, como las de investigación clínica (Ver apartado 6.1.3).

En el segundo apartado se describen los aspectos que la regulación afectó, generando efectos positivos o negativos en el proceso de desarrollo del nuevo medicamento, así como en la empresa y en su relación con otros actores del sistema de innovación. Estos hallazgos se contrastan con la literatura existente sobre estudios similares, a fin de identificar cuáles de ellos se confirman o contradicen.

6.1 Requisitos regulatorios según la etapa de desarrollo

De acuerdo con la normatividad analizada en el capítulo 4, a continuación se presentan los requisitos regulatorios que Silanes cumplió durante el proceso de desarrollo de su nuevo medicamento para la diabetes, el DMMET. La información se presenta de acuerdo con las etapas de desarrollo presentadas en el capítulo 5, apartado 5.2. Adicionalmente, se menciona la regulación de otros países que la empresa tuvo en cuenta, sobre todo por los intereses de comercialización del medicamento. Así mismo, se destacan otros documentos normativos que no son obligatorios (que no son regulatorios en sentido estricto) pero que fueron considerados por el aporte u orientación que brindaban.

6.1.1 Investigación y desarrollo

Como se indicó en el capítulo 4, esta etapa es una de las menos reguladas, dado que las actividades que se desarrollan son principalmente de laboratorio (a nivel de la molécula y en animales), y aun no se hacen pruebas en humanos; de hecho, aproximadamente 10 años

tardará en llegar el medicamento a la etapa de investigación clínica. En este sentido, las actividades de esta etapa: i) no representan un efecto negativo para la sociedad, ii) no afectan las condiciones de mercado de los fabricantes de los medicamentos existentes, y iii) no afectan las responsabilidades, derechos ni obligaciones de otros actores del sistema de innovación.

Específicamente, los principales requisitos que tuvo que cumplir Silanes en el desarrollo de sus actividades de I+D, preformulación y desarrollo preclínico se relacionaron con: i) las condiciones para el uso de animales en investigaciones referidas a la salud humana, puntualmente respecto a las pruebas de toxicología preclínica, farmacocinética y farmacodinámica (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014c); ii) el uso de animales en este tipo de pruebas (Sagarpa, 2001), que correspondieron a ratas y ratones (Gerente de monitoreo clínico, comunicación personal, 04 de abril de 2019); y iii) la protección de la invención (molécula) (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018b). En la Tabla 6.1 se enlistan los aspectos y documentos normativos relacionados con la etapa de I+D.

Tabla 6.1. Documentos regulatorios y aspectos que se satisficieron durante la etapa de I+D

Documentos regulatorios	Aspectos
Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud	Condiciones para el uso de animales de laboratorio, en el desarrollo de pruebas de toxicidad, farmacocinética y farmacodinámica.
NOM-062-ZOO	Cuidado de los animales utilizados en investigación experimental.
Ley de la Propiedad Industrial	Condiciones para la solicitud y concesión de un título de propiedad intelectual.

Fuente: Elaboración propia a partir de las entrevistas realizadas (2019).

Particularmente durante esta etapa la compañía farmacéutica no recurrió a la normatividad de otros países, por las mismas características de las actividades desarrolladas durante la

etapa, solamente se tuvo en cuenta la *United States Pharmacopeia* en algunas de las actividades de preformulación. Como se verá más adelante, una vez se tiene la molécula y se empieza a trabajar en la formulación del medicamento sí es pertinente considerar la regulación de otras agencias, de acuerdo con la estrategia de comercialización que se tenga a futuro. En esta etapa tampoco se siguieron otros documentos normativos, de carácter no regulatorio, para la orientación de las actividades en ciertos aspectos específicos.

La regulación que norma sobre esta etapa tiene un fin principalmente social. De acuerdo con Blind (2012a), este tipo de regulación tiene como objetivo controlar las externalidades negativas que puedan generar las empresas sobre la sociedad o el medio ambiente. En este caso, la regulación busca disminuir o eliminar las externalidades que puedan afectar la salud y protección de la población (Abraham & Davis, 2020). La información recabada también evidenció que en esta etapa no se regula con fines económicos; en el caso de la regulación institucional, el único aspecto que está regulado es la protección intelectual de la molécula desarrollada.

6.1.2 Desarrollo farmacéutico

Dado que el objetivo principal de esta etapa era llegar a la forma farmacéutica que tendría el medicamento, la normatividad que se debió cumplir estuvo asociada principalmente a la estabilidad del medicamento (NOM-073-SSA1), para garantizar que el medicamento es seguro, eficaz y de calidad en las diferentes zonas climáticas. Para ello, hicieron pruebas al medicamento, a diferentes temperaturas, de acuerdo con los rangos especificados, y en el número de lotes indicado; garantizando que se mantuvieran las características del medicamento respecto a su apariencia, color, olor y humedad, entre otros (Cofepris, 2016d).

De acuerdo con la gerente de Desarrollo farmacéutico, en la producción de los lotes piloto del medicamento para los ensayos clínicos, la compañía farmacéutica garantizó la calidad en todo el proceso, empleando buenas prácticas para la fabricación de medicamentos y cumpliendo con los requisitos que fija la NOM-059-SSA1, en este caso a nivel de la planta

piloto (acabados, ventilación, presión, temperatura, calibración de equipos, etc.) (Cofepris, 2016b).

Además, dado que el DMMET es un nuevo medicamento, y a futuro puede convertirse en medicamento innovador de referencia¹⁰⁴, la compañía farmacéutica tuvo en cuenta la NOM-177-SSA1 (para la realización de pruebas de intercambiabilidad en el proceso de registro de medicamentos genéricos), respecto a los lineamientos sobre tamaño del lote de referencia (Cofepris, 2013c), para calcular el tamaño del lote piloto, que usarían en sus ensayos clínicos. También siguió ciertos requisitos que establece la norma a nivel analítico para el producto terminado, pero en este caso los cumplieron para el producto piloto (comunicación personal, 03 de abril de 2019).

Adicionalmente, la normatividad indica que para el desarrollo de un medicamento se debe tener en cuenta la Farmacopea Mexicana (Secretaría de Salud de México, 2014a), para garantizar la identidad y pureza del medicamento, respecto a los métodos de control utilizados y su validación. En el caso del DMMET, que es una nueva entidad molecular, no existía información sobre su método analítico en la Farmacopea; por eso tuvieron que hacer primero el desarrollo del método y luego validarlo. Sin embargo, sí tuvieron en cuenta como soporte, la Farmacopea mexicana.

Sobre los requisitos para la solicitud de patente por el medicamento desarrollado, Silanes tuvo en consideración la regulación implementada por el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI) (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018b). A continuación, en la Tabla 6.2 se resumen los principales documentos normativos que regularon el desarrollo de las actividades de formulación y evaluación.

¹⁰⁴ Un medicamento de referencia es el indicado por la Secretaría de Salud de México como tal, que cuenta con el registro de dicha dependencia, que se encuentra disponible comercialmente y es seleccionado conforme a los criterios establecidos en las Normas (Cofepris, 2013c), para servir de referencia frente a otros medicamentos genéricos, a la hora de realizar las pruebas para demostrar que este medicamento es intercambiable.

Tabla 6.2. Documentos regulatorios y aspectos que se satisficieron durante la etapa de Desarrollo farmacéutico

Documentos regulatorios	Aspectos
NOM-073-SAA1	Especificaciones y requisitos para los estudios de estabilidad.
NOM-059-SSA1	Requisitos mínimos para el proceso de fabricación de medicamentos, considerando las condiciones de infraestructura.
NOM-177-SAA1	Tamaño de lote de referencia.
Farmacopea mexicana	Soporte en el uso de métodos de análisis y requisitos sobre identidad, pureza y calidad de los medicamentos.
Ley de la Propiedad Industrial	Condiciones para la solicitud y concesión de un título de propiedad intelectual.

Fuente: Elaboración propia a partir de las entrevistas realizadas (2019).

Además de la regulación mexicana descrita en la tabla anterior, durante esta etapa la compañía farmacéutica también tuvo en cuenta la regulación de la agencia regulatoria europea (EMA), en cuanto a las pruebas de estabilidad del medicamento; esto por los intereses de comercializar el medicamento en ese mercado (Ver apartado 6.2.1.6). Silanes siguió los parámetros de temperatura exigidos por la EMA, de acuerdo con las condiciones climáticas. De hecho, resultó ser más exigente la regulación europea en este tipo de pruebas. Esto implicó que las pruebas de estabilidad se hicieran a 30° y a 45° de temperatura, durante 24 meses, y no a 25° y a 40° como lo exige la regulación mexicana (Cofepris, 2016d).

Silanes igualmente siguió, otra normatividad, no regulatoria; entre estos documentos están: i) las guías ICH (*International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use*)¹⁰⁵ (ICH, 2019), que sirvieron como soporte para el desarrollo de distintos parámetros que se debían evaluar (en la preformulación y formulación principalmente) y que no existían, por ser el DMMET algo completamente innovador; y ii)

¹⁰⁵ El ICH, Consejo internacional para la armonización de los requisitos técnicos para productos farmacéuticos de uso humano, se encarga de reunir la opinión de las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica, para discutir los aspectos científicos y técnicos del registro de medicamentos. Su principal objetivo es emitir directrices, para la armonización de los requisitos para el registro de nuevos medicamentos (ICH, 2019).

la *United States Pharmacopeia* (USP, 2019), que como en el caso de la farmacopea Mexicana, sirvió para orientar algunas acciones en cuanto al desarrollo de la forma farmacéutica y el método analítico.

Como se ha descrito, la regulación de la etapa ha estado encaminada a garantizar que el medicamento que se fabrica para los ensayos clínicos es seguro, eficaz y de calidad. Por lo tanto, el objetivo de la regulación continúa siendo social, principalmente. La regulación busca garantizar la seguridad del consumidor y para ello fija requisitos que además permiten hacer trazabilidad a todo el proceso. En esta etapa el Gobierno mexicano no regula específicamente con fines económicos, pues el medicamento todavía está en proceso de desarrollo y no representa problemas en el mercado, por precios o competencia.

El único aspecto económico normado que puede fungir, de acuerdo con Blind (2012a), como una barrera para la entrada de nuevos competidores o medicamentos en el mercado, es el de la estabilidad del medicamento. Aquellos medicamentos que no sean estables en las diferentes zonas del país no podrán ser comercializados. Respecto a la regulación con fines institucionales, el único aspecto normado fue el de la propiedad intelectual sobre el medicamento.

6.1.3 Ensayos clínicos

Como se analizó en el capítulo 4, a partir de esta etapa aumentan los requisitos regulatorios dado el desarrollo de las pruebas de los medicamentos en humanos. De acuerdo con la Gerente de monitoreo clínico de Silanes, durante esta etapa los requisitos regulatorios que tuvieron que cumplirse se relacionaron principalmente con el tipo de pruebas y procedimientos a desarrollar, en las distintas fases de los ensayos.

De manera general, la regulación en los estudios clínicos de las tres fases estuvo asociada con los siguientes aspectos: i) sometimiento y aprobación de protocolos de investigación,

considerando tipos de pruebas, tamaño de muestra, manejo de urgencias, comité de ética, comité de investigación (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2019); ii) pruebas y procedimiento a realizar a través de un tercero autorizado (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014c); iii) características de los lugares donde se desarrollarán los estudios, por ejemplo licencias sanitarias, infraestructura, instalaciones (Cofepris, 2013c); iv) perfil y responsabilidades del investigador principal, así como del resto del equipo de investigación (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014c); y v) requisitos documentales para la autorización de los protocolos de investigación (Secretaría de Salud de México, 2016a). A continuación, en la Tabla 6.3 se resumen los documentos normativos y los principales aspectos regulados.

Tabla 6.3. Documentos y aspectos regulatorios que se satisficieron durante la etapa de ensayos clínicos

Documentos regulatorios	Aspectos
Ley General de Salud (LGS)	Condiciones y trámites para el desarrollo de investigaciones en seres humanos respecto a: i) responsabilidad del comité de ética en investigación, ii) bases para la investigación en humanos, iii) consentimiento de los sujetos de la investigación, y iv) responsabilidades de los diferentes actores involucrados.
Reglamento de la LGS en materia de investigación para la salud	Uso de métodos aleatorios para selección de la muestra, protección de la privacidad de los sujetos de investigación y características del consentimiento informado.
NOM-177-SSA1	Condiciones para realizar las pruebas de intercambiabilidad/ Pruebas para estudios fase I.
NOM-059-SSA1	Características de los medicamentos a emplear durante los ensayos clínicos.
Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud	Establecimiento de los requisitos y formatos para la solicitud de autorización de protocolos de investigación en seres humanos.

Fuente: Elaboración propia a partir de las entrevistas realizadas (2019).

Como en la etapa anterior, Silanes además tuvo en consideración otro tipo de normatividad. Dentro de este grupo de documentos destacan: i) la Guía de estudios de bioequivalencia para medicamentos sólidos orales, que orientó el desarrollo de los estudios de fase I (Consejo de Salubridad General, 2016); ii) la Guía de diagnóstico y tratamiento farmacológico de la diabetes (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2018), para determinar el medicamento que darían a los pacientes del grupo de control, a fin de comparar la eficiencia del DMMET, durante los ensayos clínicos; iii) los Lineamientos para cumplir las buenas prácticas clínicas en la investigación para la salud (Cofepris, 2012c), que orientaron en general las acciones de los actores participantes en los ensayos clínicos; y iv) la normatividad propia de las instituciones donde llevaron a cabo la investigación, como el IMSS, que determina los procedimientos y trámites para el desarrollo de dichas actividades.

También tuvieron en cuenta las buenas prácticas de investigación clínica internacionales (ICH E6 *Good Clinical Practice*) (ICH, 2016b), que describen las responsabilidades y expectativas de todos los actores participantes en los estudios de investigación clínica. Además, siguieron las recomendaciones para el cuidado médico de la diabetes de la *American Diabetes Association* (ADA, 2009), para determinar los niveles de hemoglobina glicosilada que debería bajar el medicamento, para ser considerado eficiente.

De acuerdo con los objetivos de la regulación, en esta etapa el Gobierno mexicano ha regulado con fines sociales principalmente (Leone & Hemmelskamp, 1998; Stewart, 2010; Blind, 2012a; 2016). Como se mencionó previamente, el fin de la regulación es proteger a la sociedad, en este caso se trata de la protección de la salud de los sujetos que participan en los ensayos clínicos. Como indica la Ley General de Salud (LGS), “*En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar*” (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2019).

Otro conjunto de documentos normativos siguió objetivos institucionales (Brousseau, 1998; Blind, 2010; 2012a; United Nations, 2017); en lo que refiere al control de los derechos de

responsabilidades. En el caso de los ensayos clínicos este tipo de regulación se enfoca en proteger los derechos de los sujetos que participan en los estudios, y a su vez en asegurar las responsabilidades de los diferentes actores que participan, entre ellos los investigadores y los miembros del comité de ética en investigación.

6.1.4 Registro Sanitario

Como se aseguró en el capítulo 5, en el apartado 0, el objetivo de esta etapa fue la consolidación del *dossier*, que reúne la información legal, técnica o clínica, y de calidad del medicamento (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b). En este sentido, los requisitos regulatorios en su mayoría fueron cumplidos, y han sido expuestos, en las respectivas etapas en las que se desarrollaron las actividades. Por ejemplo, en el aspecto técnico, los requisitos que se tuvieron que cumplir se relacionaron con el desarrollo de los ensayos clínicos, respecto a: i) el sometimiento y aprobación de protocolos de investigación (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2019); ii) el equipo de investigación (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014c); y iii) las condiciones de infraestructura necesarias (Cofepris, 2013c).

En el aspecto legal, los requisitos que tuvieron que cumplir se relacionaron con: i) la fabricación del medicamento (NOM-059-SSA1) y del fármaco (NOM-164-SSA1) de acuerdo con las buenas prácticas de manufactura (Cofepris, 2016a; 2016b), para lo cual tuvieron que entregar los certificados de buenas prácticas de manufactura; ii) la titularidad de la patente del ingrediente activo o la licencia correspondiente, ambas inscritas en el IMPI (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b); y iii) la no invasión de derechos de propiedad intelectual vigentes (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2016b).

Respecto al aspecto de calidad, la regulación norma sobre: i) la identidad y pureza de los componentes de acuerdo a la farmacopea (Secretaría de Salud de México, 2014a); ii) la estabilidad del producto terminado (Cofepris, 2016d); iii) la eficacia terapéutica y seguridad,

la información para prescribir y el proyecto de etiqueta (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b); y iv) la licencia sanitaria del laboratorio de medicamentos (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b).

Así, propiamente en la etapa de registro se tienen en cuenta los requisitos establecidos en el reglamento de insumos para la salud (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b), y las indicaciones sobre el trámite, los formatos y pagos necesarios para la solicitud del registro sanitario para medicamentos alopáticos de fabricación nacional (Secretaría de Salud de México, 2016a). A continuación se presenta en la Tabla 6.4 la relación de documentos normativos y aspectos regulados en la etapa de registro sanitario

Tabla 6.4. Documentos y aspectos regulatorios que se satisficieron durante la etapa de solicitud de registro sanitario

Documentos regulatorios	Aspectos
Ley General de Salud (LGS)	Condiciones y trámites para el desarrollo de investigaciones en seres humanos respecto a: i) responsabilidad del comité de ética en investigación, ii) bases para la investigación en humanos, iii) consentimiento de los sujetos de la investigación, y iv) responsabilidades de los diferentes actores involucrados.
Ley de la Propiedad Industrial	Condiciones para la solicitud y concesión de un título de propiedad intelectual.
Reglamento de Insumos para la Salud	Requisitos para solicitar el registro sanitario de medicamentos alopáticos.
Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud	Condiciones para el uso de animales de laboratorio; uso de métodos aleatorios para selección de la muestra, protección de la privacidad de los sujetos de investigación y características del consentimiento informado para el desarrollo de ensayos clínicos.
Reglamento de la Ley de la Propiedad Industrial	Publicación de la gaceta con el listado de productos objeto de protección para la identificación de controversias en la titularidad.
Farmacopea mexicana	Soporte en el uso de métodos de análisis y requisitos sobre identidad, pureza y calidad de los medicamentos.
NOM-059-SSA1	Requisitos mínimos para el proceso de fabricación de medicamentos.

Documentos regulatorios	Aspectos
NOM-164-SSA1	Requisitos mínimos para el proceso de fabricación de fármacos.
NOM-073-SAA1	Especificaciones y requisitos para los estudios de estabilidad.
NOM-177-SAA1	Condiciones para realizar las pruebas para estudios fase I; tamaño de lote de referencia.
Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud.	Establecimiento de los requisitos y formatos para la solicitud del registro sanitario.

Fuente: Elaboración propia a partir de las entrevistas realizadas (2019).

En la etapa propiamente de registro Silanes no tuvo en cuenta ninguna otra normatividad (además de la ya mencionada en los apartados 6.1.2 y 6.1.3). Sin embargo, la compañía sí ha revisado la guía internacional para el armado del *dossier* CTD (*The Common Technical Document*), para informarse sobre los requisitos estandarizados para la solicitud de registro sanitario en otras agencias regulatorias (ICH, 2016a). Solamente cuando la compañía quiera comercializar su medicamento en otros mercados tendrá que verificar y cumplir con la regulación de las agencias correspondientes.

Siguiendo la tipología de regulación propuesta por diversos autores (Leone & Hemmelskamp, 1998; Stewart, 2010; Blind, 2012a; 2016; United Nations, 2017), para la etapa de registro, la mayor parte de la normatividad tiene un fin social, proteger a la población mexicana, futuros pacientes a quienes se les recetará el DMMET. Esta protección se regula desde diferentes aristas: i) la calidad, seguridad y eficiencia propias del medicamento, ii) la información de prescripción del medicamento, ii) la información de la etiqueta del medicamento, y iv) las condiciones de fabricación del laboratorio.

Por las características del acuerdo sobre los trámites, formatos y requisitos para la solicitud del registro sanitario para medicamentos alopáticos de fabricación nacional, se puede identificar que este documento tiene unos fines institucionales, pues allí se definen las

responsabilidades de los actores involucrados. En este caso el de la Cofepris como entidad encargada de autorizar la comercialización del medicamento, a través del otorgamiento del registro sanitario. Otro de los aspectos institucionales que se regulan en esta etapa se refieren a la propiedad intelectual de las invenciones, con el propósito de proteger los derechos morales y patrimoniales de los inventores.

Por su parte, la regulación sobre los aspectos legales y técnicos del medicamento también tiene objetivos desde la esfera económica. Los requisitos allí expresados se convierten en un mecanismo para regular el acceso de nuevos medicamentos o competidores al mercado (Blind, 2016). Además, la característica de renovación del registro sanitario, que para el caso del DMMET será a futuro, se convierte en un mecanismo para regular la competencia entre los medicamentos que se comercializan actualmente.

6.1.5 Manufactura

Actualmente el DMMET se encuentra en el trámite de solicitud del registro sanitario ante la Cofepris, por lo que las actividades propias de fabricación del medicamento no se han llevado a cabo. En este sentido, los requisitos regulatorios que la empresa tendrá que satisfacer son los que se detallan en el capítulo 4, apartado 4.2.7, y que se resumen en la Tabla 6.5.

Hasta el momento Silanes no ha considerado revisar y satisfacer ninguna otra normatividad, no regulatoria, para la fabricación del DMMET. Tampoco han planeado incorporar requisitos regulatorios internacionales de otras agencias.

Tabla 6.5. Documentos y aspectos regulatorios que se satisfarán durante la etapa de manufactura

Documentos regulatorios	Aspectos
NOM-059-SSA1	Características de la producción y manejo de medicamento, según las buenas prácticas de fabricación.
NOM-164-SSA1	Características de la producción y manejo de fármacos, según las buenas prácticas de fabricación.
Ley General de Salud (LGS)	Penas por adulteración, falsificación, contaminación o alteración de fármacos o aditivos de medicamentos.
Ley Federal sobre Metrología y Normalización	Indicación de la cantidad de producto contenida de acuerdo con el Sistema General de Unidades de Medida.

Fuente: Elaboración propia a partir de las entrevistas realizadas (2019).

Respecto a los objetivos de regulación de esta etapa, el principal objetivo continúa siendo social. La protección de los pacientes potenciales es la principal motivación de la regulación; en función de esto es que se plantean los requisitos para la fabricación de los medicamentos, así como las sanciones en caso de adulteración, alteración o contaminación de los medicamentos o sus componentes. En relación con este último aspecto, la regulación también tendría un fin institucional, asociado con la definición de las responsabilidades del laboratorio fabricante del medicamento.

6.1.6 Comercialización

Por las mismas razones dadas en la etapa anterior, las actividades de comercialización aún no se empiezan a desarrollar. Sin embargo, de acuerdo con el Gerente médico y de marketing de Silanes, en los siguientes aspectos han tenido o tendrán que satisfacer requisitos regulatorios: i) el nombre y marca comercial del medicamento (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018b), que no debe llevar ni la indicación terapéutica ni el nombre del principio activo; ii) las condiciones para la venta del medicamento (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2019), que de acuerdo a la clasificación de la LGS, el DMMET pertenece a la fracción IV y solo puede ser vendido con receta médica, y puede resurtirse tantas veces

como lo indique el médico que prescriba; iii) las condiciones para la publicidad del medicamento (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014a), que debe ir dirigida solamente a los profesionales de la salud; iv) la información de la etiqueta del medicamento (Cofepris, 2017a), que debe señalar que es necesario reportar los efectos adversos.

Dados los intereses de la compañía en que el DMMET sea incluido en el Compendio Nacional de Insumos para la Salud (antes Cuadro básico y catálogo de medicamentos del sector salud), tendrá que cumplir con los requisitos para su incorporación (Consejo de Salubridad General, 2011a; Secretaría de Salud de México, 2019). En la Tabla 6.6 se resumen los documentos normativos y los aspectos que Silanes mencionó que tendrán que satisfacer, así como otros documentos exhibidos en el capítulo 4, apartado 4.2.8.

Tabla 6.6. Documentos y aspectos regulatorios que se satisfarán durante la etapa de comercialización

Documentos regulatorios	Aspectos
Ley General de Salud (LGS)	Clasificación y condiciones para la venta de medicamentos; penas por adulteración, falsificación, contaminación o alteración de fármacos o aditivos de medicamentos.
Ley de la Propiedad Industrial	Registro de marcas comerciales.
Ley Aduanera	Sobre las condiciones para la entrada y salida de mercancía del territorio nacional.
Ley Federal de Competencia Económica	Condiciones para garantizar la libre competencia y la competencia económica.
Ley de Protección al Consumidor	Mecanismos para proteger los derechos y cultura del consumidor y procurar la equidad, certeza y seguridad jurídica en las relaciones entre proveedores y consumidores.
Reglamento de la LGS en materia de publicidad	Condiciones y público a quién debe ir dirigida la publicidad del medicamento.
Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud	Condiciones para la solicitud de actualización del Compendio Nacional de Insumos para la Salud.
NOM-072-SSA1	Información en el etiquetado de medicamentos.

Documentos regulatorios	Aspectos
NOM-220-SSA1	Información sobre reporte de efectos adverso.
Código de Comercio	Sobre los derechos y obligaciones de los comerciantes.
Código Fiscal de la Federación	Impuestos y obligaciones por la realización de actividades económicas en el país.

Fuente: Elaboración propia a partir de las entrevistas realizadas (2019).

Silanes también tendrá en consideración los códigos de ética y transparencia de Cetifarma, sobre buenas prácticas de promoción y publicidad, así como de interacción con organizaciones de pacientes (Cetifarma, 2019). De otro lado, de acuerdo con el Gerente médico y de marketing aún no se hace consulta de normatividad internacional pues no se ha definido aún el plan de comercialización del DMMET.

Según los aspectos a regular, presentados en la Tabla 6.6, se considera que el objetivo de la regulación es en mayor medida de tipo económico, en cuanto a la regulación de precios, la fijación de condiciones para una competencia justa, las barreras a la conformación de monopolios y la fijación de precios (Leone & Hemmelskamp, 1998; Stewart, 2010; Blind, 2012a; 2016; United Nations, 2017).

Sin embargo, se preserva el objetivo social de la regulación, en cuanto a la protección de los consumidores, que en este caso serán los pacientes a quienes se les recete el DMMET. Esto se evidencia en la regulación de la publicidad, las condiciones para la venta del medicamento y el interés por llevar registro sobre los efectos adversos que pueda generar el medicamento. Por otra parte, también se evidencian fines institucionales de la regulación, puntualmente respecto a las responsabilidades que tendrá Silanes frente al Gobierno mexicano, por la comercialización del medicamento.

6.1.7 Farmacovigilancia

Las actividades de farmacovigilancia se han realizado desde la etapa de los ensayos clínicos, por lo que los requisitos regulatorios se han tenido que satisfacer desde entonces. La mayor parte de la regulación en farmacovigilancia se concentra en normar sobre los siguientes aspectos (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b; Cofepris, 2017a): i) control sobre los estudios clínicos en desarrollo y realizados, para llevar registro sobre los resultados y efectos adversos observados; ii) plan de manejo de riesgos (PMR); iii) reporte de efectos adversos del medicamento; y iv) reportes periódicos de seguridad, a partir de la comercialización del medicamento.

Como se evidenció en el capítulo 4, apartado 4.2.9, actualmente el único documento regulatorio que norma las actividades relacionadas con farmacovigilancia es la NOM-220-SSA1 (Cofepris, 2017a; Cofepris, 2017b). Silanes también ha considerado otra normatividad, no publicada en el Diario Oficial de la Federación (DOF), específicamente algunas guías emitidas por el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) respecto al contenido del PMR y a la manera en que se deben elaborar los reportes sobre los efectos adversos (Cofepris, 2018d; 2019). De igual forma, la compañía ha consultado guías internacionales para la elaboración de dichos reportes (ICH, 2004; Red PARF, 2010), así como guías de Australia (AGDH, 2018) y Canadá (Government of Canada, 2013); principalmente para la identificación y clasificación de los riesgos.

El objetivo de la regulación en las actividades de farmacovigilancia es completamente social. Se rige por el principio de asegurar la salud del paciente, desde que se está desarrollando el medicamento (pruebas en humanos) hasta que está comercializándose en el mercado. El fin de la regulación es garantizar que el medicamento no genera ni generará efectos adversos sobre la salud de quienes lo consuman.

6.2 Efectos generados por la regulación en el desarrollo del DMMET

De acuerdo con la literatura analizada en el capítulo 1, apartado 1.1, en los estudios sobre la relación entre regulación e innovación se ha encontrado que la regulación puede tener tanto un efecto negativo como positivo en la innovación (Brousseau, 1998; Stewart, 2010; Blind, 2012b; United Nations, 2017), así como en las actividades conducentes a la innovación (Blind, 2012a). La regulación puede, por ejemplo, provocar un incremento de la competencia, a partir de la promoción de la innovación, o contrariamente, puede reducirla mediante la fijación de una barrera para acceder al mercado. Puede crear incentivos para el desarrollo de nuevos productos mediante la imposición del uso de un tipo de tecnología limpia, pero también podría generar un efecto negativo al reducir los incentivos para explorar otro tipo de tecnologías (Blind, 2012a; 2016). Así, la influencia de la regulación sobre la innovación puede ser positiva para un conjunto de empresas o para un sector, y negativa para otros; y tendrá un efecto diferente de acuerdo con el actor que se esté evaluando.

Como señala Blind (2012a), dependiendo de los costos de cumplimiento y los incentivos que la regulación genere dependerá la decisión de las empresas de innovar o de seguir adelante con el proyecto de innovación en caso de haberlo ya iniciado. A partir de la revisión de la literatura, y como se presentó en el capítulo 2, apartado 2.3, se identificaron los aspectos que la regulación puede afectar, en relación con el producto innovador en sí mismo o en un sentido más amplio a nivel de empresa. Para cada uno de los aspectos analizados se identificó la manera en que la regulación podría afectarlos, de manera positiva, negativa, o sin efecto (Ver Tabla 2.7).

A partir de la información suministrada por los entrevistados, se identificaron y distinguieron aspectos que fueron afectados por la regulación, de acuerdo a cada una de las etapas del proceso de desarrollo del medicamento (Ver apartado 6.2.1); así mismo, se identificaron y analizaron otros aspectos que se vieron afectados, por factores diferentes a la regulación, que podrían hacer uso de esta para obtener en ellos el efecto deseado en pro de la innovación (Ver apartado 6.2.2).

6.2.1 Efectos según las etapas del proceso de innovación

A continuación se evidencian los aspectos afectados por la regulación en cada etapa del proceso de desarrollo del medicamento. Para cada etapa se analiza el efecto encontrado y se contrasta con la literatura, a fin de evidenciar si el hallazgo confirma, contradice o incorpora nueva evidencia respecto a lo que dicen los autores que han estudiado la relación entre regulación e innovación.

6.2.1.1 Investigación y Desarrollo

Como se ha mencionado previamente, en la etapa de I+D, la regulación es mínima y no condiciona en gran medida el desarrollo de las actividades de investigación (síntesis y selección de la molécula). En la Tabla 6.7 se evidencia que la regulación afectó solamente las etapas de protección intelectual y estrategia de innovación, de manera positiva. Para los otros aspectos, de acuerdo con los entrevistados, la regulación no generó ningún efecto.

Tabla 6.7. Efectos causados por la regulación en la etapa de I+D

Respecto al producto innovador	Efecto	Respecto a la empresa	Efecto
Costos	s.e.	Acceso a fuentes de financiamiento	s.e.
Calidad del producto	s.e.	Acceso/ intercambio de información	s.e.
Producción	s.e.	Competitividad	s.e.
Comercialización	s.e.	Reconocimiento	s.e.
Grado de novedad	s.e.	Relación con otros actores	s.e.
Precio de venta	s.e.	Estrategia de innovación	(+)
Retorno de la inversión	s.e.		
Tiempo planeado	s.e.		
Propiedad intelectual	(+)		

Fuente: Elaboración propia a partir de las entrevistas realizadas (2019).
(-) efecto negativo; (+) efecto positivo; s.e.=sin efecto.

De acuerdo con los entrevistados, la regulación sobre propiedad intelectual tuvo un efecto positivo en el desarrollo del medicamento, y en general para los intereses de la empresa. Dicha regulación fungió como incentivo para que Silanes invirtiera en I+D y llevara a cabo su estrategia de innovación, porque le aseguraba que, una vez satisfechos los requisitos, podría proteger sus resultados por 20 años, mediante una patente de invención, evitando que entren medicamentos genéricos a competir en su mercado. Aquí conviene considerar que Silanes es una empresa de gran tamaño que de manera recurrente invierte en I+D, por lo que su percepción de este efecto puede diferir de lo que otras empresas nacionales de menor tamaño podrían percibir.

Este hallazgo confirma lo que han evidenciado otros autores, en sus estudios para las industrias farmacéutica de Estados Unidos y Reino Unido, respecto a que la exigencia de la regulación para la protección de nuevas sustancias o activos químicos en la industria provoca incrementos en la inversión en I+D, aunque principalmente para empresas de gran tamaño (Grabowski & Vernon, 1977; Koch, Rafiqzaman, & Rao, 2004; Grossmann, 2013). También, se confirma la idea existente en la literatura sobre la regulación como instrumento para el fomento de la innovación, al proteger las invenciones y de esa forma favorecer el desarrollo de futuras innovaciones (Blind, 2010). De hecho, Katz (2007), evidenció que algunos países como Estados Unidos, Japón y algunos otros de la Unión Europea permiten la extensión de la vigencia de la patente, bajo ciertas condiciones, para compensar los obstáculos regulatorios, sobre todo por los tiempos de aprobación que implican.

Por otro lado, la regulación no tuvo ningún efecto sobre la vinculación de la empresa farmacéutica con otros actores del SISFarMex, como se habría esperado, dado que las actividades de I+D de la industria, en la mayoría de los países, se desarrollan de manera cooperativa entre el sector académico y la industria. En el caso de México, ninguno de los documentos normativos está orientado a fomentar ni requiere forzosamente la articulación de las compañías farmacéuticas con otros actores. En el caso del DMMET, como se analizó en el capítulo 5, solamente se articularon con algunas CROs y universidades nacionales y extranjeras, para el desarrollo de algunas pruebas en específico. En estos casos la vinculación

se dio a través de contratos de compra de servicios por lo que no se considera que haya habido cooperación o innovación colaborativa, sino un intercambio comercial. Como se indicó en el capítulo 3, en general son escasas las actividades de I+D colaborativas en la industria farmacéutica mexicana, no solamente por falta de regulación que la promueva sino quizás también por aspectos asociados a la cultura de innovación de los actores del SISFarMex.

De acuerdo con la evidencia recabada, la regulación de la industria farmacéutica mexicana no afecta ni positiva ni negativamente la relaciones entre los actores del SISFarMex para el desarrollo de nuevos medicamentos. En este sentido, en el estudio de caso no resultó relevante la regulación como mecanismo para afectar la relación entre los actores del sistema de innovación, como lo sugiere Blind (2010). Desde la óptica de este autor, la regulación podría promover la relación entre actores del lado de la oferta, como empresas competidoras, empresas proveedoras, universidades y centros de investigación, entre otros, para incentivar el intercambio de información, la creación de mercados que permitan grupos de trabajo colaborativo, o proveer incentivos para la innovación colaborativa, por ejemplo.

6.2.1.2 Desarrollo farmacéutico

En el caso de las actividades de formulación y evaluación (desarrollo farmacéutico), la regulación tuvo tanto efectos positivos como negativos. En el caso de los efectos positivos, se relacionaron principalmente con la calidad y producción del medicamento, que dado el aumento en las exigencias se mejoraron las condiciones de calidad; mientras que los efectos negativos se asociaron a los costos y tiempos planeados, que se incrementaron y llevaron a generar mayor incertidumbre sobre el retorno de la inversión. En la Tabla 6.8 se resumen los efectos causados.

Sobre los demás aspectos, los entrevistados manifestaron que la regulación no generó ningún efecto. En el caso del relacionamiento entre actores, donde se habría esperado un efecto positivo como lo sugiere la literatura (descrito en la etapa anterior 6.2.1.1), no se evidenció

ningún efecto; la regulación no estuvo direccionada a generar vinculación. En ese sentido, la regulación no ha normado con objetivos económicos, para promover interacción entre organizaciones del lado de la oferta en pro de la innovación como lo han sugerido algunos autores (Malerba, 2004a; Blind, 2010).

Tabla 6.8. Efectos causados por la regulación en la etapa de desarrollo farmacéutico

Respecto al producto innovador	Efecto	Respecto a la empresa	Efecto
Costos	(-)	Acceso a fuentes de financiamiento	s.e.
Calidad del producto	(+)	Acceso/ intercambio de información	s.e.
Producción	(+)	Competitividad	s.e.
Comercialización	s.e.	Reconocimiento	s.e.
Grado de novedad	s.e.	Relación con otros actores	s.e.
Precio de venta	s.e.	Estrategia de innovación	s.e.
Retorno de la inversión	(-)		
Tiempo planeado	(-)		
Propiedad intelectual	s.e.		

Fuente: Elaboración propia a partir de las entrevistas realizadas (2019).
 (-) efecto negativo; (+) efecto positivo; s.e.=sin efecto.

Respecto al incremento en la calidad de los medicamentos, esto se ha dado gracias a los fines sociales de la regulación, la protección y seguridad de los pacientes (Blind, 2016; Abraham & Davis, 2020), que lleva a que se actualicen e incrementen ciertos requisitos sobre la seguridad y eficiencia de los medicamentos (Bognar, y otros, 2017). El hallazgo confirma lo que también evidenció Reaves (2003), en su estudio sobre el efecto de la ley de 1983 (*Orphan Drug Act*) en la industria farmacéutica estadounidense, en cuanto a que la regulación puede fomentar el desarrollo de innovaciones para cumplir con la nueva regulación y los nuevos requisitos.

Contrariamente, los efectos negativos de la regulación de esta etapa se asociaron con: i) incremento en los costos de cumplimiento, dado los cambios en la normatividad que obligaron a repetir pruebas y a satisfacer nuevos requisitos (respecto a los lotes piloto), tal

como lo evidenciaron DiMasi y otros (2016); y ii) retrasos en los tiempos planeados, a consecuencia de los nuevos requisitos que tuvieron que satisfacer, puntualmente frente al desarrollo de nuevas pruebas y para demostrar el grado de novedad de la molécula (esto se explica con más detalle en el apartado 6.2.1.4).

Estos efectos negativos confirman lo señalado por Stewart (2010), respecto a que la rigurosidad de los cambios en la regulación puede generar costos de cumplimiento muy altos que resulten desfavoreciendo la innovación. Los hallazgos también confirman lo evidenciado por Grabowski & Vernon (1977), para la industria farmacéutica estadounidense, donde las mayores exigencias de la regulación, para asegurar la efectividad de los medicamentos conllevó mayores costos, tiempo, riesgos y el abandono de algunos proyectos de desarrollo de nuevos medicamentos. En el caso del DMMET, los cambios en la normatividad no afectaron la continuidad del proyecto, pero sí generaron sobrecostos e incremento del tiempo planeado, con lo que también resultó afectado el retorno esperado de la inversión. Quizás en empresas de menor tamaño estos efectos no sean tan severos, en la medida que tengan la capacidad de adaptar más fácilmente sus procesos a los nuevos requerimientos.

No obstante, a pesar de los cambios en la normatividad, los entrevistados reconocieron que la regulación dio flexibilidad y libertad a las empresas para elegir la tecnología o método para realizar los ajustes y nuevas pruebas frente a algunos requerimientos, como las pruebas de estabilidad del medicamento. Al respecto, la flexibilidad puede ser el resultado de un proceso de diseño de regulación basado en desempeño o rendimiento, en el cual se permite a las empresas innovar (Sugarman, 2009; Carrigan & Coglianese, 2011). De acuerdo con esto y según los entrevistados, la regulación afectó positivamente algunas actividades del proceso de producción de los medicamentos, al brindarles flexibilidad.

6.2.1.3 Ensayos clínicos

Los efectos de la regulación en la etapa de ensayos clínicos fueron negativos; se asociaron principalmente con las actividades de aprobación de los protocolos de investigación, que repercutieron en los costos y tiempos planeados, así como con el retorno de la inversión. Para los demás aspectos no se evidenció ningún efecto. En la Tabla 6.9 se resumen los efectos generados.

Tabla 6.9. Efectos causados por la regulación en la etapa de ensayos clínicos

Respecto al producto innovador	Efecto	Respecto a la empresa	Efecto
Costos	(-)	Acceso a fuentes de financiamiento	s.e.
Calidad del producto	s.e.	Acceso/ intercambio de información	s.e.
Producción	s.e.	Competitividad	s.e.
Comercialización	s.e.	Reconocimiento	s.e.
Grado de novedad	s.e.	Relación con otros actores	s.e.
Precio de venta	s.e.	Estrategia de innovación	s.e.
Retorno de la inversión	(-)		
Tiempo planeado	(-)		
Propiedad intelectual	s.e.		

Fuente: Elaboración propia a partir de las entrevistas realizadas (2019).
 (-) efecto negativo; (+) efecto positivo; s.e.=sin efecto.

Durante esta etapa no se evidenciaron efectos positivos de la regulación en la innovación, pero sí efectos negativos. Se relacionaron con los tiempos de aprobación de los protocolos de los estudios clínicos, que para el caso de los estudios de fase III tardó tres meses. Esto a pesar de que en la regulación se indica que el plazo es de treinta días (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014c, pág. 12); y de que en la política farmacéutica nacional (PFN) se fija como necesario la rápida aprobación de los dictámenes de los comités de investigación y de los protocolos de investigación (Secretaría de Salud de México, 2005a, pág. 132).

Según la Gerente de monitoreo clínico, las demoras estuvieron asociadas a dos factores: i) la falta de personal en la Cofepris; y ii) la falta de especificación de los formatos que se deben emplear para algunos trámites, que conllevan a reprocesamientos para ambas partes (comunicación personal, 04 de abril de 2019). Los dos factores indican que los obstáculos no se asocian directamente a los requisitos regulatorios, sino a problemas con la ejecución de la regulación y con las capacidades operativas de la Cofepris. Este hallazgo se suma a lo evidenciado por Babyar (2017), para la FDA, respecto a las barreras a la innovación asociadas a falta de personal en la agencia reguladora.

Estos retrasos también implicaron aumentos en los costos planeados, así como incremento de la incertidumbre sobre los retornos de la inversión. El efecto negativo, por los retrasos provocados, es confirmatorio de la evidencia que encontraron Grabowski & Vernon (1977); ellos evidenciaron que las demoras de la agencia reguladora de Estados Unidos ocasionaban incrementos en los costos y mayor riesgo, con lo que se desincentivaba el desarrollo de nuevos medicamentos.

Respecto a los tiempos de respuesta por parte de la Cofepris, se debe considerar que, aunque la Agencia ha pretendido agilizar los tiempos de autorización de los protocolos de investigación, por ejemplo, a través del uso de terceros autorizados para los estudios de fase I, o de las Unidades Habilitadas para el Pre-dictamen (UHAP) para estudios de fases avanzadas, los tiempos no han mejorado como se esperaba. Esto podría asociarse a la burocracia excesiva para algunos procedimientos, que puede ser resultado de la imposición de requisitos procesales o procedimentales adicionales por parte del ente regulador, como lo han identificado Carrigan & Coglianesi (2011); en este caso podría ser por imposición de la Secretaría de Salud, que es quien define las funciones de la Cofepris. Así, la evidencia sugiere que no se satisface el principio de que la regulación debe estar diseñada de tal forma que le haga más sencilla la vida a las empresas, promoviendo su competitividad y crecimiento, recomendado por la OCDE (2012).

Por otra parte, aunque desde la regulación se exigió el relacionamiento entre los diferentes actores del sistema de innovación, para el desarrollo de algunas fases de los ensayos clínicos, la evidencia sugiere que la regulación no está diseñada para promover la innovación colaborativa o abierta, como sugieren McKelvey, Orsenigo, & Pammolli (2004). Tampoco se emplea como instrumento para fomentar la cooperación, el intercambio de información o la creación de mercados de trabajo conjunto, como sugiere Blind (2010) y como se evidenció en el capítulo 3, sino que está pensada simplemente bajo la concepción de especialización y complementariedad (Malerba, 2002), donde cada agente del sistema tiene ciertas capacidades para desarrollar alguna tarea en particular.

Específicamente, Silanes se relacionó con los siguientes actores y por los siguientes objetivos: i) con actores en el extranjero, para el desarrollo de pruebas sobre el mecanismo de acción; ii) con terceros autorizados por la Cofepris, para el sometimiento y ejecución de los estudios clínicos de fase I (Cofepris, 2013c); y iii) con centros de investigación públicos y privados, como universidades, hospitales, clínicas de investigación y CRO, entre otros, así como con los respectivos comités de éticas de esas instituciones, para el desarrollo de los estudios clínicos de fase II y III (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2019). Para todos los casos, la articulación se dio mediante la contratación de servicios por parte de Silanes¹⁰⁶, en vez de acuerdos o convenios de cooperación.

Adicional a los efectos analizados, el caso también permitió identificar otros efectos de la regulación en el Sistema de Innovación, que no han sido discutidos en la literatura existente. Los hallazgos evidenciaron que la regulación también puede generar efectos positivos para otros actores de la industria, diferentes a las empresas farmacéuticas. De acuerdo con los entrevistados, y como se ha propuesto desde la PFN (Secretaría de Salud de México, 2005a), en el transcurso de los años los centros de investigación, encargados de la ejecución de los

¹⁰⁶ De acuerdo con el Director de I+D de Silanes, aunque con la mayoría de las organizaciones se vincularon a través de contratos de compra de servicios, en muchos de esos casos se dieron actividades de cooperación donde tanto Silanes como sus contrapartes obtuvieron resultados positivos. Además, la falta de procedimientos claros sobre transferencia de tecnología y propiedad intelectual (Comunicación personal, 19 de junio de 2018), así como la falta de regulación que permita a las instituciones públicas recibir equipos y financiamiento externo (Secretaría de Salud de México, 2005a), limitaron las posibilidades de establecer acuerdos de cooperación.

estudios clínicos, han incrementado sus capacidades de investigación y han evolucionado, para cumplir con las exigencias de la Cofepris.

La regulación ha incentivado esta mejora en los centros, y ha contribuido a través de las capacitaciones ofrecidas por la Cofepris y por la Combioética. Con esto se ha logrado que los ensayos clínicos se hagan con mayor calidad y cumpliendo con los estándares internacionales (ICH, 2016b); y a su vez se ha logrado que los centros de investigación tengan reconocimiento a nivel internacional. En este sentido, el efecto positivo se refleja en las capacidades de estos actores del sistema de innovación, que también impacta a las empresas y a la industria en general, en el desarrollo de nuevos medicamentos.

Este esfuerzo de la Cofepris, por mejorar las capacidades en el desarrollo de investigación clínica, se direcciona en el mismo sentido que las acciones de otras agencias como la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), que busca la alineación y armonización regulatoria, para garantizar que los medicamentos registrados sean competitivos, desde la perspectiva regulatoria, en mercados internacionales (Favale, Vilha, Nachiluk, Cano, & Gambôa, 2019).

6.2.1.4 Registro sanitario

De acuerdo con los entrevistados, durante esta etapa no se evidenciaron efectos positivos de la regulación en la innovación, solamente negativos. Los problemas evidenciados no se relacionaron con los requisitos regulatorios sino con su ejecución, los efectos negativos surgen por demoras de la Cofepris para dar respuesta a los trámites para la autorización del registro sanitario. Sobre los demás aspectos no se evidenció ningún efecto. En la Tabla 6.10 se resumen los aspectos afectados.

Tabla 6.10. Efectos causados por la regulación en la etapa de registro sanitario

Respecto al producto innovador	Efecto	Respecto a la empresa	Efecto
Costos	(-)	Acceso a fuentes de financiamiento	s.e.
Calidad del producto	s.e.	Acceso/ intercambio de información	s.e.
Producción	s.e.	Competitividad	(-)
Comercialización	(-)	Reconocimiento	s.e.
Grado de novedad	s.e.	Relación con otros actores	s.e.
Precio de venta	s.e.	Estrategia de innovación	(-)
Retorno de la inversión	(-)		
Tiempo planeado	(-)		
Propiedad intelectual	s.e.		

Fuente: Elaboración propia a partir de las entrevistas realizadas (2019).
 (-) efecto negativo; (+) efecto positivo; s.e.=sin efecto.

La principal barrera que encontraron en la regulación, durante la etapa de registro, fue el tiempo de respuesta por parte de la Cofepris. Específicamente, el obstáculo se evidenció desde que la compañía farmacéutica presentó ante el Comité de Moléculas Nuevas (CMN) la información sobre el DMMET, como prerrequisito para someter la solicitud de registro. A pesar de que en el reglamento interior del CMN se establece que la conclusión se informará en un plazo no mayor a veinte días hábiles (Consejo de Salubridad General, 2011a), para cuando se realizó la entrevista, la respuesta había tardado más de cinco meses.

Como se mencionó en el capítulo 5, apartado 5.2, solo recibieron de parte de la Cofepris una prevención, en la que les solicitaron información adicional sobre la seguridad y eficacia del medicamento, para demostrar su superioridad. A su vez, esta prevención sustenta otros efectos negativos: i) incrementa los costos, dadas las nuevas actividades que se deben hacer, ii) retrasa el proceso de entrada del producto al mercado, y con éste su comercialización, iii) dilata la generación de ingresos por ventas, y iv) afecta la competitividad de la empresa.

De acuerdo con la PFN, la Cofepris ha mejorado el plazo de otorgamiento de los registros sanitarios para medicamentos innovadores¹⁰⁷, sin embargo, la percepción de Silanes es que esto solo se ha logrado con los medicamentos de fabricación extranjera, pues mediante los acuerdos de equivalencia (analizados en el capítulo 4, apartado 4.2.6) se acelera este trámite.

De acuerdo con la literatura, el tiempo que tome la agencia reguladora para la aprobación de un nuevo medicamento es determinante para fomentar futuras innovaciones (Abraham & Courtney, 2007); en Estados Unidos, por ejemplo, algunas leyes para modernizar y acelerar el proceso de armonización han impactado positivamente, incrementando el desarrollo de nuevos medicamentos, aumentando el valor presente neto de los retornos esperados y con ello incrementando la inversión futura en I+D (Vernon, Golex, & Nardinelli, 2009; Stahl, 2009).

Con el estudio de caso del DMMET se confirma esta relación entre el tiempo que toma la autorización sanitaria y la decisión de futuras inversiones; sin embargo, la evidencia expone esta relación en sentido opuesto, el retraso regulatorio de la autorización sanitaria es determinante para la estrategia de innovación de la empresa, en cuanto a las decisiones sobre futuras inversiones en actividades de I+D, tal como se ha concluido también en otros estudios (Katz, 2007; Peter, Veen, Doranova, & Miedzinski, 2014a; Chorniy, Bailey, Civan, & Maloney, 2019). La evidencia señala que los efectos negativos se asociaron en mayor medida a problemas con la ejecución de la regulación, más que con los requisitos regulatorios. En este sentido, la capacidad de gestión de la Cofepris se convierte en uno de los aspectos que obstaculiza el proceso de innovación, y quizás de una forma más profunda en los proyectos de innovación de empresas de menor tamaño, que tienen menor capacidad financiera y por ende representa mayor riesgo en la inversión para innovación.

¹⁰⁷ De acuerdo con la Secretaría de Salud y Cofepris (2015), con los acuerdos de equivalencia el plazo para el otorgamiento del registro sanitario de medicamentos innovadores en México pasó de 360 a 60 días en promedio, superando el plazo en otros países como Brasil, India, Argentina, Reino Unido y Estados Unidos.

Respecto a las actividades adicionales para demostrar la superioridad del DMMET respecto a la metformina, estas fueron exigidas porque había diferencia de opiniones entre los miembros del CMN. De acuerdo con la Gerente de desarrollo farmacéutico, *“los funcionarios de Cofepris tienen [...] distintos conceptos, distintas formas de ver las cosas [...] y cada quien tiene un criterio diferente [...] y eso se convierte en una barrera, porque genera retrasos en los tiempos de respuesta”* (Comunicación personal, 03 de abril de 2019).

Para los Gerentes de asuntos regulatorios y de marketing, las diferencias de criterio de los funcionarios pueden ser resultado de la pérdida de las capacidades de gestión de la Cofepris, por la falta de capacitación y los cambios constantes en la plantilla de funcionarios, que a su vez son reflejo de los cambios de Gobierno en el país. Los cambios constantes de los funcionarios hacen que se pierdan las capacidades tecnológicas construidas y se tengan que generar nuevos procesos de aprendizaje.

Los cambios en los funcionarios de la Cofepris a causa de las renovaciones del gabinete de gobierno, sustentan el argumento de Mariscal (2008) y Lim et al. (2014), quienes sugieren que es necesario que los entes reguladores actúen de manera independiente, de los intereses privados de los políticos y del cabildeo de la industria, para que la regulación no derive en una barrera para la innovación (Comunicación personal, 28 de marzo de 2019) y no se generen problemas de corrupción (Vian, 2007; Al-Mutairi, Connerton, & Dingwall, 2019); pues como señala Torres (2015), el hecho de que los funcionarios públicos tengan poder discrecional es una indicación de que el diseño regulatorio tiene debilidades, y hace posible que se presenten problemas de corrupción.

6.2.1.5 Manufactura

Específicamente esta etapa no se ha desarrollado debido a la falta de la autorización del registro sanitario para el DMMET. Así, el principal obstáculo hasta el momento ha sido el retraso en el tiempo de respuesta por parte de la Cofepris (analizado en el apartado 6.2.1.4),

que a su vez impacta en los costos y el retorno esperado de la inversión, pues retrasa la entrada del producto al mercado, y con esto la competitividad de la empresa. De acuerdo con los tiempos planeados por la compañía, desde el primer trimestre del 2019 se esperaba tener el registro sanitario, para poder avanzar en las etapas siguientes. En ese caso, como indican Peter y otros (2014a), la innovación no es obstaculizada por la regulación per se (por los requisitos regulatorios), sino por su implementación. Como se evidencia en la Tabla 6.11, sobre los demás aspectos no se ha generado hasta el momento ningún efecto.

Tabla 6.11. Efectos causados por la regulación en la etapa de manufactura

Respecto al producto innovador	Efecto	Respecto a la empresa	Efecto
Costos	(-)	Acceso a fuentes de financiamiento	s.e.
Calidad del producto	s.e.	Acceso/ intercambio de información	s.e.
Producción	s.e.	Competitividad	(-)
Comercialización	s.e.	Reconocimiento	s.e.
Grado de novedad	s.e.	Relación con otros actores	s.e.
Precio de venta	s.e.	Estrategia de innovación	s.e.
Retorno de la inversión	(-)		
Tiempo planeado	(-)		
Propiedad intelectual	s.e.		

Fuente: Elaboración propia a partir de las entrevistas realizadas (2019).
 (-) efecto negativo; (+) efecto positivo; s.e.=sin efecto.

En el capítulo 7 se analizan otros efectos generados por la regulación en la etapa de manufactura, para otros medicamentos y desde la experiencia de diferentes actores.

6.2.1.6 Comercialización

Tal como sucede con la etapa de manufactura, la comercialización y las actividades relacionadas con esta (distribución, publicidad, logística, etc.) se han visto afectadas negativamente por la regulación, por la falta de respuesta oportuna sobre el trámite del

registro sanitario. Lo que a su vez ha implicado incertidumbre sobre los beneficios futuros de la inversión, y ha llevado a la pérdida de competitividad y de cuota de mercado. Esto a su vez ha afectado la estrategia de innovación de la empresa, en cuanto a futuras inversiones para el desarrollo de nuevos medicamentos. Como se resume en la Tabla 6.12, sobre los demás aspectos la regulación no ha generado ningún efecto hasta el momento.

Tabla 6.12. Efectos causados por la regulación en la etapa de comercialización

Respecto al producto innovador	Efecto	Respecto a la empresa	Efecto
Costos	(-)	Acceso a fuentes de financiamiento	s.e.
Calidad del producto	s.e.	Acceso/ intercambio de información	s.e.
Producción	s.e.	Competitividad	(-)
Comercialización	(-)	Reconocimiento	s.e.
Grado de novedad	s.e.	Relación con otros actores	s.e.
Precio de venta	s.e.	Estrategia de innovación	(-)
Retorno de la inversión	(-)		
Tiempo planeado	(-)		
Propiedad intelectual	s.e.		

Fuente: Elaboración propia a partir de las entrevistas realizadas (2019).

(-) efecto negativo; (+) efecto positivo; s.e.=sin efecto.

La evidencia generada con el estudio de caso del DMMET ratifica lo que han hallado otros autores respecto a la relación entre los tiempos de aprobación del registro sanitario y la comercialización del producto. Chorniy y otros (2019), encontraron que la aceleración en los tiempos de aprobación permite que las compañías entren a comercializar antes y esto afecta positivamente su flujo de caja, sus ganancias y fomenta nuevas inversiones en I+D, y con ello el desarrollo de nuevos medicamentos, que a largo plazo llegan a tener un efecto positivo en el bienestar social.

En el caso del DMMET, la relación se demostró en sentido inverso, es decir, la demora en la autorización sanitaria retrasa la entrada del producto al mercado, afecta los flujos futuros de efectivo, los retornos esperados de la inversión y la competitividad de la empresa. Respecto

a la competitividad de la empresa, de acuerdo con la Gerente de desarrollo farmacéutico, esta también se ha visto afectada negativamente por la apertura que el Gobierno ha dado a las empresas transnacionales, en concordancia con la PFN y su objetivo de fomentar la innovación (comunicación personal, 03 de abril de 2019). Esto se evidencia también en los diferentes acuerdos comerciales que México ha firmado con otros países.

La PFN ha fomentado la innovación mediante la agilización de los trámites de entrada de medicamentos innovadores, principalmente para aquellos desarrollados por transnacionales, pues las acciones que ha efectuado para cumplir con el objetivo han sido: i) establecer acuerdos de equivalencia, para acelerar el registro de medicamentos ya autorizados por otras agencias internacionales¹⁰⁸; ii) sustituir del requisito de certificado de libre venta extranjero por un informe de estudios clínicos en población mexicana (Secretaría de Salud de México; Cofepris, 2015); y iii) facilitar la importación y registro de medicamentos precalificados por la OMS, ante situaciones especiales o de emergencia (Secretaría de Salud de México, 2019a; 2020a).

Como señalan Wirtz y otros (2013) y Martínez y otros (2018), las políticas sanitarias y de fomento industrial han abordado de manera independiente el tema de la disponibilidad de medicamentos innovadores en el país; hace falta la vinculación de ambas perspectivas en la PFN, como sugieren las Naciones unidas (2017), para que se favorezca tanto el acceso a medicamentos innovadores como el desarrollo de estos en la industria farmacéutica nacional.

Por otra parte, aunque en la literatura se ha encontrado evidencia de que la regulación para fijación de precios en la industria farmacéutica reduce los incentivos para invertir en I+D y conlleva a innovaciones de menor grado (Vernon, Golec, & Hughen, 2006; Vernon, Golec, & Nardinelli, 2009; Stahl, 2009; Golec & Vernon, 2010; Schwartz, Ward, Xu, & Sullivan, 2018; Kennedy, 2019), en el caso del DMMET, de acuerdo con los entrevistados, la regulación no ha representado un desincentivo¹⁰⁹.

¹⁰⁸ En el capítulo 4, apartado 4.2.6 se analiza el objetivo de los acuerdos de equivalencia.

¹⁰⁹ En el capítulo 4, apartado 4.2.8 se analiza la regulación relacionada con la fijación de precios.

6.2.1.7 Farmacovigilancia

Las actividades de farmacovigilancia se adelantan desde la etapa de ensayos clínicos, por eso a diferencia de las actividades de manufactura y comercialización, en esta etapa la regulación si ha generado efectos a pesar de que el medicamento aún no cuenta con el registro sanitario. Los principales efectos han sido negativos y se asocian con incrementos en los costos y los tiempos planeados, así como con el aumento de la incertidumbre sobre los flujos futuros. Sobre los demás aspectos no se ha generado ningún efecto, como se evidencia en la Tabla 6.13.

Tabla 6.13. Efectos causados por la regulación en la etapa de farmacovigilancia

Respecto al producto innovador	Efecto	Respecto a la empresa	Efecto
Costos	(-)	Acceso a fuentes de financiamiento	s.e.
Calidad del producto	s.e.	Acceso/ intercambio de información	s.e.
Producción	s.e.	Competitividad	s.e.
Comercialización	s.e.	Reconocimiento	s.e.
Grado de novedad	s.e.	Relación con otros actores	s.e.
Precio de venta	s.e.	Estrategia de innovación	s.e.
Retorno de la inversión	(-)		
Tiempo planeado	(-)		
Propiedad intelectual	s.e.		

Fuente: Elaboración propia a partir de las entrevistas realizadas (2019).

(-) efecto negativo; (+) efecto positivo; s.e.=sin efecto.

Como ha ocurrido en las etapas analizadas previamente, el tiempo excesivo para la aprobación de ciertos trámites genera sobrecostos; en esta etapa esto se ha reflejado en los tiempos de aprobación del Plan de Manejo de Riesgos (PMR). De acuerdo con la experiencia de la Gerente médico y de farmacovigilancia de Silanes, a la fecha de la entrevista la compañía había esperado más de un año y medio para recibir la aprobación del PMR, y esto se debe en cierta medida a la falta de personal en Cofepris, así como a la falta de claridad en

algunos aspectos de la normatividad. Es decir, que nuevamente los problemas se asocian con la ejecución de la regulación y en menor medida con los requisitos regulatorios.

Por ejemplo, en la NOM-220-SSA (Cofepris, 2017a) no se define cómo deben ser elaborados los PMR o cuál debe ser su estructura¹¹⁰. En algunas ocasiones esta falta de especificidad puede llevar a que se incrementen los costos estimados, por ejemplo, cuando la farmacéutica propone hacer un estudio estimulado con líderes de opinión, para la recolección de información sobre los efectos adversos del medicamento, pero la Cofepris considera que es mejor hacer un estudio clínico de fase IV, y éste último requiere mayores recursos económicos y de tiempo, que no estaban contemplados. Con este hallazgo se confirma lo que evidenciaron previamente Peter y otros (2014a), en cuanto a que la falta de normas y directrices bien definidas puede crear obstáculos para la innovación.

Por otra parte, aunque durante esta etapa está permitida la articulación de las empresas farmacéuticas con otros actores del Sistema de Innovación, por ejemplo, para la elaboración del PMR, la regulación no está diseñada para promover la innovación colaborativa o abierta; simplemente no interviene en el relacionamiento entre actores. Inclusive, por la falta de especificidad en la normatividad para la elaboración del PMR, las empresas farmacéuticas se sienten inseguras de contratar servicios o asesoría a otros actores especializados.

Quizás un espacio positivo para la innovación y la vinculación entre actores, promovido por la regulación, se evidencia en uno de los mecanismos disponibles para la revisión y envío de comentarios de nuevas propuestas normativas en el campo de la farmacovigilancia. De acuerdo con la Gerente médico y de farmacovigilancia, la Cofepris en algunas ocasiones ha escuchado los comentarios y observaciones que hacen los miembros de la Red Latinoamericana de Farmacovigilancia y tecnovigilancia sobre la regulación, y a partir de

¹¹⁰ Para la elaboración de los PMR solamente existen algunas guías emitidas por el Centro Nacional de Farmacovigilancia, pero estas cambian constantemente y no se incorporan de manera obligatoria en la normatividad.

ello se han podido hacer algunas mejoras, de tal forma que favorezca a las empresas farmacéuticas¹¹¹ (Comunicación personal, 28 de marzo de 2019).

La Comisión Nacional de Mejora Regulatoria (Conamer)¹¹² y la Canifarma también cuentan con espacios para que las empresas farmacéuticas hagan observaciones sobre los proyectos de nueva normatividad para la industria. De acuerdo con los entrevistados, estos mecanismos permiten, por ejemplo, que Silanes (y las empresas farmacéuticas en general) haga observaciones sobre una nueva NOM, de tal forma que resulte favorable para sus intereses de innovación, no afecte su estrategia de competencia o el reconocimiento que tiene en el mercado.

6.2.2 Efectos asociados a factores no regulatorios

Además de los efectos causados por la regulación en el proceso de desarrollo del DMMET, a partir de las entrevistas se identificaron otros factores que también generaron efectos positivos en la regulación, principalmente los instrumentos de financiamiento a la innovación. Así mismo, se identificaron otros factores que fungieron como obstáculos en la innovación, estos afectaron principalmente la vinculación entre actores, especialmente por la falta de reglamentos internos para el desarrollo de ciertas actividades colaborativas, y por la falta de bases de datos de los investigadores nacionales y sus líneas de investigación.

Particularmente, sobre los factores que generaron efectos negativos, los entrevistados manifestaron que la falta de reglamentos internos, en las organizaciones productoras de

¹¹¹ De acuerdo con la Gerente médico y de farmacovigilancia, si la Cofepris tuviera claramente definidos los requisitos en cuanto a las actividades de farmacovigilancia, podría eliminarse el requisito de renovación del registro sanitario. Porque la Cofepris tendría y conocería toda la información sobre el comportamiento del medicamento, y solo en caso de algún efecto adverso tendría que exigir nuevamente la demostración de la seguridad, eficacia y calidad del medicamento para mantener la autorización de comercialización (Comunicación personal, 28 de marzo de 2019).

¹¹² La Conamer es la encargada de promover la mejora de las regulaciones y la simplificación de trámites y servicios, así como la transparencia en la elaboración y aplicación de estos (Gobierno de México, 2019).

conocimiento y otros actores del sistema, para la transferencia de tecnología o para la protección de las invenciones desarrolladas con terceros, limitó las posibilidades de vinculación y de implementación de acuerdos de cooperación para el desarrollo de algunas actividades de investigación básica y clínica (Director de I+D, comunicación personal, 19 de junio de 2018).

La vinculación y aprovechamiento de las capacidades de los diferentes actores también se vio afectada por la falta de facultades en las organizaciones académicas y públicas (principalmente universidades y hospitales), para recibir financiamiento y equipo externo para el desarrollo de investigación colaborativa (Secretaría de Salud de México, 2005a). Esto llevó a que Silanes recurriera a la firma de contratos de servicios.

Otro aspecto que dificultó el desarrollo del trabajo colaborativo entre los actores del sistema fue la falta de una base de datos nacional donde se pueda consultar el área y campo de trabajo de los grupos de investigación e investigadores nacionales (AMIIF, 2019), a fin de que de acuerdo con su experiencia puedan ser contactados y vinculados a proyectos de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, como el DMMET.

Por otra parte, el acceso a instrumentos de financiamiento público para la innovación fue un factor relevante y estimulante para el desarrollo del DMMET. Silanes participó en diversas convocatorias del Programa de Estímulos a la Innovación (PEI), a través de las cuales recibió apoyo económico para el desarrollo de las pruebas de validación de la molécula, así como para la ejecución de algunas fases de los ensayos públicos. La participación en este instrumento además sirvió para que Silanes estableciera contacto y trabajo en equipo con otros centros de investigación y universidades, lo cual facilitó el acceso e intercambio de información, así como participación en redes de colaboración.

De acuerdo con la Gerente de monitoreo clínico, el establecimiento de las alianzas y trabajos colaborativos, además de haber sido requisitos del PEI, se han dado gracias a la apertura que han tenido los actores, como las universidades, para compartir información, trabajar en red,

y entender el lenguaje de los investigadores de la industria. También se debe reconocer que estos instrumentos han contribuido con uno de los propósitos de la PFN: “*generar incentivos de mercado que permitan fomentar la I+D de nuevas medicinas e incrementar la oferta de medicamentos acorde con el perfil epidemiológico de la población mexicana*” (Secretaría de Salud de México; Cofepris, 2015).

6.3 Conclusiones del capítulo

En este capítulo se presentaron los requisitos y la normatividad regulatoria que tuvo que cumplir Silanes, en el proceso de desarrollo de su nuevo medicamento para la diabetes–DMMET. Además, se presentaron y analizaron los efectos, positivos y negativos, generados por la regulación, de acuerdo con las etapas de desarrollo del medicamento. Los requisitos regulatorios para la etapa de I+D se concentraron específicamente en las condiciones y uso de animales en investigación experimental (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014c; Sagarpa, 2001), así como en las condiciones para la solitud de la patente (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018b), para la protección de la nueva molécula.

En el caso de la etapa de desarrollo farmacéutico, que incluye las actividades de formulación y evaluación, la regulación está encaminada a garantizar que el medicamento que se fabrica para los ensayos clínicos es seguro, eficaz y de calidad; por lo tanto, el objetivo de la regulación continúa siendo social, principalmente (Leone & Hemmelskamp, 1998; Stewart, 2010). Los principales requisitos se asociaron con las pruebas de estabilidad (Cofepris, 2016d) y las condiciones de fabricación del medicamento que se probará en la siguiente etapa (Cofepris, 2016b). Adicional a la normatividad mexicana, Silanes tuvo en cuenta la regulación de la agencia europea, así como las guías internacionales (ICH, 2019) y la farmacopea estadounidense (USP, 2019).

Los requisitos regulatorios de la etapa de ensayos clínicos se relacionaron principalmente con el tipo de pruebas y procedimientos para el desarrollo de los ensayos clínicos

(Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014c). Los objetivos de esta regulación son principalmente sociales, en cuanto a la seguridad de los pacientes en quienes se realizan las pruebas, e institucionales, respecto a la definición de responsabilidades de todos los actores que participan en los estudios. Adicional a la normatividad, Silanes tuvo en cuenta las guías internacionales sobre investigación clínica (ICH, 2019), así como las respectivas guías nacionales.

Durante la etapa de registro sanitario, los requisitos regulatorios refirieron al armado del *dossier*, con toda la evidencia generada en las etapas previas. El reglamento de insumos para la salud fue el principal documento normativo (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b), junto con el acuerdo donde se determina el trámite, los formatos y los costos asociados (Secretaría de Salud de México, 2016a). Esta regulación además de tener fines sociales, para asegurar que se comercialicen medicamentos seguros, eficaces y de calidad, tiene fines económicos, pues se convierte en un mecanismo para regular la entrada de nuevos competidores y productos al mercado (Leone & Hemmelskamp, 1998; Stewart, 2010).

Las etapas posteriores (manufactura, comercialización y farmacovigilancia) no se han ejecutado todavía, porque Silanes aún no recibe la autorización del registro sanitario por parte de Cofepris. Sin embargo, se han adelantado algunas actividades de farmacovigilancia y se han tenido que cumplir exigencias respecto a la notificación del inicio de los ensayos clínicos y al reporte de efectos adversos, así como en cuanto la elaboración y presentación del PMR como parte de los requisitos para solicitar el registro sanitario (Cofepris, 2017a). Para la elaboración de los PMR Silanes también ha tenido en cuenta las guías internacionales. En general, en esta etapa la regulación continúa teniendo un objetivo social (Blind, 2012a), como en la mayoría de las etapas previas.

Así mismo, a partir de la información suministrada por los entrevistados, se identificaron y distinguieron aspectos que fueron afectados por la regulación a lo largo de las diferentes etapas del proceso de innovación. Los efectos positivos de la regulación se asociaron

principalmente con la protección de la propiedad intelectual, que como sugiere Grossman (2013), es un mecanismo para incentivar innovaciones futuras, y con la producción del medicamento para los ensayos clínicos, porque en muchos casos la normatividad fija los requisitos o exigencias mínimas respecto a algún procedimiento, pero deja a decisión de las compañías la tecnología o método para su realización. Es decir que la regulación tiene cierta flexibilidad, en cuanto a las formas para cumplir los requisitos exigidos (Stewart, 2010). Sin embargo, se debe tener presente que estos efectos pueden ser positivos para Silanes, dado que es una empresa de gran tamaño, pero que no necesariamente son iguales para empresas de menor tamaño o menores capacidades.

Contrariamente, los principales efectos negativos percibidos se asociaron con los incrementos en los tiempos de respuesta de los trámites, que conllevan a sobrecostos y a aumentos en el riesgo de recibir los retornos esperados de la inversión en la innovación, como lo señalan Katz (2007), Sthal (2009) y DiMasi y otros (2016). Según los entrevistados, los retrasos se deben principalmente a vacíos y falta de claridad en algunos aspectos de la regulación, lo que hace que ciertas exigencias sean susceptibles de interpretación según el criterio del funcionario y conlleven a requerir más tiempo o al reproceso de ciertas actividades por parte de las empresas (Peter, Veen, Doranova, & Miedzinski, 2014a). Esto a su vez provoca que ante un mismo trámite sea posible tener diferentes exigencias y dictámenes. Por ejemplo: i) en la definición de los criterios para determinar si una molécula es nueva o no, ii) en el proceso de autorización de la publicidad de los medicamentos, iii) en los formatos requeridos para la autorización de los ensayos clínicos, iv) en la integración del dossier para solicitar el registro de un nuevo medicamento, o v) en la redacción de un PMR.

Particularmente, sobre el grado de novedad y el precio de venta del producto la regulación no generó ningún efecto a lo largo de todo el proceso de innovación; tampoco lo hizo en el acceso de la empresa a fuentes de financiamiento, o intercambio de información; tampoco hubo efecto en el relacionamiento con otros actores, ni en el reconocimiento de la empresa. En relación con el relacionamiento entre los actores, si bien se encontró que la regulación no

la fomenta, a esto también se suma la cultura de los actores del SISFarMex que no se basa en actividades colaborativas.

Para sintetizar los aspectos sobre los que sí se generaron efectos, positivos y negativos, en la Tabla 6.14 se presenta un resumen, de acuerdo con cada una de las etapas del proceso de innovación.

Tabla 6.14. Principales efectos positivos y negativos causados por la regulación, sobre el desarrollo de la innovación, según etapa del proceso

Etapa del proceso	Efectos en la innovación y en su desarrollo	
	Positivos	Negativos
I+D	<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la protección de la nueva molécula y la decisión de futuras inversiones en I+D. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno
Desarrollo farmacéutico	<ul style="list-style-type: none"> • La continua actualización de las exigencias fomenta el desarrollo de medicamento cada vez con mayores niveles de calidad. • En algunos requisitos, fija los niveles o límites permitidos, pero deja a decisión de la empresa la elección de las tecnologías 	<ul style="list-style-type: none"> • Hace falta de claridad en algunos requisitos y conlleva a problemas de interpretación, que se pueden traducir en demoras en los tiempos de respuesta por parte de Cofepris, o a reprocesos por parte de la empresa. • La continua actualización de la normatividad lleva a sobrecostos y a retraso en las actividades futuras, por el reproceso de ciertas actividades.
Ensayos clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno. 	<ul style="list-style-type: none"> • La autorización de los protocolos de investigación toma más tiempo del previsto en la regulación. Esto puede asociarse a la falta de personal en la Cofepris. • Las demoras en los tiempos de respuesta conllevan a retrasos en la ejecución del proyecto y a sobrecostos. • Las demoras a su vez hacen que aumente la incertidumbre sobre la viabilidad de poder desarrollar el nuevo medicamento.

Etapa del proceso	Efectos en la innovación y en su desarrollo	
	Positivos	Negativos
Registro sanitario	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno. 	<ul style="list-style-type: none"> • El Comité de Moléculas Nuevas toma más tiempo del previsto en la regulación para concluir sobre la novedad del medicamento. • Las demoras conllevan a retrasos en la introducción del medicamento en el mercado, y a su vez hace que aumente el riesgo de no percibir los retornos esperados de la inversión y se afecte la competitividad de la empresa.
Manufactura	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno. 	<ul style="list-style-type: none"> • Las demoras en la respuesta a la solicitud de registro sanitario retrasan las actividades siguientes, generan mayor incertidumbre y pérdidas de oportunidad de mercado.
Comercialización	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno. 	<ul style="list-style-type: none"> • Las demoras en la respuesta a la solicitud de registro sanitario retrasan las actividades siguientes, generan mayores costos, incertidumbre y pérdidas de oportunidad de mercado.
Farmacovigilancia	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno. 	<ul style="list-style-type: none"> • La autorización de los PMR toma más tiempo del determinado en la regulación. Esto se debe en parte a la falta de especificidad en las características de los documentos. • La falta de especificidad a su vez ocasiona reprocesos y por ende demoras y sobrecostos.

Fuente: elaboración propia a partir de las entrevistas realizadas (2019).

Los hallazgos de este estudio confirmaron evidencias existentes en la literatura respecto a estudios previos, principalmente en cuanto al fomento de la innovación mediante la regulación de la propiedad intelectual (Grabowski & Vernon, 1977; Koch, Rafiquzzaman, & Rao, 2004), y a los incrementos del tiempo y costos planeados, por problemas relacionados principalmente con la ejecución de la regulación y las capacidades de operación de la

Cofepris, que conllevan a aumentar el riesgo sobre los retornos esperados y resultan desincentivando a futuro la inversión en I+D y el desarrollo de nuevos medicamentos (Reaves, 2003; Katz, 2007; Abraham & Courtney, 2007; Vernon, Golex, & Nardinelli, 2009; Peter, Veen, Doranova, & Miedzinski, 2014a; DiMasi, Grabowski, & Hansen, 2016; Chorniy, Bailey, Civan, & Maloney, 2019).

Por otra parte, se halló que la regulación no solamente genera efectos en la empresa y el producto innovador, sino que también puede afectar a otros actores del sistema de innovación (McKelvey, Orsenigo, & Pammolli, 2004; Samford, 2015). Al respecto se encontró que la regulación provoca el mejoramiento de las capacidades de otros actores como los hospitales y centros de investigación clínica, a veces capacitados directamente por la agencia reguladora. Esto de acuerdo con los propósitos de la Cofepris de homologar sus prácticas con las de otras agencias internacionales, como lo sugieren Favale y otros (2019).

7. LA VISIÓN DE OTROS ACTORES SOBRE LOS EFECTOS DE LA REGULACIÓN EN LA INNOVACIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA MEXICANA

En el capítulo 6 se analizaron los efectos que la regulación generó a lo largo del proceso de desarrollo de un nuevo medicamento para la diabetes, desarrollado por una empresa farmacéutica nacional -Silanes. Sin embargo, los efectos de la regulación en el proceso de desarrollo de nuevos medicamentos pueden variar por diferentes factores, tales como: i) el tipo de empresa, en función de su tamaño, sus capacidades tecnológicas y de innovación, o su composición de capital (nacional o transnacional); ii) el origen del medicamento, pues dependiendo si es de síntesis química o biotecnológico, durante el trámite de registro sanitario tendría que pasar por el Comité de moléculas nuevas solamente o además por el Subcomité de evaluación de productos biotecnológicos también; y iii) la población a la que se dirige el medicamento, que en caso de ser un medicamento huérfano, por ejemplo, aunque se evalúa su calidad, seguridad y eficiencia, la regulación fija parámetros diferentes para los ensayos clínicos y otorga una autorización sanitaria diferente.

Teniendo en consideración lo anterior, el objetivo de este capítulo es identificar y analizar otros efectos, positivos y negativos, que la regulación genera en la innovación y en el proceso de innovación de la industria farmacéutica mexicana (complementarios a los analizados en el capítulo 6, apartado 6.2) y que son percibidos por otros actores del SISFarMex. Además, distinguir los efectos que varían dependiendo del tipo de empresa que desarrolla la innovación (farmacéuticas nacionales o transnacionales), e incluir en el análisis otros factores no regulatorios que también afectan la innovación. Los efectos se analizan de acuerdo con grandes temas o tópicos con los que se relacionan, y para cada uno de ellos se determinan los aspectos sobre los que se generó el efecto, de acuerdo con los aspectos definidos y también empleados en el análisis del estudio de caso (Ver apartado 2.3 y Tabla 2.7).

Para el análisis se consideraron los conocimientos y experiencias de otros actores del SISFarMex, tales como representantes de otras empresas farmacéuticas, agremiaciones,

consultores especializados, institutos de investigación y la agencia reguladora. Por motivos de confidencialidad, los nombres de los entrevistados no se muestran, solamente la institución a la que pertenecen y el área en la que laboran; en el caso de los representantes de empresas farmacéuticas únicamente se presenta el área de experiencia y el tipo de empresa (FN: farmacéutica nacional; o FTN: farmacéutica transnacional).

El capítulo se compone de cinco apartados además de esta introducción, en el primer apartado se analizan los efectos que la regulación genera en el proceso de desarrollo de medicamentos innovadores, tanto para innovaciones de empresas farmacéuticas nacionales como transnacionales; en el segundo apartado se especifican los aspectos que se ven afectados por la regulación de manera diferente según el tipo de farmacéutica. En el tercer apartado se analizan otros factores no regulatorios que inciden en el proceso de desarrollo de nuevos medicamentos. En el cuarto apartado se presenta una serie de recomendaciones de política para fomentar el desarrollo de medicamentos innovadores en México mediante la regulación. Para finalizar, en el quinto apartado se incluyen las conclusiones del capítulo.

7.1 Efectos de la regulación en innovaciones tanto de farmacéuticas nacionales como transnacionales

De acuerdo con los diferentes actores entrevistados, los efectos que la regulación genera en el proceso de desarrollo e introducción de medicamentos innovadores, y que no varían dependiendo de la propiedad del capital de la empresa, se relacionan con los siguientes temas: i) discrecionalidad de la regulación, ii) venta de medicamentos innovadores en el mercado público, iii) problemas de personal en la agencia reguladora, iv) aspectos asociados a protección intelectual y grado de novedad, y v) rigidez de la regulación. A continuación, en la Tabla 7.1 se resumen los efectos generados y más adelante se analizan los hallazgos asociados a cada tema, de la tabla destaca que todos los efectos comunes identificados son negativos.

Tabla 7.1. Efectos de la regulación en la innovación, comunes tanto farmacéuticas nacionales como transnacionales

Tema	Efecto Positivo (+) o Negativo (-)
Discrecionalidad de la regulación	(-) Tiempo (-) Costos (-) Comercialización (-) Retorno de la inversión (-) Competitividad (-) Estrategia de Innovación
Venta de medicamentos innovadores al mercado público	(-) Tiempo (-) Costos (-) Comercialización (-) Retorno de la inversión (-) Competitividad (-) Estrategia de Innovación
Problemas de personal en la agencia sanitaria	(-) Tiempo (-) Costos (-) Estrategia de Innovación
Aspectos asociados a la protección intelectual y al grado de novedad	(-) Propiedad intelectual (-) Competitividad (-) Estrategia de comercialización (-) Retorno de la inversión (-) Grado de novedad
Rigidez de la regulación	(-) Tiempo (-) Competitividad (-) Comercialización (-) Retorno de la inversión (-) Estrategia de innovación

Fuente: Elaboración propia a partir de las entrevistas realizadas (2017, 2018, 2019 y 2020).

(-) efecto negativo; (+) efecto positivo.

i. Discrecionalidad de la regulación

De acuerdo con los entrevistados, y como habían identificado Martínez y otros (2018), la discrecionalidad en la regulación surge por los vacíos o la falta de especificidad en algunos requerimientos o aspectos de la regulación, que conllevan a que, por ejemplo, la aprobación

de un documento o el dictamen frente a un trámite, sean subjetivos y dependan del criterio e interpretación del funcionario encargado. Así, la regulación resulta siendo compleja y poco ágil, dado que puede llevar a que se tengan que hacer múltiples modificaciones (por parte de las empresas) y revisiones ante un mismo trámite (por parte de la Cofepris o la entidad encargada); aunado a esto, la situación empeora cuando los solicitantes no tienen posibilidad de reunirse con el funcionario y explicar o argumentar sobre las prevenciones recibidas.

Algunos de los problemas de discrecionalidad se han evidenciado, por ejemplo, en las siguientes situaciones:

- Cuando las empresas someten sus reportes periódicos de seguridad o el Plan de Manejo de Riesgos ante la Cofepris (como se evidenció en el estudio de caso del DMMET), para los cuáles no se especifican los formatos en la NOM-220-SAA1 (Representante del área de farmacovigilancia - FN1).
- Cuando las empresas solicitan la autorización de la publicidad de los medicamentos ante Cofepris, que, de acuerdo con el criterio del evaluador asignado, puede hacer una prevención para solicitar que la publicidad diga, por ejemplo, “*materiales para profesionales de la salud*” en vez de “*materiales exclusivos para profesionales de la salud*”, o la situación contraria (Representante del área de comercialización - FN1).
- Cuando la empresa presenta su nuevo medicamento (innovador) ante el CMN¹¹³ y debido a la diferencia de criterios entre los miembros del comité no emiten el dictamen sobre la seguridad y eficacia del medicamento en el tiempo estimado. De acuerdo con una encuesta a representantes de la industria farmacéutica, hecha por ACROM (2018), el 15% de las prevenciones se deben a discrepancias en el dictamen. Además, según algunos entrevistados, estos espacios también se prestan para posibles conflictos de interés, porque los integrantes del Comité pertenecen a diferentes

¹¹³ De acuerdo con las exfuncionarias del área de autorización sanitaria de fármacos y medicamentos de la Cofepris, esto se propuso para tener una preevaluación del nuevo medicamento, antes de solicitar el registro, aunque no fuera vinculatorio. Las exfuncionarias también señalan que, dados los cambios en la administración de la Cofepris, no se sabe cómo va a operar de aquí en adelante el CMN, inclusive al parecer van a designar su coordinación en alguien externo a la Cofepris (Comunicación personal, 27 de enero de 2020).

instituciones, entre ellas las mismas que ofrecen algunos de los nuevos estudios o servicios de validación que solicitan para la dictaminación favorable (Representante del área de vinculación - FN2).

- Cuando la empresa solicita el registro sanitario para un medicamento que se fabricará en el país, pero que previamente tenía registro sanitario de fabricación extranjera (era importado), y niegan el registro porque a criterio del dictaminador hay inconvenientes con la patente del medicamento (Representante del área de desarrollo farmacéutico - FN1).
- Cuando la empresa solicita el registro sanitario de un medicamento y además de los requisitos expresados en la ley le piden documentación adicional para demostrar veracidad sobre algunos estudios, por ejemplo, los resultados del estudio de cromatógrafo, cuando la ley solo exige el certificado analítico firmado por el químico responsable (Representante del área de asuntos regulatorio - FTN1). Sobre esta situación, según dos exfuncionarias del área de autorización sanitaria de la Cofepris, esto a veces se debe a que los funcionarios de la agencia no tienen el conocimiento y capacitación técnica suficiente¹¹⁴ y por eso requieren información adicional.

Según un representante del área de asuntos regulatorios de la FTN2 “...*algunos de los problemas de la regulación se generan desde su diseño, porque una vez que emiten la norma y se dan cuenta que algunas cosas quedaron mal, tratan de corregirlas sobre la marcha, por ejemplo, mediante lineamientos o guías que simplemente la hacen aún más compleja y generan más espacios para la discrecionalidad de los funcionarios*”. Además, de acuerdo con un consultor experto en propiedad intelectual, también se presentan problemas de discrecionalidad por la manera en que la Cofepris emite formatos para ciertos trámites, que no están estrictamente apegados a la regulación, sino que dependen de quién los diseña.

¹¹⁴ La falta de capacitación del personal de la Cofepris también fue identificada como uno de los factores, relacionados con el marco regulatorio de la industria, que afectan la competitividad y productividad de las farmacéuticas (Martínez, Ferreira, & Zurita, 2018).

Los problemas de discrecionalidad analizados arriba surgen de los vacíos y la falta de especificidad en algunos requisitos de la regulación, así como de la falta de conocimiento técnico de los funcionarios de la Cofepris en algunas ocasiones. Además, de acuerdo con lo evidenciado por Al-Mutairi y otros (2019), estos problemas de discrecionalidad pueden llevar a problemas de corrupción. Puntualmente, para las empresas estos problemas se traducen en un aumento de los tiempos planeados para el desarrollo de los proyectos de innovación, y en consecuencia provocan incrementos en los costos, pérdidas de oportunidad de mercado y retraso en el retorno esperado de la innovación.

ii. Venta de medicamentos innovadores al mercado público

En la etapa de comercialización de los medicamentos innovadores también se perciben efectos negativos de la regulación. Según los entrevistados, la regulación para la venta de medicamentos al mercado público genera barreras porque atañe demoras en el proceso; de acuerdo con el representante del área de dirección de la FTN2, desde la obtención del registro sanitario hasta la primera venta al mercado público puedan pasar en promedio 5 años. Esto además genera incertidumbre comercial y lleva a que las farmacéuticas transnacionales lancen en el mercado nacional (y en Latinoamérica) medicamentos que hace 4 o 5 años atrás empezaron a comercializarse en Europa (Representante del área comercial - FTN5).

El proceso que deben realizar las empresas para vender en el mercado público comienza con la inclusión del medicamento en el Compendio Nacional de Insumos para la Salud (CNIS, antes denominado Catálogo básico y catálogo de insumos para el sector salud)¹¹⁵. Como se expuso en el capítulo 4, para la inclusión en el CNIS, las empresas deben solicitar una clave

¹¹⁵ De acuerdo con el representante del área regulatoria de Canifarma, recientemente el Gobierno ha trabajado en la revisión y actualización del CNIS, para depurarlo y priorizar las terapias de acuerdo con el beneficio esperado, para a partir de eso orientar las compras públicas (Comunicación personal, 12 de noviembre de 2019). Según el consultor experto en desarrollo farmacéutico se sacaron del CNIS alrededor de 100 moléculas (Comunicación personal, 18 de octubre de 2019).

única ante el CSG¹¹⁶ (Consejo de Salubridad General, 2011a; Secretaría de Salud de México, 2019b), para lo cual existe, según los entrevistados, un procedimiento claro y preciso frente a los requisitos que deben cumplir. En este sentido, el CSG garantiza lo que sugieren Bognar y otros (2017), respecto a que haya equilibrio entre los aspectos clínicos y económicos evaluados.

Sin embargo, además de contar con la clave ante el CSG, después deben hacer un proceso similar con cada una de las Instituciones Públicas de Salud (IPS) a las que quieren venderle¹¹⁷, por ejemplo, IMSS, ISSSTE, INSABI y Pemex, entre otros¹¹⁸, donde además no siempre el encargado del proceso de compras es experto en salud, varía dependiendo del organigrama y proceso de toma de decisiones de cada institución (Representante del área de dirección - Inefam).

Las IPS pueden establecer requerimientos adicionales para incluir un medicamento en el catálogo propio de cada institución porque la regulación no es lo suficientemente específica al respecto, y admite esta duplicidad en los trámites. Como se analiza en el apartado 7.3, las IPS recurren a estas exigencias para poder maniobrar y gestionar las compras públicas de medicamentos según su disponibilidad presupuestal. Entre tanto, la falta de especificidad en la regulación genera un efecto negativo en términos de costos, tiempos planeados y comercialización del medicamento (Representantes del área de comercialización - FN1, del área de dirección - FTN2 y del área de I+D - FN3).

¹¹⁶ De acuerdo con el representante del área de dirección de la FTN2, en promedio el 60% de los medicamentos que son presentados ante el CSG son aprobados e incluidos en el CNIS (Comunicación personal, 04 de diciembre de 2018).

¹¹⁷ De acuerdo con Inefam (2018), en 2018, el IMSS fue la institución de salud pública que más gastó en medicamentos (53%), le siguieron el Seguro Popular (23%) y el ISSSTE (17%).

¹¹⁸ En general las farmacéuticas se apoyan en las empresas distribuidoras para comercializar sus medicamentos, y para presentar la solicitud de inclusión al CNIS ante el CSG y en los compendios propios de cada institución de salud pública. Con la reciente modificación del Cuadro básico de insumos y medicamentos al CNIS aún no se tiene claridad cómo va a operar lo de los catálogos en las instituciones de salud, sí se deben hacer procesos por separado o si ya con estar en el CNIS las instituciones pueden comprarlos (Representante del área de dirección - Inefam, comunicación personal, 16 de enero de 2020).

Este problema en la venta de medicamentos confirma los hallazgos de Bognar y otros (2017) respecto a que la regulación puede hacer que haya medicamentos aprobados pero que no sean adquiridos por los pagadores, en este caso las IPS. En ese sentido, la regulación no fomenta la innovación a través de la compra pública de productos innovadores^{119,120}, como lo sugiere el Banco Mundial (2010); al contrario, resulta afectando los tiempos planeados y la comercialización del medicamento, generando también efectos negativos en la competitividad de la empresa, los retornos de la inversión y la decisión sobre futuras inversiones en innovación.

Como señala Canifarma (2018b), hace falta “*Establecer un cuadro básico de medicamentos y dispositivos médicos único, que se convierta en el listado exclusivo para inclusión y compras públicas del sector público, eliminando los cuadros básicos institucionales*”, para, además, facilitar el acceso a medicamentos innovadores por parte de la población que no tiene seguro de gastos médicos (AMIIF, 2019).

En el caso de la venta de medicamentos al mercado privado, de acuerdo con los entrevistados, la regulación no genera ningún efecto (Representante del área de Propiedad intelectual - AMIIF), no afecta la decisión de innovar de las empresas, pues como se señaló en el capítulo 4, apartado 4.2.8, los precios al mercado privado son fijados mediante acuerdo con la Secretaría de Economía. Para este tipo de mercado, como indicaría Kennedy (2019), la regulación favorece el desarrollo medicamentos innovadores, pues a través del proceso de fijación de precios reconoce la inversión en I+D y la incertidumbre que representan para las empresas.

¹¹⁹ De acuerdo con la Secretaría de Salud de México (2005a), las siguientes son las principales deficiencias del sistema de licitaciones en el sector público: i) precios diferenciados para las entidades compradoras; ii) inclusión de requisitos innecesarios; iii) desvinculación entre los tiempos de convocatoria y entrega; iv) falta de normas homogéneas y predecibles; v) determinación inadecuada del universo de proveedores; vi) poca eficacia en los procedimientos de pago a los proveedores; y vii) ausencia de profesionales médicos en la toma de decisiones, que conlleva a priorizar según criterios administrativos.

¹²⁰ De acuerdo con el representante de la dirección del Inefam, aproximadamente solo un 10% de los medicamentos incluidos en el CNIS corresponde a medicamentos innovadores, el resto son medicamentos genéricos (Comunicación personal, 16 de enero de 2020).

iii. Problemas de personal en la agencia sanitaria

Los entrevistados, representantes tanto de las farmacéuticas como de la misma Cofepris, consideran que la agencia reguladora no tiene el personal suficiente, y a veces suficientemente capacitado, para atender el volumen de solicitudes y trámites que recibe, por lo que se genera un efecto negativo en la innovación. De acuerdo con las exfuncionarias del área de autorización sanitaria de la Cofepris estas carencias no pueden ser subsanadas principalmente por la falta de presupuesto¹²¹. En este caso, el problema en la implementación de la regulación surge de un problema mayor, de falta de recursos para la operación de la agencia sanitaria.

Los retrasos por falta de personal, o de funcionarios capacitados en la Cofepris, se evidencian, por ejemplo, en la aprobación de los protocolos de investigación clínica. Porque a veces se toman mucho tiempo en revisarlos e incluso hacen prevenciones sobre aspectos que no les concierne, dado que fueron aprobados previamente por un Comité de ética (Representante del área de investigación clínica - FTN4 y Consultor en propiedad intelectual). Tal como lo analizaron Duenas y González (2019), estas demoras, además, ponen en desventaja a México frente a otros países en donde las farmacéuticas transnacionales planean hacer sus estudios multicéntricos; porque siempre eligen aquellos países donde el proceso sea más rápido (Representante del área de asuntos regulatorios - Canifarma).

Sin embargo, de acuerdo con las exfuncionarias del área de autorización sanitaria de la Cofepris, el problema no es solo por el tiempo que tarda el trámite en la Agencia, sino porque a veces también los Comités de ética, de investigación o bioseguridad (de las instituciones donde se harán los ensayos) no realizan una adecuada evaluación del protocolo y entonces cuando llegan a Cofepris deben repetir el proceso porque no son aprobados. Es decir, que la gestión de estos comités que avalan los protocolos de investigación no es lo suficientemente adecuada para garantizar el cumplimiento de la regulación.

¹²¹ Los problemas de recursos de la autoridad sanitaria se vienen identificando desde hace varios años atrás (CESOP, 2010).

Otro aspecto relacionado con la capacidad operativa de la Cofepris que genera un efecto negativo en la innovación tiene que ver con el CMN¹²²; como se analizó en el estudio de caso, la asignación de citas y la emisión del dictamen sobre la eficiencia y seguridad del medicamento siempre conlleva demasiado tiempo y genera retrasos en el proceso de innovación en adelante. De acuerdo con las farmacéuticas entrevistadas, la falta de disponibilidad del CMN para reunirse puede estar asociada a que los miembros del Comité no reciben ningún incentivo económico por el tiempo que dedican a estas sesiones y prefieren realizar otras actividades, o delegan a alguien que no necesariamente es el más indicado (Representante del área de asuntos regulatorio - FTN3). Al respecto sugieren que se haga como en otros países, donde pagan a los expertos (que no necesariamente representan a una institución) y les piden una declaración de conflicto de interés (Representante del área de I+D - FN3).

Sobre el CMN, las exfuncionarias del área de autorización sanitaria de la Cofepris indicaban que en algunas ocasiones las citas se tardaban en asignar porque trataban de optimizar el tiempo de los expertos, para que se reunieran y revisaran en una sesión varias moléculas relacionadas con una indicación terapéutica, por ejemplo, una sesión para moléculas oncológicas, otra para moléculas para enfermedades cardiovasculares, etc. Las entrevistadas también señalaban que a veces las farmacéuticas tenían responsabilidad en las demoras del CMN en la dictaminación¹²³, por que llegaban a la reunión con la documentación incompleta o con presentaciones poco robustas, porque los equipos del área de regulación se encargan principalmente de recopilar la información enviada por la casa matriz, pero no la analizaban ni verificaban, y ante esos casos pues tenían que volver a solicitar la reunión con el CMN o enviar información extra que les solicitaban mediante prevenciones. Con esto se evidencia también, parte de la responsabilidad de las empresas en los reprocesos, por no cumplir con todos los requisitos y documentación exigida.

¹²² En el apartado 8.3 se mencionan los problemas asociados a conflicto de interés entre los miembros del CMN.

¹²³ En la página <https://www.gob.mx/cofepris/documentos/documentos-informativos-de-medicamentos> se encuentra el listado de los principales motivos por los que la Cofepris hace prevención de trámites.

No obstante, los entrevistados de las farmacéuticas también reconocen que la Cofepris ha implementado algunas estrategias para compensar sus necesidades de personal y mejorar sus tiempos de respuesta, principalmente a partir de la autorización a terceros para el desarrollo de ciertas actividades (Ver capítulo 4). Pero a pesar de los esfuerzos, estas estrategias no han resultado del todo efectivas. A continuación se exponen algunas de estas estrategias de aceleración de trámites que la Cofepris ha implementado:

- En relación con la aprobación de los ensayos clínicos, con las Unidades Habilitadas para el Pre-dictamen (UHAP), aunque esta estrategia particularmente no ha mejorado significativamente los tiempos como se esperaba, porque son relativamente nuevas y aún no se estandariza bien su función, además al parecer algunas no están completamente capacitadas (Representante del área de investigación clínica - FTN4).
- En el proceso de registro sanitario, con los terceros autorizados de pre-dictamen, que revisan el dossier después de que la empresa recibe el dictamen favorable del CMN. El problema es que en la realidad el proceso sigue siendo igual de tardado, porque a veces la Cofepris no reconoce el pre-dictamen y nuevamente revisa todo el dossier, entonces el tiempo de registro al final no se reduce y sí se incrementan los costos para las empresas (Representante del área de asuntos regulatorios - FTN2).
- En el proceso de autorización de la publicidad, a través de los terceros autorizado para el pre-dictamen. El inconveniente al respecto ha sido que a veces los dictaminadores no son médicos, o químicos, entonces no tienen los conocimientos suficientes y complejizan el proceso de aprobación, convirtiendo así el uso de la figura de terceros autorizados en un gasto para la empresa (Representante del área de comercialización - FN1).

A partir de la evidencia analizada se demuestra que los problemas de personal en la Cofepris generan efectos negativos en el desarrollo de la innovación, pues se incrementan los tiempos y costos planeados, que además resultan desestimulando el desarrollo de innovaciones futuras, pues se afectan los flujos de caja esperados. Este hallazgo refuerza lo que concluyó

ACROM (2018), respecto a que una de las principales dificultades que enfrentan las farmacéuticas son las demoras en la respuesta a los trámites.

Lo anterior confirma lo que manifestó un representante del área de asuntos regulatorios de la FTN1 y que han estudiado Peter y otros (2014a), en cuanto a que a veces la innovación no es obstaculizada por la regulación per se sino por su implementación. También confirma, lo que evidenció Babyar (2017) en su estudio a la FDA, que las dificultades con la implementación de la regulación pueden estar fundamentadas en problemas de disponibilidad presupuestal en la agencia sanitaria.

iv. Aspectos asociados a protección intelectual y al grado de novedad

Por una parte, respecto a la regulación en materia de propiedad intelectual, como se analizó en el estudio de caso, la regulación favorece el desarrollo de innovaciones porque brinda a la empresa la posibilidad de proteger su invención y explotarla por 20 años; sin embargo, desde el punto de vista de los entrevistados, el efecto no siempre es positivo porque la regulación no permite de manera explícita la protección de segundos usos de una molécula¹²⁴, aun cuando la empresa ha desarrollado estudios clínicos para demostrar el segundo uso. Ante esa situación las farmacéuticas suelen tratar de proteger otros usos mediante la adición de reivindicaciones (enmiendas) a la patente inicial, para que cuando esta venza puedan al menos tratar de mantener la protección de algunas de las reivindicaciones, y mediante litigios frenar la entrada de medicamentos genéricos o biosimilares al mercado¹²⁵ (Representante del área de asuntos regulatorios - FTN2 y Consultor en propiedad intelectual).

¹²⁴ De acuerdo con representantes de las áreas de asuntos regulatorios de AMIIF, la regulación permitiría la protección de segundos usos siempre y cuando se cumpla el requisito de altura inventiva, novedad y aplicación industrial (Comunicación personal, 18 de octubre de 2019), sin embargo, cumplir el requisito de novedad es difícil de lograr cuando la molécula ya tiene una patente para el primer uso.

¹²⁵ En estos casos, normalmente las farmacéuticas nacionales son las que tratan de introducir al mercado medicamentos genéricos y son quienes deben enfrentar todo el tema de litigio, que se traduce para ellas en costos, retrasos en la entrada al mercado y pérdida de competitividad (Representante del área de vinculación - FN2, comunicación personal, 11 de julio de 2017).

En el caso de medicamentos biotecnológicos, la regulación mexicana establece que no se puede patentar lo que ya existe en un organismo o en la naturaleza, por lo que solo es susceptible de protección el proceso mediante el cual se extrae u obtiene la molécula, y no la molécula o principio activo en sí mismo. Esta condición de la regulación, de acuerdo con los entrevistados, también es una barrera para la innovación, porque no les permite proteger la molécula y el proceso, como sí sucede en otros países.

Otro aspecto relacionado con propiedad intelectual es el de la protección de los datos de los ensayos clínicos de medicamentos innovadores, que puede ser utilizado como incentivo para fomentar la rápida incursión de los medicamentos innovadores en el país, como sucede en Chile (González & Barraza, 2011, pág. 197) y en Estados Unidos (Hemphill & Sampat, 2012). De acuerdo con los tratados comerciales que ha firmado México, como el TMEC (antes TLC) y el TPP, para favorecer la innovación, estos datos deberán ser confidenciales hasta cierto tiempo después de haber expirado la patente^{126,127}, retrasando la entrada de medicamentos genéricos, sin embargo, esto no sucede así en la realidad (Representante del área de asuntos regulatorio - AMIIF).

La regulación permite que las empresas interesadas en desarrollar medicamentos genéricos y biosimilares pueden empezar a hacer sus desarrollos 3 y 8 años, respectivamente, antes de que venza la patente de los medicamentos innovadores que se pretenden copiar¹²⁸; con el fin de aumentar la disponibilidad de medicamentos en el mercado y hacerlos más accesibles. Esta condición de la regulación, a pesar de favorecer a la población, resulta afectando

¹²⁶ De acuerdo con Romay (2014), la protección de datos es un mecanismo para tener una especie de monopolio sobre los datos de los medicamentos aun cuando ya no tengan patente. Para McEntaggart y otros (2020), la protección de datos sería un aspecto regulado con objetivos sociales.

¹²⁷ De acuerdo con representantes de las áreas de asuntos regulatorios y propiedad intelectual de AMIIF, en el TMEC la protección de datos para medicamentos biotecnológicos es de 8 años y en el TPP es de 10 años; en el caso de medicamentos alopáticos la protección es de 5 años en ambos tratados (Comunicación personal, 18 de octubre de 2019).

¹²⁸ Como se mencionó en el capítulo 4, apartado 4.2.6.1, a esta excepción se le conoce como cláusula bolar. Los medicamentos genéricos pueden empezar sus procesos de registro 3 años antes de que venza la patente del medicamento de síntesis química, y para los medicamentos biosimilares pueden empezar el proceso se puede empezar 8 años antes del vencimiento de la patente (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b).

negativamente a las empresas que desarrollan medicamentos innovadores, pues limita el tiempo que tienen para explotar su patente y reeditar la inversión realizada.

De acuerdo con los representantes de AMIIF, y como lo concluyó Grossmann (2013), otro aspecto que no favorece la innovación tiene que ver con los ajustes a la vigencia de la patente por los retrasos en el otorgamiento de la patente o del registro del medicamento, generados por demoras de las instituciones encargadas de los trámites, que no se aplican en México. Esto a pesar de que en los tratados comerciales que México ha firmado ya se incluyen estas figuras de compensación, como en el TMEC y el TPP. En otros países como Estados Unidos, Japón y la Unión Europea, por ejemplo, sí se ajusta el periodo de protección de la patente de acuerdo con los retrasos burocráticos (Katz, 2007). En general, el análisis de los efectos de los acuerdos comerciales que ha firmado México depende del punto de vista, pues mientras pueden favorecer a las empresas mexicanas de mayor tamaño porque les permite llegar a nuevos mercados, puede afectar a las de menor tamaño al incrementar la cantidad de competidores.

Es pertinente precisar que la regulación en relación con la propiedad intelectual de los medicamentos innovadores, mencionados previamente, aunque afectan de igual manera a cualquier empresa farmacéutica innovadora en México, tiene mayor impacto en las farmacéuticas transnacionales, porque son quienes con mayor frecuencia se dedican al desarrollo de nuevos medicamentos y deben buscar los mecanismos para la protección de sus desarrollos y retrasar la entrada de medicamentos genéricos. En el caso de las farmacéuticas nacionales, como se analizó en el capítulo 3, en su mayoría se dedican a innovaciones de menor novedad (que usan otros mecanismos de protección, como las marcas) o al desarrollo de medicamentos genéricos, entonces no perciben el mismo impacto que sus homólogas transnacionales¹²⁹; al contrario, a las farmacéuticas dedicadas al mercado de medicamentos genéricos les favorecen esos aspectos descritos anteriormente.

¹²⁹ De acuerdo con el representante del área de I+D de la FN3, para la mayoría de las farmacéuticas nacionales, la regulación sobre la propiedad intelectual restringe mucho el desarrollo de innovaciones incrementales, porque debido a los tratados comerciales que tiene México se han ampliado los aspectos susceptibles de protección y cada vez es más difícil para las empresas innovar (Comunicación personal, 09 de enero de 2020).

Por otra parte, respecto al grado de novedad del medicamento, de acuerdo con un representante del área de asuntos regulatorios de la FTN1 y la AMIIF, a la hora de solicitar un registro sanitario ante la Cofepris, la regulación mexicana no considera dentro de los tipos de medicamentos los de alta especialidad, por ejemplo, terapia celular, terapia genómica, nanomedicamentos o terapias de medicina personalizada, donde la indicación del medicamento no es para un padecimiento específico, como un tipo de cáncer, sino que puede servir para n cantidad de casos.

Ante estas situaciones, las farmacéuticas dependen del criterio del funcionario de Cofepris que emita el dictamen, de que permita o no un registro con varias indicaciones terapéuticas, pues la regulación no permite tampoco emitir más de un registro para un mismo medicamento. De cierta forma esto limita el desarrollo, o al menos el registro, de medicamentos innovadores en el mercado nacional; lo cual resulta afectando también la estrategia de innovación de las empresas. Como sugieren Sleeboom y otros (2016), los gobiernos pueden modificar su regulación para permitir la experimentación y desarrollo de nuevos medicamentos en campos relativamente nuevos, como el de uso de células madre. En ese sentido aun hace falta que la Cofepris modernice algunos de sus procedimientos y que la Secretaría de Salud y el Gobierno Nacional realicen algunos cambios regulatorios para estar alineados a los avances a nivel mundial en materia de regulación sanitaria.

v. Rigidez de la regulación

Como señaló Stewart (2010), la rigidez de la regulación puede ser un obstáculo para que las empresas innoven. En el caso de la industria farmacéutica mexicana, a pesar de que desde 2005 la Secretaria de Salud sugería simplificar trámites y suprimir la normatividad que no tuviera justificación con base al riesgo sanitario (2005a), aun frente a algunos riesgos la regulación no es flexible, no permite desviaciones de acuerdo con casos o situaciones particulares, por ejemplo, en las siguientes circunstancias:

- En la firma del consentimiento informado por parte de los pacientes que participan en los ensayos clínicos. La Cofepris no tiene consideración especial cuando el paciente es un niño y solo tiene a uno de los padres, forzosamente exige que el consentimiento informado lo deben firmar ambos padres. Esto hace que se retrase, por ejemplo, la aprobación de los protocolos de investigación (Representante del área de investigación clínica - FN1).
- En el desarrollo de estudios observacionales, que de acuerdo con la normatividad deben ser autorizados por la Cofepris, aun cuando ese tipo de estudios no implican intervención del paciente. De acuerdo con el representante del área de investigación clínica de la FTN4, debería ser suficiente con la aprobación del protocolo por parte del Comité de ética, como sucede en otros países. Esto favorecería la innovación porque no se pondrían trabas a estos estudios, que permiten identificar nuevas ideas e insumos para futuros proyectos de innovación. Al respecto también sería importante identificar un mecanismo que permite tener confianza sobre las capacidades y los dictámenes de los Comités de ética.
- En la solicitud de autorización para la realización de cambios a los protocolos clínicos cuando se refieren a condiciones administrativas y no de seguridad¹³⁰. La regulación debería permitir que estas enmiendas se hicieran sin necesidad de autorización cuando no representan cambios en las condiciones de seguridad del paciente, por ejemplo, cuando se cambió el código postal de la dirección del hospital, o cuándo le cambiaron el nombre al hospital (Representante del área de asuntos regulatorios - Canifarma y Consultor en propiedad intelectual). Nuevamente, un problema de desconfianza no permite que actualmente esos procedimientos se realicen sin necesidad de contar con la autorización de la Cofepris.

De acuerdo con los problemas de rigidez evidenciados, la regulación genera efectos negativos en general en los tiempos planeados para el desarrollo e introducción de las innovaciones, así

¹³⁰ De acuerdo con la Cofepris, en la agencia se han efectuado algunas modificaciones en los trámites para agilizar los procesos relacionados con la investigación clínica, entre ellos destacan la eliminación del listado obligatorio de estudios de bioequivalencia, el cual solo aplicará para cambios mayores en la formulación del medicamento, que impacten en su biodisponibilidad (Cofepris, 2018e).

como en su comercialización y por ende en la competitividad de la empresa, el retorno esperado de la inversión y en su estrategia de innovación a futuro. Algunos de los problemas de rigidez pueden estar asociados a falta de actualización en la normatividad, de acuerdo con las buenas prácticas internacionales, así como a problemas de confianza entre los actores, debido a los casos de corrupción y de malas prácticas de omisión u alteración de la verdad.

7.2 Efectos diferenciados de la regulación en la innovación, de acuerdo con el tipo de empresa farmacéutica

A partir de la experiencia y conocimientos de los actores entrevistados se evidenciaron efectos de la regulación en la innovación, que varían o aplican solo para un conjunto de empresas, dependiendo de si son farmacéuticas nacionales o transnacionales. Los principales efectos correspondieron con los siguientes temas: i) reconocimiento de la Cofepris ante la OMS por su rigurosidad en la regulación sanitaria, ii) acuerdos de equivalencia para el registro de medicamentos, iii) armonización de la regulación sanitaria de México con las guías ICH, y iv) la selección de proveedores de medicamentos para el mercado público. A continuación, en la Tabla 7.2 se resumen los efectos generados y más adelante se analizan los hallazgos asociados a cada tema.

Tabla 7.2. Efectos diferenciados de la regulación en la innovación, según tipo de empresa farmacéutica

Tema	Tipo de empresa	Efecto Positivo (+) o Negativo (-)
Reconocimiento de la Cofepris ante la OMS	FN	(+) Comercialización (+) Estrategia de Innovación
	FTN	Ninguno
Acuerdos de Equivalencia para el registro de medicamentos	FN	(-) Tiempo (-) Comercialización (-) Retorno de la inversión (-) Estrategia de innovación

Tema	Tipo de empresa	Efecto Positivo (+) o Negativo (-)
	FTN	(+) Tiempo (+) Comercialización (+) Competitividad
Armonización de la regulación sanitaria de México con las guías ICH	FN	Ninguno
	FTN	(+) Tiempo (+) Comercialización
Selección de proveedores de medicamentos para el mercado público	FN	(+) Comercialización (+) Competitividad (+) Estrategia de innovación
	FTN	(-) Comercialización (-) Competitividad (-) Estrategia de innovación

Fuente: Elaboración propia a partir de las entrevistas realizadas (2017, 2018, 2019 y 2020).
(-) efecto negativo; (+) efecto positivo; FN: farmacéutica nacional; FTN: farmacéutica transnacional.

i. Reconocimiento de la Cofepris ante la OMS

Para las farmacéuticas nacionales, el reconocimiento que ha recibido la Cofepris ante la OMS, por su rigurosidad para garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos (ProMéxico, 2017), ha sido favorable para los medicamentos mexicanos que pretenden solicitar autorización comercial ante las agencias sanitarias de algunos países de Centro y Suramérica. México ha firmado acuerdos de equivalencia con Costa Rica y Panamá, que permiten procesos acelerados de registro al contar con el Certificado de libre venta otorgado por la Cofepris (Cofepris, 2013e; 2014a) y con Colombia, Ecuador, El Salvador y Chile (Duenas & Gonzalez, 2019).

Este reconocimiento de la OMS es resultado de la homologación y alineación de la Cofepris con las mejores prácticas internacionales (Secretaría de Salud de México; Cofepris, 2015),

que como lo sugieren Favale y otros (2019), contribuye a que los medicamentos sean competitivos, en términos regulatorios, en mercados internacionales. En el caso de las farmacéuticas transnacionales, este reconocimiento de la Cofepris no representa ningún efecto en el desarrollo de medicamentos, pues sus innovaciones generalmente antes de registrarlas en el mercado mexicano son introducidas en los mercados de mayor tamaño, como Estados Unidos y Europa.

ii. Acuerdos de equivalencia para el registro de medicamentos

Los acuerdos de equivalencia que, en materia de regulación sanitaria, ha firmado la Cofepris con sus homólogas de países como Estados Unidos, Suiza, Canadá, Australia y la Comunidad Europea¹³¹ (Ver capítulo 4, apartado 4.2.6), han pretendido atraer medicamentos innovadores al mercado nacional (Exfuncionarias del área de autorización sanitaria de fármacos y medicamentos - Cofepris), sin embargo, los efectos que han generado en las empresas farmacéuticas han sido variados.

Para las farmacéuticas transnacionales estos acuerdos generan efectos positivos en el proceso de registro de los medicamentos porque al contar con autorización comercial de parte de alguna de esas agencias, se les reduce el tiempo que dura el trámite ante la Cofepris, de 240 a 60 días¹³² y por ende se anticipa la comercialización del medicamento. Sin embargo, las farmacéuticas transnacionales consideran que en los acuerdos se debería eximir a las empresas de la reunión con el CMN, pues esos medicamentos ya fueron evaluados previamente por las otras agencias, y ese requisito de alguna forma pone en duda la validez

¹³¹ De acuerdo con Romay (2014), haría falta establecer acuerdos con las agencias de países como China, Japón, Corea e India, que son importantes proveedores de fármacos a nivel mundial.

¹³² Como se presentó en el capítulo 4, de acuerdo con el Reglamento de Insumos para la Salud, la Secretaría de Salud de México dará respuesta a las solicitudes de registro sanitario en un plazo máximo de 180 días naturales para medicamentos que incluyan ingredientes activos y con indicaciones terapéuticas ya registradas en México así como para aquellos con moléculas nuevas, y de 240 días naturales para aquellos cuyos ingredientes activos no estén registrados en México, pero se encuentren registrados y se vendan libremente en su país de origen (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2014b).

y autoridad de la otra agencia¹³³ (Representante del área de asuntos regulatorios - FTN2). Cabe la pena señalar que, a pesar de la autorización sanitaria otorgada por otras agencias, la Cofepris está en el deber de asegurar que el medicamento cumpla con los criterios de seguridad, eficiencia y calidad.

En el caso de las farmacéuticas nacionales, estos acuerdos de equivalencia no generan ningún efecto directo en el proceso del registro sanitario; la duración del trámite, en términos legales, sigue siendo de 240 días naturales. Indirectamente los acuerdos generaron más retrasos en la aprobación sanitaria de medicamentos que no se presentan mediante estos acuerdos (básicamente desarrollos nacionales), porque el número de dictaminadores de la Cofepris no se incrementó para garantizar los tiempos de aprobación en ambos casos, lo que se hizo fue priorizar la dictaminación de los medicamentos que se presentan mediante acuerdos de equivalencia, generando así mayor acumulación de trámites nacionales y demoras en los tiempos de respuesta para el resto de trámites (Exfuncionarias del área de autorización sanitaria - Cofepris).

De acuerdo con los entrevistados de farmacéuticas nacionales, este aspecto de la regulación podría reflejar cierta preferencia por los medicamentos de fabricación extranjera, y más aún cuando el reconocimiento entre las agencias no es recíproco, y para los medicamentos nacionales que tratan de ser registrados fuera no representan ninguna ventaja (Representante del área de farmacovigilancia - FN1). Esta percepción fue confirmada también por Duenas y González (2019), quienes concluyeron que la Cofepris se ha enfocado mayormente en mejorar el proceso de aprobación regulatoria para los medicamentos desarrollados por compañías innovadoras extranjeras.

¹³³ De acuerdo con las exfuncionarias del área de autorización sanitaria de fármacos y medicamentos de la Cofepris, los acuerdos no generaban ninguna ventaja en aspectos técnicos de evaluación, los requisitos siguen siendo los mismos, solamente se priorizaba la evaluación para que fueran dictaminados en menor tiempo (Comunicación personal, 27 de enero de 2020).

iii. Armonización de la regulación sanitaria de México con las guías ICH

Como lo manifestaron los representantes de las farmacéuticas transnacionales, dado que la regulación sanitaria de México, en términos generales, está alineada a los lineamientos del Consejo Internacional de armonización (ICH), los requisitos para el registro de medicamentos son, a grandes rasgos, los mismos que piden otras agencias como la FDA y la EMA. La armonización de requisitos favorece a las farmacéuticas transnacionales cuando quieren registrar sus medicamentos en México, no solo por los acuerdos de equivalencia (descritos en el inciso anterior), sino porque solamente deben hacer algunos cambios menores al dossier que presentaron ante otras agencias a la hora de iniciar el proceso de registro en México. Así, esta característica de la regulación mexicana genera un efecto positivo en la innovación desarrollada por las farmacéuticas transnacionales, en relación con el tiempo que requieren para armar el dossier y obtener la autorización sanitaria para la comercialización del medicamento.

No obstante, los entrevistados indicaron también que la Cofepris pide información adicional frente algunos aspectos asociados a las Buenas Prácticas de Fabricación y de calidad del medicamento y a los ensayos clínicos que las otras agencias no (por ejemplo, órdenes de producción, resultados del cromatógrafo, evidencia analítica de las pruebas que se le realizaron al producto y currículum del investigador principal de los estudios clínicos), quizás por un problema de desconfianza (Representantes del área de asuntos regulatorios - FTN3, FTN1 y Canifarma); o como se dijo antes, por el impacto que tendría en la población un medicamento que no sea seguro, eficaz o de calidad.

Por su parte, y a pesar de la armonización de la regulación mexicana, las farmacéuticas nacionales manifiestan que esto no representa ningún efecto y tampoco genera beneficios cuando quieren registrar sus medicamentos en Estados Unidos o la Comunidad Europea, porque sí tienen que hacer cambios considerables, ya que deben pasar mucha de la información a los formatos específicos que establecen las respectivas guías ICH; esto generalmente genera complicaciones para las empresas de menor tamaño. Además, como se

explicó en el caso de los acuerdos de equivalencia aún no existe reciprocidad, a pesar de los esfuerzos realizados (Representantes del área de propiedad intelectual y asuntos regulatorios - AMIIF). De acuerdo con el consultor experto en desarrollo farmacéutico, esto aún no se logra por el tema de los vacíos en la regulación y la discrecionalidad (ver el apartado 7.1), que no garantiza una regulación clara y precisa.

iv. Selección de proveedores de medicamentos para el mercado público

En el apartado 7.1 se mencionaron las dificultades asociadas a la venta de medicamentos innovadores al mercado público, que afectan por igual tanto a farmacéuticas nacionales como transnacionales. Sin embargo, hay otro factor asociado a esto, que genera un efecto negativo para las transnacionales, y es que, por ejemplo, ante una licitación del gobierno para la adquisición de medicamentos, se deben priorizar a los fabricantes nacionales, sobre otros fabricantes de países con los que México tenga acuerdos comerciales y sobre cualquier otro proveedor (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2014).

Según manifiesta un consultor experto en estudios farmacoeconómicos “...a veces puede haber medicamentos innovadores a buen precio en el mercado asiático o hindú, pero no pueden ser adquiridos porque primero se deben agotar las otras opciones”. Este aspecto de la regulación genera un efecto positivo para las farmacéuticas nacionales, en cuanto a la comercialización de los medicamentos y por ende en la competitividad de la empresa y en la toma de decisiones sobre futuros proyectos de innovación; para las farmacéuticas transnacionales el efecto es negativo en los tres aspectos. Vale la pena resaltar que, a pesar del efecto positivo para las farmacéuticas nacionales, la compra de medicamentos por parte del mercado público en mayor medida es para medicamentos libres de protección intelectual; en ese sentido el efecto es mayormente para las empresas nacionales no innovadoras (este aspecto se analiza con más detalle en el siguiente apartado).

7.3 Otros factores, no regulatorios, que afectan la innovación

En el capítulo 6, apartado 6.2.2 se identificaron dos factores, no regulatorios, que generaban efectos negativos y otro más que generaba un efecto positivo en el proceso de innovación. Los efectos negativos se asociaban con la falta de procedimientos claros para la vinculación entre actores del sector académico y productivo, y la falta de una base de datos nacional de los investigadores donde se pudieran identificar sus áreas de experiencia. El efecto positivo surgía de los apoyos al financiamiento de la innovación, mediante diferentes programas como el PEI y el programa de estímulos fiscales, ambos del Conacyt.

Complementarios a esos aspectos, desde la experiencia de otros actores del Sistema de Innovación, se identificó un conjunto adicional de factores que también afecta el desarrollo de innovaciones farmacéuticas: i) capacidades de ciencia, tecnología e innovación de las farmacéuticas, ii) dependencia política de la Cofepris, iii) disponibilidad de recursos en las instituciones públicas de salud, iv), infraestructura para investigación preclínica y clínica, y v) vinculación entre actores del sistema de innovación.

i. Capacidades de ciencia, tecnología e innovación de las farmacéuticas nacionales

Como se analizó en el capítulo 3, apartado 3.2, en la industria farmacéutica mexicana existe una marcada diferencia entre las farmacéuticas transnacionales y nacionales; mientras las primeras se dedican a la introducción y comercialización de medicamentos innovadores en el mercado mexicano, las nacionales se han enfocado en el desarrollo de medicamentos genéricos y en innovaciones de menor grado, incrementales. Estas diferencias pueden ser explicadas por las diferencias entre las capacidades científicas, tecnológicas y de innovación (CTI) de las empresas.

De acuerdo con los diferentes actores entrevistados, algunas variaciones en los efectos que la regulación genera en la innovación surgen de las diferencias en las capacidades de CTI de las empresas. Por ejemplo, las farmacéuticas transnacionales tienen mayores recursos

humanos (altamente calificados), financieros, y de infraestructura, para responder a las exigencias en cuanto a propiedad intelectual, tamaños de muestras para los estudios clínicos, nuevos requerimientos o estudios, o litigios, entre otros y así introducir más rápido sus innovaciones. Al mismo tiempo, las farmacéuticas transnacionales están subordinadas a su casa matriz, de donde reciben apoyo en diferentes aspectos (Representantes de las áreas de farmacovigilancia, desarrollo farmacéutico y comercialización - FN1, del área de asuntos regulatorios - FTN1 y de una distribuidora mexicana de medicamentos). Además, tienen experiencia a nivel mundial, lo que les permite conocer más sobre los procesos regulatorios, anticiparse y afrontar posibles problemas

Por su parte, las farmacéuticas nacionales en su mayoría son de menor tamaño, no tienen la capacidad financiera suficiente para hacer grandes inversiones en innovación (asociada a I+D, vinculación de personal altamente calificado, infraestructura tecnológica, propiedad intelectual, entre otros aspectos), son menos propensas a desarrollar medicamentos innovadores y por lo tanto menos experimentadas a la hora de enfrentarse al trámite regulatorio de registro y comercialización de medicamentos innovadores (Representante del área de vinculación - FN2). Esta realidad de las farmacéuticas nacionales refuerza los hallazgos de Lim & Suh (2015) y Kang (2018), respecto a que las farmacéuticas de tamaño pequeño tienen mayores dificultades para financiar sus proyectos de innovación, por la carga regulatoria y la incertidumbre asociada a los derechos de propiedad intelectual, entre otros aspectos.

En complemento, como lo diagnosticó Canifarma (2018b), una de las debilidades del SISFarMex es la alta dependencia del exterior en materia de producción de principios activos y la falta de capacidad integradora de la cadena de valor. Aunado a esto, desde que a las FTN se les eliminó el requisito de planta para la comercialización de medicamentos, se detuvieron los procesos de transferencia de tecnología y conocimientos hacia el capital mexicano¹³⁴.

¹³⁴ De acuerdo con un representante del área comercial de la FTN5 “*este cambio en la regulación afectó la calidad de los medicamentos que llegan al país porque facilitó la entrada de medicamentos de dudosa calidad e incluso de empresas fantasma*” (Comunicación personal, 08 de abril de 2019).

Además, las transnacionales prefieren investigar donde el potencial es alto, en términos de los avances tecnológicos, los equipos de desarrollo, las universidades, los factores económicos y el mercado, lo que reduce las posibilidades de que quieran invertir en México o trabajar de manera colaborativa con las empresas locales¹³⁵.

ii. Dependencia política de la Cofepris

A diferencia de lo que sucede en otras agencias sanitarias como la FDA o la EMA, en la Cofepris hay cambios del personal directivo y de mandos medios ante los cambios en el gobierno nacional, cada seis años. De acuerdo con las exfuncionarias del área de autorización sanitaria de la Cofepris, esta dependencia se debe a los intereses económicos del Gobierno sobre la agencia, dado que ésta administra un volumen de ingresos importantes para la Secretaría de Salud y para el Gobierno en general¹³⁶.

Como se analizó en el capítulo 6, apartado 6.2.1.4, estos cambios recurrentes de personal generan pérdidas de capacidades y provocan retrasos en los tiempos de respuesta a los trámites; asimismo, entorpecen las relaciones entre los diferentes actores del sistema de innovación y generan desconfianza y pérdida de credibilidad sobre el quehacer de la Agencia, a nivel nacional y frente a otras agencias sanitarias en el mundo.

Por la misma razón, la relación entre las empresas farmacéuticas y Cofepris se ve afectada, pues ésta depende de las decisiones del Comisionado, del grado de apertura que tenga con las farmacéuticas y de las líneas de acción y estrategias que planea durante su administración. De acuerdo con un representante del área de comercialización de la FN1 y dos ex funcionarias del área de autorización sanitaria de la Cofepris, durante la administración 2011-2016 la Cofepris era más abierta y permitía diferentes espacios de relacionamiento, mediante citas

¹³⁵ De acuerdo con un representante del área de asuntos regulatorios de la FN2, hoy en días las farmacéuticas transnacionales no tienen montados sus procesos de producción en un solo lugar, sino que tienen diferentes etapas, especializadas en diversos lugares y países (Comunicación personal, 17 de marzo de 2019).

¹³⁶ De acuerdo con Cofepris (2018e), los sectores regulados por la Cofepris producen un poco más del 9.8% del PIB Nacional y el 10.94% del comercio exterior.

técnicas, eventos y foros, por ejemplo. Pero nuevamente, esto depende de los lineamientos y el direccionamiento que dé quien esté a la cabeza de la Agencia.

Sin embargo, para la nueva administración algunas de esas relaciones estaban permeadas por problemas de corrupción, por lo cual tratan de evitarlas (Consultores en desarrollo farmacéutico y propiedad intelectual). Así, el fomento de la innovación a través del fortalecimiento de las relaciones entre las farmacéuticas y la Cofepris no es una constante ni una estrategia permanente por parte de la Agencia. Ante estos cambios de personal se hace necesario trabajar en el mejoramiento de la percepción que la Cofepris, y en general el Gobierno, tienen de las empresas, que limita las posibilidades para formar alianzas estratégicas.

Entre otras consecuencias, la alta rotación del personal de la Cofepris, de acuerdo con el representante del área de dirección de la FTN2 y el consultor en desarrollo farmacéutico, también puede afectar el reconocimiento que la Cofepris tiene ante la OMS y otras agencias sanitarias, y lo que se ha ganado en armonización de la regulación con las ICH y las prácticas internacionales, con lo que también se podría perder también el reconocimiento que de ahí se desprende para los medicamentos mexicanos que buscan comercializarse en otros mercados (Ver en el apartado 7.2 el análisis de este tema).

iii. Disponibilidad presupuestal en las instituciones públicas de salud

De acuerdo con algunos de los actores entrevistados, la falta de presupuesto de las instituciones públicas de salud es un factor no regulatorio que limita sus posibilidades de adquirir medicamentos innovadores (aunque estos tengan una mayor relación costo/beneficio), y por ende resulta desestimulando el desarrollo de nuevos medicamentos (por la imposibilidad de comercializarlo en el mercado público)¹³⁷.

¹³⁷ Como se expuso en el apartado 7.1, uno de los objetivos de las farmacéuticas que desarrollan medicamentos innovadores es poderlos vender en el mercado público dado que generalmente son de alto costo y no suelen ser comprados directamente por el paciente, con recursos propios.

En algunas ocasiones las instituciones públicas, de acuerdo con la política nacional de racionalización del gasto público (Secretaría de Salud de México, 2005a), deben tomar decisiones basados principalmente en el costo del medicamento, para garantizar mayor cobertura de población, sin considerar que a largo plazo los costos pueden ser mayores que si se adquiriera el medicamento innovador¹³⁸ (Consultor en farmacoeconomía y representante de una distribuidora mexicana de medicamentos). Adicionalmente, la selección de los proveedores termina por no ser justa y directa, pues se comparan indiscriminadamente medicamentos innovadores con genéricos, que no generan el mismo beneficio en el paciente (Representante del área de comercialización - FTN5). Esto hace que las farmacéuticas innovadoras tengan que tratar de competir por precio, lo que resultaría desincentivando innovaciones futuras, como lo evidenciaron González y otros (2016) y Schwartz y otros (2018).

Además, de acuerdo con el representante del área de dirección del Instituto de Investigación e Innovación Farmacéutica (Inefam), con los cambios que está promoviendo el gobierno actual ya no se está haciendo la negociación de precio de los medicamentos mediante la comisión negociadora que existía para tal fin (Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos, 2008), y que había logrado cierta homogeneidad en el precio que pagaban las diferentes instituciones públicas por un mismo medicamento, sino que ahora se está negociando directamente entre el proveedor y el Gobierno, al parecer sin tener en consideración la opinión de expertos y sin definir compromisos respecto a volumen o frecuencia de compra.

En otros casos, cuando la institución adquiere el medicamento innovador debe limitar la población a la que se puede prescribir el medicamento, para optimizar el uso del presupuesto y demostrar que a cada paciente se le está suministrando el medicamento adecuado (Representante del área de vinculación - FN2 y de una distribuidora de medicamentos, y Consultor en farmacoeconomía). Así, dependiendo del tamaño de la institución pública tienen más o menos derechohabientes y por ende mayor posibilidad de comprar

¹³⁸ Por ejemplo, días productivos perdidos, días de cama y hospitalización, cirugías que no serían requeridas (Representante del área de dirección – Inefam, comunicación personal, 16 de enero de 2020).

medicamentos innovadores. En general, las instituciones grandes tienen un porcentaje muy reducido de aceptación de medicamentos innovadores (Representante del área de dirección - FTN2).

iv. Infraestructura para investigación preclínica y clínica

La inversión en investigación clínica en México ha sido uno de los intereses del gobierno nacional, para fomentar a través de ésta la inversión extranjera, el desarrollo de capacidades de investigación, tecnológicas y de infraestructura en el país (Como se presentó en el capítulo 3, apartado 3.2). Sin embargo, aún no se ha llegado a los niveles deseados. Según los entrevistados, representantes de las farmacéuticas, en muchas ocasiones las farmacéuticas transnacionales no llevan a cabo su investigación clínica en México porque hay exceso de burocracia, por ejemplo: i) en las instituciones públicas de salud en México, como el IMSS o el ISSSTE, que hacen que los procesos de revisión y aprobación por parte de los comités de ética e investigación sean muy tardados¹³⁹, por la cantidad de autorizaciones que se requieren, y ii) en las instituciones encargadas de autorizar la importación de los insumos necesarios para el desarrollo de los estudios.

El mercado de México también pierde atractivo por los retrasos de la Cofepris para aprobar los protocolos¹⁴⁰ (analizados en el estudio de caso) y por la reducida oferta de comités de ética autorizados y en regla ante la Comisión Nacional de Bioética (Combioética) (Representante del área de investigación clínica - FTN4). Al respecto, como sugieren un consultor experto en propiedad intelectual y el representante del área de dirección del Inefam, se debería continuar trabajando en la promoción de México como polo de inversión para el

¹³⁹ De acuerdo con las exfuncionarias del área de autorización sanitaria de fármacos y medicamentos de la Cofepris, a veces algunos de los comités de estas instituciones sesionan solamente una vez al mes y retrasan mucho las siguientes actividades (Comunicación personal, 27 de enero de 2020).

¹⁴⁰ De acuerdo con el representante del área de investigación clínica de la FTN4, las empresas transnacionales prefieren hacer los estudios clínicos donde los procesos de aprobación por parte de la agencia reguladora son más rápidos, por ejemplo, en Brasil que dentro de la región es el país con los procesos más rápidos (Comunicación personal, 24 de abril de 2019).

desarrollo de estudios de investigación clínica, como lo venía haciendo previamente ProMéxico (Ver capítulo 3).

De acuerdo con los representantes de una distribuidora de medicamentos y del área de comercialización de la FTN5, en México también hace falta un registro electrónico estandarizado en todas las instituciones de salud pública, donde se consignen los datos clínicos de los pacientes mexicanos, que permitan un proceso rápido para la identificación de la población que podría ser candidata de un estudio clínico, por ejemplo. Además, esto también sería beneficioso para el sistema de salud mexicano; en Estados Unidos, por ejemplo, la FDA tiene una iniciativa de Innovación para el Desarrollo de Evidencia Médica y Vigilancia (IMEDS, por sus siglas en inglés) que tiene como objetivo articular la agenda de investigación con las necesidades de los pacientes, mediante el uso de los datos electrónicos del sistema de salud (Babyar, 2017).

Particularmente, respecto a la investigación preclínica, a veces las farmacéuticas tienen dificultades para conseguir en México las instituciones idóneas para hacer sus estudios en animales, porque éstas no cuentan con la infraestructura y capacidad para realizar las pruebas de acuerdo con las exigencias de la ley, por ejemplo, porque no cuentan con el número suficiente de perros o ratones para hacer algunas pruebas toxicológicas (González, 2017).

v. Vinculación entre actores del sistema de innovación

Como se evidenció en el análisis del estudio de caso, los problemas para la vinculación no se asocian a factores regulativos (Ver capítulo 6, apartado 6.2.2), ya que la regulación no afecta ni positiva ni negativamente la articulación de las empresas farmacéuticas entre ellas o con otros actores del sistema de innovación, y los casos que se dan en realidad surgen del interés de las partes o por la necesidad de contratar servicios especializados (Representante del área de investigación clínica - FTN4). Como se mencionó en el capítulo 6, también hace falta el desarrollo de una cultura de colaboración o cooperación para la innovación.

Según Canifarma (2018b) y Jiménez (2018), en el SISFarMex hay una incipiente vinculación entre el sector empresarial y las universidades para el desarrollo de proyectos de innovación; y además, el relacionamiento se ve afectado porque hace falta alinear los objetivos y propósitos de los actores de las diferentes esferas para favorecer el desarrollo de proyectos de innovación de manera conjunta (Representante del área de comercialización - FTN5). Mientras los intereses de los investigadores de la esfera académica van hacia un lado, los de los investigadores de la industria van hacia otros.

Desde el punto de vista del representante de la AMIIF, en México hay investigadores con capacidades relevantes, pero no están conectados con el sector productivo. Según lo expresó un representante del área de desarrollo farmacéutico de la FN1 *“generalmente las empresas y las universidades y centros de investigación tienen diferentes objetivos, presiones y motivaciones [además,] en la mayoría de los casos, los proyectos de investigación ejecutados por investigadores del sector académico solo buscan llegar hasta la obtención de resultados de producción académica, tales como artículos o patentes, porque no tienen una cultura de innovación y tampoco son incentivados para hacerlo”* (Comunicación personal, 03 de abril de 2019).

Así mismo, el desconocimiento que tienen las universidades y centros de investigación sobre la regulación, para las diferentes etapas de desarrollo de un medicamento, dificulta el establecimiento de alianzas entre los sectores académico y productivo¹⁴¹. Esto se evidencia, en situaciones tales como cuando la universidad busca a la empresa para ofrecerle un proyecto en el que ha venido trabajando, y la farmacéutica se da cuenta que, aunque han avanzado en ciertas actividades y etapas, no lo han hecho apegado a la ley, por lo que algunas actividades se deben repetir, como los estudios clínicos, por ejemplo: i) por falta de aprobación del protocolo, ii) por no haber seguido las BPM para la fabricación de las muestras para los ensayos, iii) por no seguir buenas prácticas de laboratorio, o iv) por no

¹⁴¹ El consultor experto en desarrollo farmacéutico sugiere que en los consejos de administración de los centros de investigación se integren representantes de la industria, para que haya un relacionamiento y direccionamiento conjunto (Comunicación personal, 18 de octubre de 2019).

seguir estándares de calidad y guías internacionales (Exfuncionarias del área de autorización sanitaria de fármacos y medicamentos - Cofepris).

Otra muestra del desconocimiento de la regulación por parte del sector académico se evidencia en la protección de los resultados, intermedios o finales; por ejemplo, cuando se solicitó la patente, pero no se incluyeron todas las reivindicaciones posibles, o cuando no se puede solicitar la protección porque existe una publicación previa que hace que no se cumplan con los requisitos de patentabilidad, o cuando la presentaron solo ante la oficina nacional y no protegieron en otros mercados, entre otros (Representantes del área de desarrollo farmacéutico - FN1, del área de asuntos regulatorios – Canifarma y del área de I+D - FN3 y Duenas & Gonzalez, 2019).

Consecuentemente, el desconocimiento y la desalineación en los objetivos de cada una de las partes provoca que las farmacéuticas no tengan interés en trabajar articuladamente con universidades y centros de investigación en proyectos de innovación en medicamentos. Como sugiere el representante del área de investigación clínica de la FTN4 y las exfuncionarias del área de autorización sanitaria de la Cofepris, algunos de estos aspectos podrían ser enseñados a los investigadores durante su etapa de formación universitaria, por ejemplo, con clases de investigación clínica o de regulación sanitaria.

Otro aspecto que no favorece la articulación entre los actores del sistema de innovación es la desconfianza que existe entre los mismos, que está relacionado con la mala interpretación que se suele dar a las alianzas, de que están permeadas por problemas de corrupción¹⁴². Por ejemplo, cuando una empresa innovadora propone donar un medicamento a una institución de salud pública, para demostrar la eficiencia de un medicamento, pero la institución prefiere no aceptarlo, bajo el argumento de que sería una forma de sembrarle el consumo a los

¹⁴² Sin embargo, se debe reconocer que la Ley de Ciencia y Tecnología (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2015a) en su última modificación permitió que los investigadores de universidades y centros de investigación pública reciban beneficios o incentivos económicos por su participación en proyectos de investigación con el sector empresarial, con lo cual se facilita el relacionamiento entre los actores del sector académico y productivo (Representante del área de asuntos regulatorios – Canifarma, comunicación personal, 12 de noviembre de 2019).

pacientes y de que podría ser catalogada por el Gobierno como una institución corrupta¹⁴³ (Representante de una Distribuidora de medicamentos). Lo que, en ese ejemplo, también se convierte en una traba para generar evidencia científica local (Consultor en farmacoeconomía).

7.4 Recomendaciones de política para el fomento de la innovación en la industria farmacéutica mexicana

A partir de las entrevistas realizadas, se identificaron algunas acciones que se podrían implementar para contribuir al fomento de la innovación en medicamentos, desarrollados principalmente por empresas farmacéuticas nacionales. Como señalan diferentes autores, la evidencia generada se puede convertir en insumo para el diseño de políticas, ya sean sanitarias, de salud, industriales o farmacéuticas, entre otras (CESOP, 2010; Wirtz, Dreser, & Heredia, 2013; Jiménez, 2018). Las recomendaciones, además de ser insumo para una política, también pueden ser implementadas o acompañadas de cambios o nuevas regulaciones, que son el interés de esta investigación.

Las recomendaciones de política se relacionan con: i) medidas proteccionistas de las farmacéuticas nacionales, ii) trámites acelerados para innovaciones de desarrollo farmacéutico, iii) acompañamiento desde las primeras etapas del desarrollo de medicamentos, iv) digitalización del proceso de solicitud de registro sanitario, v) nuevos mecanismos para la inclusión de medicamentos en el Compendio Nacional de Insumos para la Salud, vi) desarrollo de medicamentos para las indicaciones terapéuticas de interés nacional, vii) fomento de las actividades de investigación clínica, y viii) fortalecimiento de la Cofepris. A continuación se analizan en detalle las recomendaciones.

¹⁴³ Para esto además sería necesario que se modificara la ley de adquisiciones, para que las instituciones públicas puedan recibir donaciones (Representante de una Distribuidora de medicamentos, comunicación personal, 28 de noviembre de 2018).

- Medidas proteccionistas de las farmacéuticas nacionales

De acuerdo con los representantes de las farmacéuticas nacionales, el Gobierno nacional podría implementar programas o mecanismos como el de Alianzas para el Desarrollo Productivo del Ministerio de Salud de Brasil, quien a través de las compras públicas fomenta la innovación en medicamentos (entre otros insumos para la salud). El programa consiste en que el Gobierno compra los medicamentos producidos por alianzas entre laboratorios públicos y entidades privadas, quienes han firmado acuerdos de transferencia de tecnología y capacitación, de al menos 5 años, para que los laboratorios públicos desarrollen capacidades y a largo plazo puedan producir los insumos por sí mismos, disminuyendo así la dependencia tecnológica y de medicamentos (Paiva & Paranhos, 2019).

- Trámites acelerados para innovaciones de desarrollo farmacéutico

El representante del área de vinculación de la FN2 y el consultor experto en desarrollo farmacéutico sugieren que dadas las capacidades de las empresas nacionales y su tendencia focalización en innovaciones incrementales, se debería desde la regulación generar un trámite acelerado y específico para esto, de tal forma que se favorezca el desarrollo de medicamentos mejorados, por ejemplo, a partir de la combinación de dos o más medicamentos (de moléculas libre de patente), de variaciones en la forma farmacéutica (con variaciones en tamaño, consistencia, dosificación, duración en el organismo o vía de administración, entre otros); o de nanotecnología (nanofármacos), por ejemplo, para disminuir la dosificación o disminuir los efectos adversos al variar la concentración. Este tipo de mecanismos fomentarían la innovación y el desarrollo de capacidades locales, que a largo plazo contribuirían además a innovaciones nacionales de mayor grado de novedad. Como sugieren Armstrong, Bárd, & Engström (2020), este tipo de estrategias ayuda a que las empresas innovadoras lleguen más rápido al mercado y contribuye a atender las prioridades nacionales.

- Acompañamiento desde las primeras etapas del desarrollo de medicamentos

Países como Brasil o China (Mao & Zheng, 2009) han implementado, a través de sus agencias sanitarias, programas de acompañamiento para el desarrollo de nuevos medicamentos, con el fin de ir validando los resultados y asesorando a las farmacéuticas, reduciendo así la

incertidumbre sobre la viabilidad del proyecto, el tiempo de aprobación de las solicitudes de registro sanitario y atrayendo inversión de riesgo controlado. De acuerdo con el consultor experto en desarrollo farmacéutico, en México se debería implementar un programa de ese estilo, para que la Cofepris acompañe y oriente los proyectos de innovación, principalmente de farmacéuticas nacionales¹⁴⁴. Además, como sugiere Samford (2015), se debería emplear la regulación para fomentar la articulación entre los actores y así desarrollar innovaciones de manera conjunta. Este tipo de medidas permitiría una mayor tasa de éxito en las solicitudes de registro sanitario, porque las farmacéuticas ya habrían validado desde las primeras etapas los requisitos regulatorios, tal como lo sugieren Armstrong, Bárd, & Engström (2020).

– Digitalización del proceso de solicitud de registro sanitario

Aunque la Cofepris manifiesta haber empezado un proceso de digitalización de sus trámites desde el año 2016 (Cofepris, 2018e) a la fecha esto aún no se implementado en el trámite de solicitud de registro sanitario. Tal como ha sucedido en otras agencias sanitarias, como las de Estados Unidos y la Comunidad Europea, la digitalización del servicio contribuiría a disminuir los tiempos del trámite, facilitaría el seguimiento al estado de las solicitudes y favorecería la transparencia en general del proceso (Representantes del área de asuntos regulatorios - FTN3, FTN1 y Canifarma). En general puede acelerar los procesos, facilitar la trazabilidad y aumentar la eficiencia de la Cofepris.

– Nuevos mecanismos para la inclusión de medicamentos en el mercado público

Como se mencionó en el apartado 8.1 los mecanismos para la inclusión en el CNIS se basan principalmente en el precio, y no consideran otras variables a la hora de evaluar los medicamentos, tales como el beneficio generado en los pacientes (modelos de riesgo compartido) o los años de vida ajustados por calidad (*Quality-Adjusted Life-Years*) (Representante del área de comercialización - FTN5 y de una distribuidora de

¹⁴⁴ Según dos exfuncionarias del área de autorización sanitaria de la Cofepris, hasta la anterior administración, las empresas tenían posibilidad de agendar reuniones para la evaluación de productos en desarrollo, con el Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos y con el Subcomité de Evaluación de Nuevos Medicamentos en Desarrollo, pero actualmente no se conoce si estos espacios se mantengan (Comunicación personal, 27 enero de 2020).

medicamentos). Estos nuevos mecanismos de acceso permiten compartir el riesgo, evaluar mejor los medicamentos innovadores, optimizar los recursos públicos y beneficiar a la población tanto en el corto como en el largo plazo (Canifarma, 2018b), como sucede en Australia, por ejemplo (AMIIF, 2019).

– Desarrollo de medicamentos para las indicaciones terapéuticas de interés nacional
Actualmente en México no hay un direccionamiento claro respecto a las indicaciones terapéuticas que son de interés nacional y en las cuales se debería enfocar la investigación para el desarrollo de medicamentos; tal como lo sugieren DiMasi y otros (2016). Si el Gobierno priorizara las necesidades nacionales de salud, además de focalizar la investigación, podría fomentar la innovación, pues las farmacéuticas estarían motivadas a trabajar en dichas indicaciones terapéuticas, porque se les podría reducir la incertidumbre sobre la demanda del producto en el mercado público. Desde la regulación esto se podría fortalecer, por ejemplo, con procesos acelerados de registro sanitario (como sugieren Armstrong, Bárd, & Engström (2020)) y protección intelectual, disponibilidad de la infraestructura (institucional y tecnológica) para el desarrollo de los estudios clínicos, tarifas reducidas para los trámites sanitarios, establecimiento de garantía sobre volúmenes y frecuencia de compra o aplicando algún tipo de beneficio en términos de impuestos. Ejemplos como el anterior se han implementado con éxito en otros países como Argentina (Representante del área de vinculación - FN2 y representantes del área de asuntos regulatorios - FTN3, FN3 y FTN5) y Estados Unidos (Babyar, 2017) y fueron también evidenciados por Sugarman (2009).

– Fomento de las actividades de investigación clínica
Aunado al fomento de las innovaciones en desarrollo farmacéutico, otro aspecto que se podría fortalecer y potenciar en México tiene que ver con la investigación clínica, como lo había venido sugiriendo ProMéxico (2017). Según lo recomiendan los actores entrevistados, mediante la regulación y la política farmacéutica se podrían, por ejemplo: i) establecer acuerdos similares a los de equivalencia para el registro sanitario, donde se reconozcan los protocolos de investigación multicéntricos que ya han sido aprobados por agencias; eso

permitiría agilizar la aprobación del protocolo por parte de la Cofepris; ii) facilitar la importación de insumos y equipos para el desarrollo de los estudios clínicos, por parte de las Secretaría de Economía, de Hacienda y Crédito Público y de la Cofepris, como se hizo durante Gobiernos anteriores¹⁴⁵; iii) establecer mecanismos para que las instituciones de salud pública puedan recibir donaciones de medicamentos para probarlos y generar evidencia científica local; iv) fomentar la relación entre el sector productivo y las universidades, como sucede, por ejemplo, en Europa y Estados Unidos, donde el 71,5% y 80,5% de las farmacéuticas, respectivamente, mantiene una relación cercana con las universidades, motivado también por el financiamiento público que reciben las universidades para desarrollar proyectos de investigación (Alzahrani & Harris , 2020).; o iv) diseñar estrategias para atraer la inversión extranjera, como lo ha hecho China, por ejemplo, fortaleciendo su capital humano, ofreciendo mano de obra a bajo costo o robusteciendo su sistema de propiedad intelectual (Mao & Zheng, 2009).

– Fortalecimiento de la Cofepris

Como se evidenció en el análisis del estudio de caso y se complementó con la visión de los otros actores, los principales obstáculos para la innovación se relacionan con la implementación de la regulación, más que con los requisitos en sí mismos. Ante esto, la recomendación es fortalecer a la Cofepris, para que cuente con autonomía técnica, presupuestal y financiera. Específicamente, Canifarma (2018b) sugiere impulsar una iniciativa de Ley que la convierta en un organismo autónomo, descentralizado, con personalidad jurídica y patrimonio propio. Además, implementar una política de capacitación permanente de los funcionarios de la Cofepris, que a largo plazo oriente a que la agencia se convierta en un Centro de Excelencia en Función Regulatoria. Siguiendo el ejemplo de Estados Unidos, se podrían diseñar mecanismos para contratar más personal en la agencia reguladora, que permitan acelerar los procesos de aprobación de nuevos medicamentos y que

¹⁴⁵ De acuerdo con el Representante del área de asuntos regulatorios de Canifarma, una opción podría ser, por ejemplo, permitiendo hacer un solo permiso de importación donde se incluyan todos los insumos requeridos, y que esté ligado al protocolo de aprobación aprobado por la Cofepris (comunicación personal, 12 de noviembre de 2019).

sean financiados con recursos de las empresas farmacéutica¹⁴⁶ (Stahl, 2009; Courtney & Abraham, 2011), pero sin ceder en la seguridad de los medicamentos o en el grado de novedad terapéutica, como sucedió en la FDA (Abraham & Davis, 2020).

7.5 Conclusiones del capítulo

En este capítulo se analizó la experiencia de otros actores del sistema de innovación, tales como agremiaciones, consultores especializados, institutos de investigación, la agencia reguladora y representantes de otras empresas farmacéuticas, para identificar otros efectos que genera la regulación en la innovación de la industria farmacéutica en México, además de los que fueron identificados en el estudio de caso (Ver capítulo 6). Como lo han sugerido otros autores, este análisis cruzado es conveniente dada la dificultad para entender los efectos de la regulación en la innovación que no son fácilmente medibles (Peter, Veen, Doranova, & Miedzinski, 2014a; Chorniy, Bailey, Civan, & Maloney, 2019).

En el análisis se distinguieron características de la regulación que generan efectos variados en la innovación, dependiendo de si las empresas que la desarrollan son nacionales o transnacionales, así como aquellas otras características que no generan efectos distintos dentro del conjunto de empresas. Por una parte, respecto a los efectos comunes tanto para farmacéuticas nacionales como transnacionales, todos son negativos y surgen principalmente de la implementación de la regulación y de la ineficiencia administrativa de la Cofepris (Representantes de las FN1, FTN3, FTN4 y Canifarma). De acuerdo con los entrevistados, los tiempos y costos planeados son los aspectos que más suelen verse afectados a lo largo del proceso de desarrollo de la innovación, y que a su vez generan efectos en la estrategia de comercialización de la empresa, en el retorno esperado de la inversión y en ejercicios futuros de innovación, pues desalientan nuevos desarrollos. Estos efectos negativos confirman los

¹⁴⁶ De acuerdo con Abraham & Courtney (2007), la FDA estuvo sometida a recortes presupuestales durante el periodo de los años 80 a los 90, con lo que se redujo el número de empleados de 8.200 a 7.000, y esto la llevó a financiarse parcialmente con los recursos de las empresas, mediante la ley de las tarifas para aceleración de la aprobación de nuevos medicamentos.

hallazgos de DiMasi y otros (2016), así como la evidencia que emergió del estudio de caso (Ver capítulo 6, apartado 6.2) y que identificó ACROM (2018).

Las barreras a la innovación identificadas se asocian con: i) los problemas de discrecionalidad y rigidez de la regulación, por los vacíos en algunos requisitos que permiten diferentes interpretaciones y la falta de flexibilidad; ii) problemas de personal en la Cofepris, ya sea por falta de capacitación o de funcionarios para atender el volumen de solicitudes de trámite; iii) aspectos de protección intelectual, que no garantizan los tiempos de protección, la protección de segundos usos, ni considera otras formas de innovación, como medicamentos de alta especialidad; y iv) venta de medicamentos en el mercado público, que regulatoriamente es largo, repetitivo y bastante incierto, y resulta permeado por problemas de presupuesto en las instituciones públicas.

Por otra parte, los efectos variados de la regulación, según el tipo de empresa (transnacional o nacional), corresponden a características muy puntuales: i) reconocimiento de la Cofepris ante la OMS (ProMéxico, 2017), que genera un efecto positivo sobre las farmacéuticas nacionales porque permea a los productos autorizados por la agencia cuando se quieren llevar a otros mercados de Centro y Sur América (Cofepris, 2013e; 2014a); para las farmacéuticas transnacionales no genera ningún efecto; ii) acuerdos de equivalencia, que genera un efecto positivo para las transnacionales pues reduce el tiempo para la aprobación de los medicamentos; pero negativo para las nacionales, porque al no incrementarse proporcionalmente la capacidad operativa de la Cofepris se generan retrasos en las respuesta a los trámites; iii) armonización de la regulación con las guías ICH, que facilita la integración del dossier para presentar ante la Cofepris para las farmacéuticas nacionales y ningún efecto para las nacionales; y iv) la prelación de productos fabricados por empresas nacionales frente a los procesos de compras públicas de medicamentos (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2014), que contrariamente genera un efecto negativo para las farmacéuticas transnacionales.

Además de los efectos generados por la regulación, se identificaron y analizaron otros factores no regulatorios, que también afectan el desarrollo de innovaciones farmacéuticas. Estos se relacionan con: i) las capacidades de CTI de las farmacéuticas nacionales, que por sus condiciones no disponen de las condiciones para desarrollar innovaciones; ii) la dependencia política de la Cofepris, que hace que se pierden capacidades, confianza y no haya un direccionamiento claro para fomentar la innovación; iii) la disponibilidad de recursos en las instituciones públicas de salud, que por restricciones presupuestales muchas veces no pueden comprar medicamentos innovadores; iv) la infraestructura para investigación preclínica y clínica, principalmente por el exceso de burocracia en las instituciones de salud pública que retrasa los procesos y no los hace competitivos; y v) la vinculación entre actores del sistema de innovación, por la desarticulación de los intereses de los actores.

Al igual que como se evidenció en el análisis del desarrollo del DMMET, la mayor parte de los obstáculos que genera la regulación en el proceso de innovación se asocian en mayor medida con la implementación y ejecución de la regulación misma, más que con los requisitos (salvo en lo que refiere a propiedad intelectual o en la protección de los resultados de los ensayos clínicos, por ejemplo). El análisis de la percepción de otros actores permitió confirmar la percepción de Silanes respecto a que los principales efectos negativos se evidencian en el incremento de costos y tiempos planeados, que terminan por afectar los retornos de la inversión actual y las decisiones sobre nuevas inversiones para el desarrollo de medicamentos innovadores.

Resultado de la evidencia generada surgieron una serie de recomendaciones de política para favorecer la innovación (algunos mediante cambios regulatorios o nuevas regulaciones), entre ellos destacan: i) medidas proteccionistas de las farmacéuticas nacionales, ii) trámites acelerados para innovaciones de desarrollo farmacéutico, iii) acompañamiento desde las primeras etapas del desarrollo de medicamentos, iv) digitalización del proceso de solicitud de registro sanitario, v) nuevos mecanismos para la inclusión de medicamentos en el Compendio Nacional de Insumos para la Salud, vi) desarrollo de medicamentos para las

indicaciones terapéuticas de interés nacional, vii) fomento de las actividades de investigación clínica, y viii) fortalecimiento de la Cofepris, para que sea autónoma técnica, presupuestal y financieramente.

8. CONCLUSIONES

Esta investigación se desarrolló con el objetivo de analizar la incidencia de la regulación mexicana en el desarrollo e introducción de medicamentos innovadores en el mercado nacional, y para ello se enfocó en el estudio de los efectos de la regulación en el proceso de desarrollo de un nuevo medicamento para la diabetes. El análisis puso en consideración tanto el efecto sobre el proceso de innovación en las empresas farmacéuticas como en las relaciones de las empresas con otros actores del sistema de innovación.

La pregunta que direccionó la investigación fue: ¿De qué manera la regulación mexicana incide en el desarrollo e introducción de medicamentos innovadores, y en específico en medicamentos para la atención de la diabetes? A su vez, esta pregunta se soportó en tres preguntas subsidiarias:

1. ¿Cómo se compone el marco regulatorio de la industria farmacéutica que afecta el proceso de desarrollo de medicamentos innovadores y con qué objetivos norma?
2. ¿Cómo afecta la regulación cada una de las etapas del proceso de desarrollo de nuevos medicamentos?
3. ¿Qué características de la regulación generan diferentes efectos, entre las farmacéuticas transnacionales y nacionales, en el desarrollo de medicamentos innovadores?

En el capítulo 1, se analizó la literatura sobre la relación entre regulación e innovación, destacando que al menos desde dos enfoques se ha abordado ese tema: desde el institucionalismo económico y desde los sistemas de innovación. Ambos enfoques han contribuido al análisis de la innovación, pero se han concentrado en diferentes aspectos. Mientras que los estudios del primer enfoque han desatendido el efecto de la regulación en las relaciones de las empresas con los actores de su sistema de innovación, los estudios del segundo enfoque han visto de manera agregada a las instituciones (como reglas del juego) y

su efecto en la innovación, sin evidenciar en particular como las instituciones impuestas a las empresas condicionan su dinámica innovadora.

A partir de la integración los dos enfoques de la literatura esta tesis hace una aportación teórica. En el capítulo 1 se presentó el marco conceptual de la investigación, donde se evidenció la integración de los dos cuerpos de literatura, para analizar los efectos de la regulación tanto en el desarrollo de innovaciones, como en las relaciones de las empresas con otros actores de su sistema de innovación. Además, la investigación hace dos contribuciones metodológicas, expuestas en el capítulo 2: al emplear una metodología cualitativa y al sugerir un conjunto de aspectos que son susceptibles de ser afectados por la regulación. Tradicionalmente, los estudios sobre la relación entre regulación e innovación usan métodos cuantitativos, basados en modelos econométricos, y evalúan los cambios en variables como la inversión en I+D, el número de nuevas entidades moleculares registradas o el número de patentes otorgadas, a partir de cambios o reformas puntuales a la regulación.

La aportación metodológica se enriqueció con el uso del estudio de caso simple, que permitió el análisis de los efectos a lo largo de las diferentes etapas del proceso de innovación, es decir, considerando efectos tanto en los insumos como en los procesos y resultados, como lo sugiere Blind (2010). Además, el análisis consideró todo el marco regulatorio vigente en la industria y no solamente un cambio o nueva regulación en particular, como suele emplearse en los estudios cuantitativos. Finalmente, la investigación hace una contribución empírica, al generar evidencia sobre la industria farmacéutica mexicana.

Para dar respuesta a la pregunta de investigación general, así como a las subsidiarias, se desarrolló una estrategia de análisis basada en tres etapas. La primera etapa tuvo por objetivo analizar el contexto de la investigación desde dos aspectos: i) la dinámica del SISFarMex, con el propósito de conocer las características del sistema, así como las capacidades y dinámicas de innovación de las empresas farmacéuticas; y ii) el problema de diabetes en México, para dimensionar el impacto que tiene la enfermedad en el país, no solo en términos

de salud sino también económicos, y justificar la elección del caso de estudio. Los resultados de este análisis se presentaron en el capítulo 3.

La segunda fase de la estrategia de investigación estuvo orientada a responder la primera pregunta subsidiaria de investigación, sobre la regulación vigente en la industria farmacéutica mexicana. El objetivo de la etapa fue analizar los objetivos con los que se regula, así como la carga regulatoria en cada una de las etapas del proceso de desarrollo de nuevos medicamentos. Este análisis constituyó el capítulo 4 de esta investigación.

La tercera etapa de la estrategia de análisis se enfocó en la contribución empírica y teórica. El objetivo fue responder a las otras dos preguntas subsidiarias de investigación, sobre los efectos de la regulación en el proceso de desarrollo de nuevos medicamentos. Para ello analizó el estudio de caso y se complementó con el estudio de la percepción de otros actores del sistema de innovación. En el capítulo 5 se presentó el caso del nuevo medicamento para la diabetes, desarrollado por Laboratorio Silanes, una empresa farmacéutica de capital 100% mexicano. La unidad de análisis fue el efecto que la regulación generaba en cada una de las etapas del proceso de desarrollo del nuevo medicamento. El análisis del estudio de caso se presentó en el capítulo 6.

En el capítulo 7 se presentó el análisis de las experiencias de otros actores del SISFarMex (agremiaciones, consultores especializados, institutos de investigación, la agencia reguladora y otras empresas farmacéuticas), para determinar otros efectos de la regulación en la innovación y en el proceso de innovación, así como efectos diferenciados dependiendo de si la innovación es desarrollada por una empresa nacional o transnacional. Esto siguiendo la recomendación de Peter y otros (2014b), respecto a que algunas ocasiones los efectos de la regulación no son medibles con datos, y que los *stakeholders* solo pueden definir el efecto positivo o negativo a partir de sus experiencias.

La estrategia de investigación permitió evidenciar que la regulación mexicana tiene doble efecto en el proceso de desarrollo de nuevos medicamentos, pues para algunas etapas del

proceso de desarrollo el efecto es positivo (I+D o desarrollo farmacéutico, por ejemplo), mientras que para otras el efecto es negativo (ensayos clínicos, registro sanitario o farmacovigilancia, por ejemplo). Además, se evidenció que algunos efectos de la regulación difieren dependiendo de si la empresa que desarrolla la innovación es de capital mexicano o extranjero, o inclusive pueden llegar a depender del tamaño de la empresa, en el caso de las nacionales. En los apartados 8.1 y 8.2 se exponen en detalle las contribuciones teóricas generadas por la investigación. Además, en el capítulo 7, a partir de la evidencia generada se presentaron algunas recomendaciones a considerar como insumo para el diseño de políticas para el fomento de la innovación en medicamentos, principalmente por parte de las farmacéuticas nacionales.

A continuación se enriquecen las conclusiones de los resultados obtenidos, en función de las preguntas subsidiarias que direccionaron esta investigación. En el primer apartado se presentan los resultados para las dos primeras preguntas subsidiarias. En el segundo apartado se responde a la tercera pregunta subsidiaria, y en el tercer apartado se exponen las recomendaciones de política, limitaciones y futuras líneas de investigación que surgen de este estudio.

8.1 Doble efecto de la regulación en las diferentes etapas del desarrollo de medicamentos innovadores

Para responder a la primera pregunta subsidiaria de la investigación se analizó el contexto bajo el cual se ha construido el marco regulatorio, así como los objetivos con los que se norma y la concentración que tiene sobre las etapas del proceso de desarrollo de medicamentos innovadores. En el capítulo 4 se evidenciaron los principales cambios regulatorios que se han hecho para asegurar que al mercado lleguen medicamentos seguros, eficientes y de calidad. Así mismo, los cambios se han realizado con los objetivos de aumentar la oferta de medicamentos y garantizar su disponibilidad y asequibilidad.

El análisis de contenido del marco regulatorio permitió identificar que la mayor parte de los documentos corresponde a acuerdos, leyes, normas técnicas y reglamentos. Respecto a los objetivos con los que se regula en la industria, la mayoría de los documentos tienen un objetivo social, proteger la vida de las personas, tanto de aquellas que participan en las actividades de investigación clínica, como de las futuras consumidoras de los medicamentos. Otro conjunto de documentos tiene objetivos económicos, dirigidos principalmente a normar sobre las condiciones para el acceso y comercialización de los medicamentos en el mercado, la fijación de precios y la importación de medicamentos. Finalmente, el menor grupo de documentos tiene un objetivo institucional, por una parte, para regular sobre la propiedad intelectual vinculada a los medicamentos, y por la otra, para definir responsabilidades y facultades de algunas de las organizaciones que conforman el SISFarMex, principalmente para aquellas de orden público.

Los objetivos de la regulación son consecuentes con la concentración de los requisitos regulatorios para cada una de las etapas del proceso de innovación. La mayor parte de la regulación se concentra en las etapas de ensayos clínicos, registro sanitario y manufactura. En las etapas de ensayos clínicos, porque es cuando empiezan a hacerse las pruebas en humanos; en la etapa de registro sanitario porque es donde se fijan los requisitos que deben cumplir los medicamentos para garantizar la seguridad, calidad y eficiencia; y en la etapa de manufactura para garantizar la producción de los medicamentos bajo buenas prácticas. En las etapas previas a los ensayos clínicos, solamente se aplican algunas normas sobre el tratamiento de animales para la investigación preclínica y sobre el uso de ciertos aditivos. Por su parte, en las etapas posteriores a manufactura, la regulación tiene objetivos más económicos y se enfoca en la distribución, comercialización, publicidad y venta de medicamentos.

Por otra parte, para responder a la segunda pregunta subsidiaria de la investigación se estudiaron los efectos de la regulación en el proceso de desarrollo del DMMET, así como en general para otros medicamentos. La evidencia se construyó a partir del análisis del estudio de caso y de la experiencia de otros actores del sistema de innovación. Esta investigación

halló que la regulación afecta tanto positiva como negativamente el proceso de desarrollo de medicamentos innovadores, tal como se había evidenciado en la literatura. Se demostró que el gobierno no emplea la regulación como instrumento para favorecer el desarrollo de medicamentos innovadores, para ninguna enfermedad en particular. Solamente existe una regulación en especial para los medicamentos huérfanos (Congreso de los Estados Unidos Mexicanos, 2018c), que flexibiliza algunos criterios para el desarrollo de los ensayos clínicos, dado que son medicamentos dirigidos a grupos poblacionales pequeños.

El doble efecto de la regulación se evidenció al analizar cada una de las etapas de desarrollo del medicamento. De acuerdo con el estudio de caso, los efectos positivos de la regulación se encontraron únicamente en las etapas de I+D y desarrollo farmacéutico. En la etapa de I+D se confirmó la evidencia expuesta en la literatura (Grossmann, 2013), respecto a un efecto positivo de la regulación en propiedad intelectual, que incentiva el desarrollo de innovaciones futuras al asegurar que las invenciones pueden ser protegidas mediante patentes, y que además de la exclusividad otorgan poder monopólico sobre el mercado. Sin embargo se debe considerar que este efecto podría ser diferente o no existir para empresas de menor tamaño y que realizan inversiones en I+D más modestas, quizás para la introducción de medicamentos significativamente mejorados.

Respecto al desarrollo farmacéutico, los efectos positivos se asociaron con la calidad y la producción del medicamento para los ensayos clínicos. En algunos casos la normatividad fija los requisitos o exigencias mínimas respecto a algún procedimiento y deja a decisión de las farmacéuticas la tecnología o método para su cumplimiento. Es decir que la regulación permite cierta flexibilidad en cuanto a las formas para cumplir los requisitos exigidos (Stewart, 2010).

Contrariamente, para el resto de las etapas del proceso de desarrollo de medicamentos innovadores los efectos fueron negativos, asociados a incrementos en los tiempos de respuesta de los trámites, que a su vez conllevan a aumentos de los costos planeados. Según los entrevistados, tanto en el marco del estudio de caso como de las experiencias de otros

actores del SISFarMex, los retrasos se deben principalmente a vacíos y falta de claridad en algunos aspectos de la regulación. Se evidenció que la regulación permite discrecionalidad, pues da paso a que ciertas exigencias sean susceptibles de interpretación según el criterio del funcionario; esto se traducen en demoras o en el reproceso de ciertas actividades por parte de las empresas (por ejemplo, en la autorización de protocolos de investigación, planes de manejo de riesgos o publicidad para medicamento, o en el proceso para la venta del medicamento al mercado público). Estos problemas de discrecionalidad y vacíos en la regulación confirman la evidencia en la literatura, reportada por Martínez y otros (2018).

Así mismo, otro aspecto que provoca retrasos en los tiempos de respuesta de la Cofepris es la falta de personal para atender el volumen de trámites que recibe la agencia reguladora. Este hallazgo también confirma lo evidenciado en otros estudios, como el de Baybar (2017) para la agencia sanitaria de Estados Unidos, o el de Al-Mutairi y otros (2019), quienes sugieren que los problemas de personal pueden llevar a problemas de corrupción. Los problemas asociados a la gestión de la Cofepris remarcan los efectos negativos generados en la implementación de la regulación.

Los hallazgos también contribuyeron a confirmar la literatura respecto a que hay una relación entre los tiempos de aprobación sanitaria y el desarrollo de innovaciones (Reaves, 2003; Katz, 2007; Abraham & Davis, 2007; Vernon, Golec, & Nardinelli, 2009; Peter, Veen, Doranova, & Miedzinski, 2014a; Chorniy, Bailey, Civan, & Maloney, 2019). Específicamente, con esta investigación se demostró que los retrasos en los trámites de autorización sanitaria de los medicamentos obstaculizan la innovación pues incrementan los costos (DiMasi, Grabowski, & Hansen, 2016), aumentan la incertidumbre sobre el retorno de la inversión y retrasan los flujos de efectivo esperados. Así, a mediano y largo plazo, la regulación no favorece el desarrollo de futuras innovaciones. Como se ha señalado hasta aquí, la evidencia sugiere que los efectos negativos se asocian mayormente a la implementación o ejecución de la regulación, más que a los requisitos en sí mismos que deben satisfacer las empresas a la hora de innovar.

Complementariamente, de acuerdo con los otros actores del SISFarMex, también se evidencian efectos negativos de la regulación en relación con la propiedad intelectual, pues hay elementos como la protección de segundos usos de las moléculas y del principio activo para medicamentos biotecnológicos que no se pueden proteger en el país, que de acuerdo con McEntaggart y otros (2020) también son aspectos que debe ser normados por la regulación con objetivos sociales. Además, en México tampoco se ajusta la vigencia de las patentes por los retrasos surgidos en su otorgamiento o en la autorización de la comercialización del medicamento, que reducen el tiempo de explotación antes de la entrada de competidores al mercado.

Así mismo, la regulación para la protección de datos de los ensayos clínicos genera un efecto negativo para las farmacéuticas que desarrollan innovaciones, pues, aunque México adopta la protección de datos con la firma de acuerdos comerciales, no la ejerce en la práctica, dado que implementa cambios regulatorios para favorecer la introducción de medicamentos genéricos, por ejemplo, mediante la condición de cláusula bolar. Respecto a la firma de acuerdos comerciales, la investigación también permitió ver que México a través de estos fomenta el acceso de medicamentos innovadores, sin generar las medidas internas necesarias para también fomentar la creación de capacidades e innovaciones por parte de las empresas nacionales.

Esta investigación también evidenció resultados que contradicen algunos hallazgos que la literatura sugiere. Esto se evidenció, por ejemplo, en relación con el grado de novedad y el precio de venta de los medicamentos (González, Macho-Stadler, & Pérez-Castrillo, 2016; Schwartz, Ward, Xu, & Sullivan, 2018; Kennedy, 2019; Barros & Nunes, 2010). Para esos aspectos se evidenció que la regulación no generó ningún efecto. Así mismo, no se encontró evidencia de que la regulación afecte la vinculación de las empresas con otros actores de su sistema de innovación, como se ha propuesto desde la teoría, que indica que la regulación puede ser empleada como un instrumento para fomentar este tipo de relaciones (McKelvey, Orsenigo, & Pammolli, 2004; Malerba, 2004a; Blind, 2010; Samford, 2015). En el caso de

México, la evidencia sugiere que la regulación no afecta ni positiva ni negativamente las relaciones de las empresas con otros actores para el desarrollo de medicamentos innovadores.

Respecto a la vinculación entre actores del sistema de innovación, este estudio también permitió evidenciar que hay otros factores no regulatorios que dificultan el relacionamiento, entre ellos: la falta de reglamentos internos para la transferencia de tecnología y la protección intelectual, en universidades y centros de investigación, y la falta de una base de datos nacional de los grupos de investigación e investigadores, para establecer procesos de innovación colaborativos. Esto puede ser también resultado de aspectos culturales de los actores del SISFarMex, que por naturaleza no desarrollan investigaciones o actividades conducentes a la innovación de manera colaborativa.

Así mismo, la investigación permitió generar evidencia que contribuye a la teoría y literatura existente sobre la relación entre regulación e innovación, dado que son relaciones no reportadas previamente. El estudio de caso evidenció que la regulación genera efectos positivos no solo para las empresas, sino también para otros actores del sistema de innovación. La evidencia demostró que al incrementarse las exigencias regulatorias también se incentiva a otros actores, como los centros de investigación, a fortalecer sus capacidades para cumplir con los nuevos requisitos. Ese aspecto se manifestó en la etapa de ensayos clínicos, pues a lo largo de los años los centros de investigación han fortalecido sus capacidades para poder satisfacer los requisitos en cuanto a investigación clínica, y de esta forma además contribuir a atraer inversión extranjera en ese conjunto de actividades.

8.2 Efectos diferenciados de la regulación de acuerdo con la empresa que desarrolla el medicamento innovador

Con el objetivo de identificar si la regulación generaba o no el mismo efecto en el proceso de innovación, dependiendo de si la empresa que desarrollaba el medicamento innovador era nacional o transnacional, se analizó el direccionamiento que se ha dado desde la regulación

al registro de medicamentos para ambos grupos de empresas y la percepción que tienen otros actores del SISFarMex, además de Silanes, la empresa que desarrolló el medicamento del estudio de caso.

En los capítulos 3 y 4 se evidenció como desde la conformación de la industria farmacéutica nacional se han generado diferencias entre farmacéuticas nacionales y transnacionales, por las condiciones que se fijaron, que llevaron a que las farmacéuticas nacionales se especializaran mayormente en el desarrollo de medicamentos genéricos o biocomparables, mientras que a las farmacéuticas transnacionales se les atrajo para que introdujeran innovaciones en el mercado nacional, sin contribuir al fortalecimiento de las capacidades de las farmacéuticas nacionales o a las derramas de conocimiento en el territorio nacional.

El análisis de la regulación evidenció que las diferencias entre ambos tipos de empresas se han acentuado por los principales cambios regulatorios realizados. Dentro de los principales cambios regulatorios destacan: i) la vinculación entre el IMPI y Cofepris, para asegurar que no se violen derechos de propiedad intelectual cuando se autoriza la comercialización de nuevos medicamentos, ii) la definición de la vigencia de los registros sanitarios y la condición para su renovación cada 5 años, iii) el establecimiento de las condiciones para el registro de medicamentos biotecnológicos y biocomparables, iv) la eliminación del requisito de que solo pueden comercializarse en el mercado nacional los medicamentos fabricados en el país, v) el establecimiento de acuerdos de equivalencia para el registro acelerado de medicamentos que ya tengan registro por parte de otras agencias internacionales reconocidas, precalificados por la OMS, vi) la aceleración del proceso de pruebas y trámites de pre-registro para medicamentos biocomparables y genéricos, y vii) la tercerización de algunas actividades de la Cofepris, para la aceleración de ciertos trámites.

Por su parte, el análisis de la experiencia de otros actores del SISFarMex, entre ellos otras farmacéuticas nacionales y transnacionales, una distribuidora de medicamentos, la Cofepris, la AMIIF, Canifarma, una distribuidora de medicamentos, un instituto de investigación y otros consultores especializados, también confirmó que algunos efectos de la regulación

varían dependiendo del tipo de empresa que desarrolla la innovación. Los efectos que no varían de acuerdo con el tipo de empresa fueron los presentados en el apartado 8.1.

Los efectos diferenciados de la regulación, siendo positivos para las farmacéuticas nacionales y negativos o sin efecto para las farmacéuticas transnacionales, se relacionaron con i) la comercialización de medicamentos al sector público, que indica que se dará prioridad a los que son fabricados en el país, por lo que genera efecto positivo para las farmacéuticas nacionales y negativo para las transnacionales; y ii) el reconocimiento de la Cofepris en otros mercados, como los de Centro y Suramérica, que permite registros acelerados en esos mercados para productos que ya cuentan con autorización de la Cofepris, y que genera efectos positivos para las farmacéuticas nacionales y ningún efecto en las transnacionales.

Contrariamente, otros requisitos y características de la regulación generan efectos positivos para las farmacéuticas transnacionales y negativo o ningún efecto en las homólogas nacionales. Estos se relacionaron con los acuerdos de equivalencia y la armonización de la regulación. El reconocimiento de los acuerdos de equivalencia para el registro de medicamentos genera efectos positivos para las farmacéuticas transnacionales, porque reduce el tiempo de trámite, y negativos para las nacionales, porque se incrementa el volumen de solicitudes de registro ante la Cofepris y la agencia da prioridad a las solicitudes mediante acuerdo de equivalencia, por lo que termina retardando la revisión de los expedientes nacionales dadas sus capacidades operativas insuficientes.

Por su parte, desde la percepción de las farmacéuticas transnacionales, la armonización de la regulación mexicana con las guías ICH genera efectos positivos para los medicamentos desarrollados fuera de México, porque facilita la conformación del dossier de acuerdo con las exigencias de la Cofepris. En el caso de las farmacéuticas nacionales, estas manifestaron que la armonización no genera ningún efecto porque, por ejemplo, en México no están estandarizados los formatos y piden algunos requisitos adicionales en comparación con las grandes agencias, entonces cuando ellas quieren llevar sus medicamentos a otros mercados, de todas formas, deben cambiar o ajustar la documentación del medicamento.

La evidencia respecto a los efectos diferenciados de la regulación contribuye a la literatura disponible, pues no se ha documentado hasta el momento cómo la relación entre regulación e innovación varía dependiendo del tipo de capital que tienen las empresas innovadoras. La evidencia de México contribuye a identificar algunas de esas nuevas relaciones y a vincularlas con factores de la política industrial.

El análisis de los efectos diferenciados en la innovación también puso en evidencia que hay factores no regulatorios que obstaculizan el proceso de desarrollo de medicamentos innovadores por parte de las farmacéuticas nacionales. Estos factores se relacionan con aspectos tanto internos como externos a las empresas. Respecto a los factores propios de las empresas, se evidenció que las capacidades de CTI de las farmacéuticas para desarrollar proyectos de innovación en medicamentos se ven condicionadas por la disponibilidad de sus recursos (económicos, tecnológicos, de infraestructura, entre otros).

En relación con los factores externos a las empresas, se halló que la dependencia política de la Cofepris se convierte en un obstáculo a la innovación, porque hace que ante los cambios en el Gobierno se pierdan las capacidades en la agencia, y no sea continuo el direccionamiento a favor de la innovación. Así mismo, las restricciones presupuestales de las instituciones públicas de salud desincentivan la innovación porque no generan oportunidades de mercado para las empresas innovadoras. Las compras públicas se enfocan mayormente en precio y en medicamentos genéricos y biosimilares. Por último, otros obstáculos se relacionaron con el exceso de burocracia en las instituciones públicas que participan en actividades de investigación clínica, que las hace poco competitivas frente a sus homólogas en otros países, y con la desarticulación entre los intereses de los diferentes actores del sistema de innovación, que no favorece la innovación colaborativa.

8.3 Recomendaciones de política, limitaciones y futuras líneas de investigación

Recomendaciones de política

Además de las contribuciones teóricas, metodológicas y empíricas, esta investigación identifica un conjunto de recomendaciones de política para favorecer la innovación en medicamentos (algunas a través de nuevas regulaciones o cambios en la regulación existente), principalmente para procesos de innovación en el país. Las recomendaciones también se soportan en los hallazgos de Canifarma (2018b) y en los resultados de estudios hechos a otras agencias sanitarias (Stahl, 2009; Davis & Abraham, 2011; Abraham & Davis, 2020; Armstrong, Bárd, & Engström, 2020). Se sugieren cambios que podrían servir de evidencia para el diseño de políticas farmacéuticas, sanitarias, de salud, industriales o de CTI, entre otras, basadas en la evidencia.

Primera, se deberían establecer medidas proteccionistas de las farmacéuticas nacionales, por ejemplo, garantizando el registro acelerado para medicamentos nacionales, garantías sobre la compra pública de las innovaciones, o implementando programas que impliquen transferencia de conocimiento por parte de las transnacionales a sus homólogas nacionales, con el fin de contribuir a la construcción y fortalecimiento de capacidades a partir de las derramas de conocimiento.

Segunda, convendría enfocar o direccionar la regulación según las condiciones y capacidades de las farmacéuticas nacionales, y en general de los actores del sistema de innovación. Por ejemplo, para las farmacéuticas enfocadas en desarrollar medicamentos mejorados incrementalmente, basados en innovaciones en cuanto al desarrollo farmacéutico, se debería adecuar la regulación para acelerar y favorecer el registro de este tipo de medicamentos. A largo plazo esto favorecería el fortalecimiento de las capacidades de las farmacéuticas y el desarrollo de innovaciones cada vez de mayor grado de novedad.

Tercera, para las farmacéuticas nacionales que tienen mayores capacidades y se dedican a desarrollar nuevas entidades moleculares (innovaciones radicales), y en general para todas

las farmacéuticas que desarrollan actividades conducentes a la innovación, se deberían generar procesos de acompañamiento por parte de la Cofepris, para ir validando los resultados intermedios y acelerar posteriormente el proceso de registro sanitario.

Cuarta, para hacer más competitivo a México en el desarrollo de actividades de investigación clínica, se debería, por ejemplo: i) acelerar el proceso de autorización de protocolos, mediante acuerdos similares a los que existen para los registros sanitarios, cuando ya se cuenta con autorización por parte de otras agencias; ii) facilitar la importación de insumos y equipos para el desarrollo de los estudios clínicos mediante un trámite único; y iii) fomentar la relación entre el sector productivo y las universidades para el desarrollo de proyectos de investigación y posterior escalamiento.

Quinta, se deberían definir las líneas de investigación prioritarias para que se conviertan en interés nacional y para que, acompañadas de mecanismos o incentivos, promuevan innovaciones en esas líneas por parte de los investigadores nacionales, tanto del sector académico como empresarial. En el mismo sentido, se deben diseñar incentivos para que los investigadores del sector empresarial (en las farmacéuticas) aprovechen las capacidades, conocimientos y resultados de investigación del sector académico.

Sexta, finalmente, para atacar los obstáculos asociados a la ejecución de la regulación se sugiere:

- Fortalecer a la Cofepris, para que cuente con autonomía técnica, presupuestal, financiera y jurídica; así mismo, que se asegure que cuente con la capacidad operativa para atender el volumen de trámites que recibe y que sus funcionarios cuenten con las competencias idóneas, para evitar problemas de discrecionalidad y corrupción.
- Implementar una nueva política farmacéutica nacional, que no solo se fundamente en la protección de la salud de la población, sino que también: i) se articule con la política industrial, para favorecer el desarrollo de medicamentos innovadores por parte de las farmacéuticas nacionales, y ii) que asegure que las instituciones de salud

tengan la capacidad financiera para adquirir este tipo de medicamentos. Todo esto sin desatender los objetivos de garantizar la oferta y disponibilidad de medicamentos seguros, de calidad y eficientes, a precios asequible para la población.

Limitaciones y futuras líneas de investigación

De acuerdo con la disponibilidad de información, esta investigación se tuvo que limitar a hacer el estudio para un caso simple. Al respecto, convendría extender el análisis a otros medicamentos, desarrollados por otras empresas farmacéuticas. Para poder así comparar los efectos sobre cada una de las etapas del proceso, y analizarlos a la luz del tipo de empresas que desarrolla la innovación. Esto permitiría fortalecer la evidencia, y además observar efectos recurrentes, así como características de las empresas o el entorno que favorecen o dificultan la innovación.

Adicionalmente, en futuras investigaciones se podría enfatizar en los efectos negativos que se generan a causa de los problemas en la ejecución de la regulación, dado que estos fueron casi permanentes a lo largo de todo el proceso de innovación, y como señala Blind (2016), la implementación de la regulación es uno de los aspectos más relevantes para favorecer la relación entre regulación e innovación. Esto se podría lograr a través de un análisis más a fondo de las capacidades de regulación de la agencia sanitaria, por ejemplo.

Así mismo, se podrían adelantar investigaciones sobre los factores no regulatorios que generan efectos positivos y negativos en el proceso de innovación, como lo es la (baja) tendencia al desarrollo de proyectos de innovación colaborativos o abiertos, la dependencia política de la Cofepris, o los problemas asociados a las compras públicas como incentivo a la innovación nacional, entre otros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abraham, J., & Courtney, D. (2007). Interpellative Sociology of Pharmaceuticals: Problems and Challenges for Innovation and Regulation in the 21st Century. *Technology Analysis & Strategic Management*, 19(3), 387-402.
- Abraham, J., & Davis, C. (2007). Interpellative Sociology of Pharmaceuticals: Problems and Challenges for Innovation and Regulation in the 21st Century. *Technology Analysis & Strategic Management*, 19(3), 387-402.
- Abraham, J., & Davis, C. (2020). International and temporal comparative analysis of UK and US drug safety regulation in changing political contexts. *Social Science & Medicine*, 1-10. doi:<https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113005>
- ACROM. (18 de abril de 2018). *Primera revisión anual de paquetes regulatorios*. Recuperado el 27 de Julio de 2020, de <http://www.acrom.org.mx/wp-content/uploads/2018/05/Primera-Revision-Anual-de-Paquetes-Regulatorios-Resumen-Final-2-May-2018.pdf>
- ADA. (01 de 2009). Standards of Medical Care in Diabetes-2009. *Diabetes Care*, 32, 13-61. Recuperado el 22 de 08 de 2019, de https://care.diabetesjournals.org/content/32/Supplement_1/S13.full-text.pdf
- AGDH. (2018). *Scientific guidelines*. Obtenido de Therapeutic Goods Administration: <https://www.tga.gov.au/ws-sg-index>
- Al-Mutairi, S., Connerton, I., & Dingwall, R. (2019). Understanding "corruption" in regulatory agencies: The case of food inspection in Saudi Arabia. *Regulation & Governance*. doi:10.1111/rego.12247
- Al-Mutairi, S., Connerton, I., & Dingwall, R. (2019). Understanding "corruption" in regulatory agencies: The case of food inspection in Saudi Arabia. *Regulation & Governance*. doi:10.1111/rego.12247
- Alzahrani, R., & Harris, E. (2020). Biopharmaceutical Revolution in Saudi Arabia: Progress and Development. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. doi:10.1007/s12247-020-09429-1
- AMIIF. (2015). Semana de la Innovación en Salud. *Foro Salud, Innovación e Investigación* (págs. 1-44). Ciudad de México: AMIIF.
- AMIIF. (28 de 09 de 2018a). *Vinculación entre patentes y registros sanitarios*. Recuperado el 17 de 10 de 2019, de <https://amiif.org/2018/09/28/vinculacion-entre-patentes-y-registros-sanitarios/>
- AMIIF. (13 de 12 de 2018b). *Derecho a la salud universal en México*. Recuperado el 17 de 10 de 2019, de <https://amiif.org/wp-content/uploads/2018/12/Presentacio%CC%81n-CIEP-GESOC.pdf>

- AMIIF. (03 de 04 de 2019). *Semana de innovación 2019*. Obtenido de <https://amiif.org/semana-de-la-innovacion-2019/>
- Andersen, E. S., & Lundvall, B. Á. (1997). National Innovation Systems and the dynamics of the division of labor. En C. Edquist (Ed.), *System of innovation: Technologies, institutions and organisations* (págs. 242-265). Oxfordshire: Routledge.
- Angell, M. (2006). *La verdad acerca de la industria farmacéutica. Cómo nos engañan y qué hacer al respecto*. Bogotá: Norma.
- Angell, R., & Freedman, R. (1972). El uso de documentos, registros, materiales censales e índices. En F. León, & D. Katz (Edits.), *Los métodos de investigación en las ciencias sociales* (págs. 286-309). Barcelona: Paidós.
- Anuies. (2019). *Anuarios Estadísticos de Educación Superior*. Obtenido de <http://www.anuies.mx/informacion-y-servicios/informacion-estadistica-de-educacion-superior/anuario-estadistico-de-educacion-superior>
- Aoki, M. (2001). *Toward a Comparative Institutional Analysis*. Cambridge: The MIT Press.
- Armstrong, H., Bárd, I., & Engström, E. (2020). *Regulator approaches to facilitate, support and enable innovation*. London: BEIS Research Paper Series.
- Babyar, J. (2017). Drug Regulation and Oversight, from Local to Global. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 185-187. doi:10.1007/s12247-017-9280-2
- Backhaus, J. (1983). Competition, innovation and regulation in the pharmaceutical industry. *Managerial and Decision Economics*, 4(2), 107-121.
- Ballinas, M., & Solleiro, J. (2 de octubre de 2013). *La gestión de la innovación en empresas farmacéuticas mexicanas*. Recuperado el 23 de Marzo de 2017, de XVIII Congreso internacional de contaduría, administración e informática: <http://congreso.investiga.fca.unam.mx/docs/xviii/docs/2.07.pdf>
- Bardey, D., Bommier, A., & Jullien, B. (2010). Retail price regulation and innovation: Reference pricing in the pharmaceutical industry. *Journal of Health Economics*, 303-316.
- Bardín, L. (1991). *Análisis de contenido*. Madrid: Akal.
- Barraza-Lloréns, M., Guajardo-Barrón, V., Picó, J., García, R., Hernández, C., Mora, F., . . . Urtiz, A. (2015). *Carga económica de la diabetes mellitus en México, 2013*. Ciudad de México: Funsalud.
- Barros, P., & Nunes, L. (2010). The impact of pharmaceutical policy measures: An endogenous structural-break approach. *Social Science & Medicine*, 440-450. doi:<https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2010.04.020>
- Bartelsman, E., Gautier, P., & Wind, J. (1 de November de 2011). *Employment Protection, Technology Choice, and Worker Allocation*. Obtenido de Nederlandsche Bank Working Paper No. 295: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=1951839

- Bassanini, A., & Ernst, E. (16 de January de 2002). *Labour Market Institutions, Product Market Regulation, and Innovation: Cross Country Evidence. Economics Department Working Papers No. 316*. Obtenido de Organisation for Economic Co-operation and Development:
[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ECO/WKP\(2002\)2&docLanguage=En](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ECO/WKP(2002)2&docLanguage=En)
- Bell, J. (2010). *Doing your research project. A guide for first-time researchers in education, health and social science*. Berkshire: Open University Press.
- Benham, L. (2005). Licit and Illicit responses to regulation. En C. Ménard, & M. Shirley (Edits.), *Handbook of new institutional economics*. Springer US.
- Bergek, A., Jacobsson, S., Carlsson, B., Lindmark, S., & Rickne, A. (2008). Analyzing the functional dynamics of technological innovation systems: A scheme of analysis. *Research Policy*, 407-429.
- Billette de Villemeur, E., & Versaevel, B. (2019). One lab, two firms, many possibilities: On R&D outsourcing in the biopharmaceutical industry. *Journal of Health Economics*, 260-283. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2019.01.002>
- Blind, K. (2010). The use of regulatory framework for innovation policy. En R. E. Smits, S. Kuhlmann, & P. Shapira (Edits.), *The theory and practice of innovation policy: An international research handbook* (págs. 217-246). Cheltenham, United Kingdom: Edward Elgar Publishing Limited.
- Blind, K. (January de 2012a). *The impact of regulation on innovation. 02 Report of the Compendium of Evidence on the Effectiveness of Innovation Policy Intervention*. Recuperado el 05 de Septiembre de 2017, de NESTA working papers series: <http://www.innovation-policy.org.uk/compendium/section/Default.aspx?topicid=3>
- Blind, K. (2012b). The influence of regulations on innovation: A quantitative assessment for OECD countries. *Research Policy*, 41(2), 391-400.
- Blind, K. (February de 2013). *The Impact of Standardization and Standards on Innovation. 03 Report of the Compendium of Evidence on the Effectiveness of Innovation Policy Intervention*. Obtenido de NESTA working papers series: <http://www.innovation-policy.org.uk/compendium/section/Default.aspx?topicid=4>
- Blind, K. (2016). The impact of regulation on innovation. En J. Edler, P. Cunningham, A. Gök, & P. Shapira (Edits.), *Handbook of innovation policy impact* (págs. 450-482). Massachusetts: Edward Elgar Publishing.
- Bognar, K., Romley, J. A., Bae, J. P., Murray, J., Chou, J. W., & Lakdawalla, D. N. (2017). The role of imperfect surrogate endpoint information in drug approval and reimbursement decisions. *Journal of Health Economics*, 1-12. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.12.001>
- Breschi, S., & Malerba, F. (1997). Sectoral Innovation Systems: Technological regimes, Schumpeterian dynamics and spatial boundaries. En C. Edquist (Ed.), *System of*

- innovation: Technologies, institutions and organisations* (págs. 130-156). Oxfordshire: Routledge.
- Brousseau, E. (1998). The link between regulation and innovation: soe preliminary remarks. En F. Leone, & J. Hemmelskamp (Edits.), *The impact of EU-regulation on innovation of European Industry* (págs. 93-120). Sevilla: Institute for Prospective Technological Studies.
- Burns, P., & Riechmann, C. (2004). *Regulatory instruments and their effects on investment behavior*. London: World Bank Policy Research Working Paper 3292.
- Busfield, J. (2020). Documenting the financialisation of the pharmaceutical industry. *Social Science & Medicine*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113096>.
- Caballero, R., & Vera-Cruz, A. O. (2016). Un marco conceptual para estudiar el sistema de innovación del sector agropecuario mexicano. En A. O. Vera-Cruz, & G. Dutrénit (Edits.), *Sistema de innovación del sector agropecuario en México: tendiendo puentes entre los actores* (págs. 31-72). Ciudad de México: Universidad Autónoma Metropolitana - Miguel Ángel Porrúa.
- Canifarma. (2012). *I Compendio estadístico de la industria farmacéutica en Mexico*. Obtenido de Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica: <https://www.canifarma.org.mx/investigacionydesarrollo.html>
- Canifarma. (2016). El valor de la Industria Farmacéutica en la economía nacional. *Código F*. Recuperado el 29 de abril de 2019, de <https://codigof.mx/el-valor-de-la-industria-farmacautica-en-la-economia-nacional/>
- Canifarma. (2018). *III Compendio estadístico de la industria farmacéutica en México*. Ciudad de México: CANIFARMA.
- Canifarma. (22 de diciembre de 2018b). *Cobertura del Programa de Desarrollo de la Industria Farmacéutica 2019-2024*. Recuperado el 27 de julio de 2020, de CódigoF: <https://codigof.mx/cobertura-del-programa-de-desarrollo-de-la-industria-farmacautica-2019-2024/>
- Canifarma; Conacyt. (2017). *Premio Canifarma 2017. Resúmenes de trabajos presentados a concurso*. Ciudad de México: Canifarma & Conacyt.
- Carlsson, B. (2006). Internationalization of innovation system: A survey of the literature. *Research policy*, 35, 56-67.
- Carlsson, B., & Stankiewicz, R. (1995). On the nature, function, and composition of technological systems. *Journal of evolutionary economics*, 1(2), 93-118.
- Carlsson, B., Jacobsson, S., Holmén, M., & Rickne, A. (2002). Innovation systems: analytical and methodological issues. *Research policy*, 31, 233-245.
- Carrigan, C., & Coglianese, C. (2011). The Politics of Regulation: From New Institutionalism to New Governance. *Annual Review of Political Science*, 14, 107-129.

- Carrillo, J. J. (2014). *Apuntes introductorios al Estudio del Derecho. Un acercamiento desde las ciencias sociales al mundo jurídico*. Ciudad de México: Universidad Autónoma Metropolitana.
- Castro, E. (2010). El estudio de casos como metodología de investigación y su importancia en la dirección y administración de empresas. *Revista Nacional de Administración*, 31-54.
- Cesaroni, F., Gambardella, A., Garcia-Fontes, W., & Mariani, M. (2004). The chemical sectoral system: firms, markets, institutions and the processes of knowledge creation and diffusion. En F. Malerba (Ed.), *Sectoral System of Innovation. Concepts, issues and analyses of six major sectors in Europe* (págs. 121-154). Cambridge: Cambridge University Press.
- CESOP. (2010). *Situación del sector farmacéutico en México*. Ciudad de México: Centro de Estudios Sociales y de Opinión Pública.
- Cetifarma. (2019). *Códigos*. Obtenido de Consejo de Ética y Transparencia de la Industria Farmacéutica: <https://cetifarma.org.mx/codigos/>
- Chapman, A. (15 de enero de 2019). *¿Qué se puede esperar en Farma para 2019?* Obtenido de AIMFA: <https://www.aimfa.es/se-puede-esperar-farma-2019/>
- Chorniy, A., Bailey, J., Civan, A., & Maloney, M. (julio de 2019). Regulatory Review Time and Pharmaceutical R&D. *Mercatus Working Paper*. Arlington, Estados Unidos: Mercatus Center at George Mason University.
- Cofemer. (06 de septiembre de 2016). *Comisión Federal de Mejora Regulatoria*. Obtenido de ¿Qué es regulación?: <https://www.gob.mx/cofemer/acciones-y-programas/que-es-la-regulacion>
- COFEMER. (06 de Septiembre de 2016). *Comisión Federal de Mejora Regulatoria*. Obtenido de ¿Qué es regulación?: <https://www.gob.mx/cofemer/acciones-y-programas/que-es-la-regulacion>
- Cofepris. (04 de marzo de 2011a). NOM-249-SSA1-2010. Mezclas estériles: nutricionales y medicamentosas, e instalaciones para su preparación. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Cofepris. (30 de noviembre de 2011b). Lineamientos que establecen los requisitos que deberán cumplir los interesados en el reconocimiento de los estudios de estabilidad realizados en el extranjero para los medicamentos biotecnológicos y biológicos de importación. México.
- Cofepris. (23 de febrero de 2012a). Reglamento Interior del Comité de Moléculas Nuevas. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Cofepris. (22 de marzo de 2012b). NOM-248-SSA1-2011. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos dedicados a la fabricación de remedios herbolarios. *Diario Oficial de la Federación*. México.

- Cofepris. (31 de mayo de 2012c). Lineamientos para cumplir las Buenas Prácticas Clínicas en la Investigación para la Salud. México.
- Cofepris. (19 de junio de 2012d). Lineamientos que deberán cumplir los medicamentos biotecnológicos biocomparables. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Cofepris. (30 de agosto de 2012e). Disposiciones para los estudios de Bioequivalencia. México.
- Cofepris. (21 de noviembre de 2012f). NOM-072-SSA1-2012. Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Cofepris. (11 de junio de 2013a). Lineamientos que establecen los requisitos que se deberán cumplir para el reconocimiento de los estudios de estabilidad de medicamentos alopáticos de origen sintético y semi-sintético, a efecto de confirmar o ampliar su periodo de vida útil. México.
- Cofepris. (20 de septiembre de 2013c). NOM-177-SSA1-2013. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Cofepris. (2013d). Estrategia de Liberación de Genéricos para el Ahorro de las Familias Mexicanas. *VII Conferencia de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (CPARF)*. Ottawa: Red PARF.
- Cofepris. (17 de octubre de 2013e). *México y Costa Rica firman acuerdo de cooperación en materia de medicamentos y vacunas*. Obtenido de <https://www.gob.mx/cofepris/prensa/mexico-y-costa-rica-firman-acuerdo-de-cooperacion-en-materia-de-medicamentos-y-vacunas-82942>
- Cofepris. (02 de abril de 2014a). *México y Panamá firman acuerdo de cooperación regulatoria en materia de medicamentos*. Obtenido de <https://www.gob.mx/salud/prensa/mexico-y-panama-firman-acuerdo-de-cooperacion-regulatoria-en-materia-de-medicamentos>
- Cofepris. (11 de diciembre de 2014b). NOM-257-SSA1-2014. En materia de medicamentos biotecnológicos. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Cofepris. (04 de febrero de 2016a). NOM-164-SSA1-2015. Buenas prácticas de fabricación para fármacos. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Cofepris. (05 de febrero de 2016b). NOM-059-SSA1-2015. Buenas prácticas de Fabricación de Medicamentos. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Cofepris. (25 de mayo de 2016c). Guía para establecer la intercambiabilidad de medicamentos que contengan como fármaco Acetato de Glatiramer. México.
- Cofepris. (07 de junio de 2016d). NOM-073-SSA1-2015. Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios. *Diario Oficial de la Federación*. México.

- Cofepris. (2016e). *Historia de la regulación farmacéutica*. Obtenido de Revista Cofepris. Protección y Salud: <http://revistacofepris.salud.gob.mx/n/no5/tramites.html>
- Cofepris. (19 de julio de 2017a). NOM-220-SSA1-2016. Instalación y operación de la farmacovigilancia. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Cofepris. (19 de diciembre de 2017b). *Cofepris cumple con su compromiso con la salud de los mexicanos y seguirá trabajando: Sánchez y Tépoz*. Recuperado el 07 de mayo de 2019, de <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-cumple-con-su-compromiso-con-la-salud-de-los-mexicanos-y-seguira-trabajando-sanchez-y-tepoz?idiom=es>
- Cofepris. (16 de enero de 2018a). *Cofepris Global: Reconocimiento PIC/S y OPS*. Recuperado el 04 de marzo de 2019, de Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios: <https://www.gob.mx/cofepris/es/articulos/cofepris-global-reconocimiento-pic-s-y-ops?idiom=es>
- Cofepris. (19 de abril de 2018c). *Se libera el décimo sexto paquete de medicamentos genéricos*. Recuperado el 06 de marzo de 2019, de <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/se-libera-el-decimo-sexto-paquete-de-medicamentos-genericos-154813?idiom=es>
- Cofepris. (25 de 01 de 2018d). *Guía de farmacovigilancia para la notificación de EA, SRAM, RAM o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos*. Recuperado el 23 de 08 de 2019, de https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/293842/03_NOM-220_Gu_aSRAMVerFin_2018-01-25.pdf
- Cofepris. (2018e). Regulación Sanitaria. *XIX Convención de Responsables Sanitarios de Industria Químico Farmacéutica*, (págs. 1-64). Ciudad de México.
- Cofepris. (2018g). *Consulta de Registros Sanitarios*. Recuperado el 15 de noviembre de 2018, de <http://tramiteselectronicos02.cofepris.gob.mx/BuscadorPublicoRegistrosSanitarios/BusquedaRegistroSanitario.aspx>
- Cofepris. (20 de 05 de 2019). *Guías, Lineamientos y Requerimientos de Farmacovigilancia*. Recuperado el 23 de 08 de 2019, de <https://www.gob.mx/cofepris/documentos/guias-lineamientos-y-requerimientos-de-farmacovigilancia>
- Coglianese, C. (2010). Management-based regulation: Implication for public policy. En OCDE, *Risk and Regulatory Policy: Improving the governance of risk* (págs. 159-179). París: OECD.
- Coglianese, C. (2012). *Measuring Regulatory Performance: Evaluating the impact of regulation and regulatory policy*. Paris: OECD Publishing.
- Conacyt. (1976). *Plan Nacional Indicativo de Ciencia y Tecnología*. Recuperado el 27 de Abril de 2017, de

- <http://www.siiicyt.gob.mx/index.php/normatividad/nacional/programa-especial-de-ciencia-tecnologia-e-innovacion-peciti>
- Conacyt. (2015). *Ficha pública del proyecto 220525*. Recuperado el 10 de julio de 2019, de Programa de Estímulos a la Innovación: <https://www.conacyt.gob.mx/index.php/transparencia/transparencia-focalizada/fichas-publicas/fichas-publicas-2015/11425-ficha-publica-220525-laboratorios-silanes/file>
- Conacyt. (2016). *Ficha pública del proyecto 231635*. Recuperado el 10 de julio de 2019, de Programa de Estímulos a la Innovación: <https://www.conacyt.gob.mx/index.php/transparencia/transparencia-focalizada/fichas-publicas/fichas-publicas-2016/15839-ficha-publica-231635/file>
- Conacyt. (2019). *Padrón de beneficiarios 2009-2018*. Recuperado el 10 de julio de 2019, de Programa de Estimulos a la Innovación: <https://www.conacyt.gob.mx/index.php/fondos-y-apoyos/programa-de-estimulos-a-la-innovacion>
- Congreso de los Estados Unidos Mexicanos. (02 de septiembre de 2004). Ley sobre la aprobación de tratados internacionales en materia económica. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Congreso de los Estados Unidos Mexicanos. (18 de junio de 2007). Ley de los Impuestos Generales de Importación y de Exportación. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Congreso de los Estados Unidos Mexicanos. (09 de abril de 2012a). Ley Federal para el Control de Precursores Químicos, Productos Químicos Esenciales y Máquinas para elaborar Cápsulas, Tabletas y/o Comprimidos. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Congreso de los Estados Unidos Mexicanos. (09 de abril de 2012b). Ley Federal de Protección al Consumidor. *Diario Oficial de la Federación (Primera publicación 24-12-1992)*. México.
- Congreso de los Estados Unidos Mexicanos. (09 de abril de 2012c). Ley Federal de Radio y Televisión. *Diario Oficial de la Federación (Primera publicación 19-01-1960)*. México.
- Congreso de los Estados Unidos Mexicanos. (09 de diciembre de 2013). Ley Aduanera. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Congreso de los Estados Unidos Mexicanos. (10 de 11 de 2014). Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público. *Diario Oficial de la Federación (Primera publicación 04-01-2000)*. México.
- Congreso de los Estados Unidos Mexicanos. (18 de diciembre de 2015b). Ley Federal sobre Metrología y Normalización. *Diario Oficial de la Federación*. México.

- Congreso de los Estados Unidos Mexicanos. (07 de diciembre de 2016). Ley Federal de Derechos. *Diario Oficial de la Federación (Primera publicación 31-12-1981)*. México.
- Congreso de los Estados Unidos Mexicanos. (27 de enero de 2017a). Código Fiscal de la Federación. *Diario Oficial de la Federación (Primera publicación 31-12-1981)*. México.
- Congreso de los Estados Unidos Mexicanos. (27 de enero de 2017b). Ley Federal de Competencia Económica. *Diario Oficial de la Federación (Primera publicación 23-05-2014)*. México.
- Congreso de los Estados Unidos Mexicanos. (15 de 09 de 2017c). Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos. *Diario Oficial de la Federación (Primera publicación 05-02-1917)*. México.
- Congreso de los Estados Unidos Mexicanos. (31 de octubre de 2017d). Ley Federal de Telecomunicaciones y Radiodifusión. *Diario Oficial de la Federación (Primera publicación 14-07-2014)*. México.
- Congreso de los Estados Unidos Mexicanos. (13 de marzo de 2018b). Ley de la Propiedad Industrial. *Diario Oficial de la Federación (Primera publicación 27-06-1991)*. México.
- Congreso de los Estados Unidos Mexicanos. (11 de mayo de 2018c). Ley General de Salud. *Diario Oficial de la Federación (Primera publicación 20-04-1989)*. México.
- Congreso de los Estados Unidos Mexicanos. (29 de noviembre de 2019). Ley General de Salud. *Diario Oficial de la Federación (Primera publicación 20-04-1989)*. México.
- Consejo de Salubridad General. (13 de junio de 2008). Acuerdo por el que se establecen medidas de protección en materia de salud humana para prevenir el uso y consumo de pseudoefedrina y efedrina. *Diario Oficial de la Federación*.
- Consejo de Salubridad General. (23 de noviembre de 2009). Acuerdo por el que se establecen medidas de control y vigilancia para el uso de ácido fenilacético, sus sales y derivados; metilamina; ácido yodhídrico y fósforo rojo. *Diario oficial de la Federación*. México.
- Consejo de Salubridad General. (23 de diciembre de 2010). Acuerdo por el que se adiciona el diverso que establece medidas de control y vigilancia para el uso de ácido fenilacético, sus sales y derivados; metilamina; ácido yodhídrico y fósforo rojo. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Consejo de Salubridad General. (22 de junio de 2011a). Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Consejo de Salubridad General. (19 de agosto de 2011b). Acuerdo por el que se adiciona y modifica la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos. *Diario Oficial de la Federación*. México.

- Consejo de Salubridad General. (08 de 09 de 2016). Guía de estudios de bioequivalencia de medicamentos sólidos orales de liberación modificada. México. Obtenido de http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/pruebas-intercambiabilidad/guias/2016/Guia_Solidos_Orales_Septiembre_2016.pdf
- Consejo de Salubridad General. (19 de 09 de 2017). Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos y se definen los criterios que deberán aplicárseles. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Consejo de Salubridad General. (14 de 06 de 2018). Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Contreras, D. (11 de Julio de 2017). Entrevista exploratoria sobre la regulación en la industria farmacéutica. (H. M. Holguín, Entrevistador)
- Cooke, P., Urang, M. G., & Extebarria, E. (1997). Regional innovatin system: institutional and organizational dimensions. *Research Policy*, 475-493.
- Coriat, B., & Weinstein, O. (2004). National institutional frameworks, institutional complementarities and sectoral system of innovation. En F. Malerba (Ed.), *Sectoral system of innovation. Concepts, issues, and analyses of six major sectors in Europe* (págs. 325-437). Cambridge: Cambridge University Press.
- Courtney, D., & Abraham, J. (2011). Rethinking Innovation Accounting in Pharmaceutical Regulation: A Case Study in the Deconstruction of Therapeutic Advance and Therapeutic Breakthrough. *Science, Technology, & Human Values*, 36(6), 791-815.
- Davis, C., & Abraham, J. (2011). Rethinking Innovation Accounting in Pharmaceutical Regulation: A Case Study in the Deconstruction of Therapeutic Advance and Therapeutic Breakthrough. *Science, Technology, & Human Values*, 36(6), 791-815.
- DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., & Hansen, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*, 20-33. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>
- Dosi, G. (1982). Technological paradigms and technological trajectories. *Research Policy*, 11(3), 147-162.
- Duenas, A., & Gonzalez, A. (2019). Barriers for Pharmaceutical Innovation With Focus in Cancer Drugs, the Case of Mexico. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 1-11. doi:10.1177/2168479019839015
- Dussel, E. (1999). *Las industrias farmacéutica y farmacoquímica en México y el Distrito Federal*. Ciudad de México: CEPAL.
- Edquist, C. (1997). System of Innovation Approaches - Their emergence and characteristics. En C. Edquist (Ed.), *System of innovation: Technologies, institutions and organisations* (págs. 1-35). Oxfordshire: Routledge.
- Edquist, C. (2004). The fixed internet and mobile telecommunications sectoral system of innovation: equipment production, access provision and content provision. En F.

- Malerba (Ed.), *Sectoral System of Innovation. Concepts, issues and analyses of six major sectors in Europe* (págs. 155-192). Cambridge: Cambridge University Press.
- Edquist, C. (2011). Design of innovation policy through diagnostic analysis: identification of systemic problems (or failures). *Industrial and corporate change*, 1-29.
- Edquist, C., & Johnson, B. (1997). Institutions and organizations in system of innovation. En C. Edquist (Ed.), *System of innovation: Technologies, institutions and organisations* (págs. 41-63). Oxfordshire: Routledge.
- Eisenberg, R. (2007). The Role of the FDA in Innovation Policy. *Michigan Telecommunications and Technology Law Review*, 345-388.
- EMA. (2017). *Advanced therapy medicinal products*. Recuperado el 17 de Enero de 2018, de http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000294.jsp&mid=WC0b01ac05800241e0
- Favale, C., Vilha, A., Nachiluk, K., Cano, C., & Gambôa, C. (2019). Medicamentos biosimilares: Da regulação à promoção do desenvolvimento tecnológico e inovativo pela ANVISA. *Memorias del XVIII Congreso Latino-Iberoamericano de Gestión Tecnológica - ALTEC 2019* (págs. 1-15). Medellín: ALTEC.
- FDA. (2017). *New Drugs at FDA*. Recuperado el 17 de Enero de 2018, de <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/default.htm>
- Feria, V. (marzo de 2009). Propuesta de un modelo de transferencia de conocimiento científico-tecnológico para México. *Tesis para la obtención del grado de Doctor en Ingeniería Industrial*. Valencia, España: Universidad Politécnica de Valencia.
- Fernández, A. M. (2009). *La investigación social: caminos, recursos, acercamientos y consejos*. Ciudad de México: Editorial Trillas.
- Forbes. (2014). *La farmacéutica mexicana que factura más de 1,000 mdp*. Recuperado el Noviembre de 2017, de <https://www.forbes.com.mx/la-farmaceutica-mexicana-que-factura-mas-de-1000-mdp/>
- Fundación IDEA. (2014). *¿Cómo vamos con la diabetes? Estado de la Política Pública*. Ciudad de México: Fundación IDEA.
- Galli, R., & Teubal, M. (1997). Paradigmatic Shifts in National Innovation Systems. En C. Edquist (Ed.), *System of innovation: Technologies, institutions and organisations* (págs. 342-370). Oxfordshire: Routledge.
- Geels, F. (2004). From sectoral systems of innovation to socio-technical systems: Insights about dynamics and change from sociology and institutional theory. *Research policy*, 33, 897-920.
- Geels, F., & Schot, J. (2007). Typology of sociotechnical transition pathways. *Research policy*, 36, 399-417.

- Gilardi, F., & Maggetti, M. (2010). The independence of regulatory authorities. En D. Levi-Faur (Ed.), *Handbook on the politics of regulation* (págs. 201-214). Cheltenham: Edward Elgar Publishing.
- Godínez, R., & Aceves, P. (2014). El surgimiento de la industria farmacéutica en México (1917-1940). *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 45(2), 55-68.
- Golec, J., & Vernon, J. (2010). Financial Effects of Pharmaceutical Price Regulation on R&D Spending by EU versus US Firms. *Pharmacoeconomics*, 615-628.
- González, E., & Barraza, M. (2011). *Trabajando por la salud de la población: Propuestas de política para el sector farmacéutico. Versión para el diálogo*. Ciudad de México: Funsalud.
- González, J. (15 de noviembre de 2017). Investigación y Desarrollo de medicamentos. *Jornada Nacional Investigación en Salud 2017*. Durango, Durango, México: Comisión Estatal Interinstitucional de Investigación en Salud. Recuperado el 01 de abril de 2019, de <https://www.youtube.com/watch?v=NzagOjwkeEo>
- González, J. (2017). Investigación y Desarrollo de medicamentos. México. Recuperado el 01 de abril de 2019, de <https://www.youtube.com/watch?v=NzagOjwkeEo>
- González, P., Macho-Stadler, I., & Pérez-Castrillo, D. (2016). Private versus social incentives for pharmaceutical innovation. *Journal of Health Economics*, 286-297. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhealeco.2015.12.003>
- González, P., Macho-Stadler, I., & Pérez-Castrillo, D. (2016). Private versus social incentives for pharmaceutical innovation. *Journal of Health Economics*, 286-297.
- Government of Canada. (11 de 02 de 2013). *Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Guidelines (GUI-0102)*. Recuperado el 23 de 08 de 2019, de <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/good-manufacturing-practices/guidance-documents/pharmacovigilance-guidelines-0102.html>
- Grabowski, H. G., & Vernon, J. M. (1977). Innovation and invention: Consumer protection regulation in ethical drugs. *The American Economic Review*, 67(1), 359-364.
- Greif, A. (2006). *Institutions and the path to the modern economy: Lessons from medieval trade*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Grossmann, V. (2013). Do cost-sharing and entry deregulation curb pharmaceutical innovation? *Journal of Health Economics*, 881-894. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhealeco.2013.06.001>
- Grossmann, V. (2013). Do cost-sharing and entry deregulation curb pharmaceutical innovation? *Journal of Health Economics*, 881-894.
- Guerrero, R., & Gutiérrez, R. (2011). Los ADPIC y el TLCAN en la industria farmacéutica mexicana: un análisis TradeCAN. *Economía: Teoría y práctica*(35), 93-129.

- Guzmán, A., & Guzmán, M. (2009). ¿Poseen capacidades de innovación las empresas farmacéuticas de América Latina? La evidencia de Argentina, Brasil, Cuba y México. *Economía: Teoría y Práctica*, 1, 131-173.
- Hekkert, M., Suurs, R., Negro, S., Kuhlmann, S., & Smits, R. (2007). Functions of innovation systems: A new approach for analysing technological change. *Technological Forecasting & Social Change*, 74, 413-432.
- Hemphill, C., & Sampat, B. N. (2012). Evergreening, patent challenges, and effective market life in pharmaceuticals. *Journal of Health Economics*, 327-339. doi:10.1016/j.jhealeco.2012.01.004
- Hernández, R., Fernández, C., & Baptista, M. (2010). *Metodología de la investigación* (Quinta edición ed.). Ciudad de México: McGraw-Hill.
- Hollingsworth, R. (2000). Doing institutional analysis: implications for the study of innovations. *Review of International Political Economy*, 7(4), 595-644.
- Hsieh, H.-F., & Shannon, S. (2005). Three Approaches to Qualitative Content Analysis. *Qualitative Health Research*, 15(9), 1277-1288.
- ICH. (18 de 11 de 2004). *Pharmacovigilance planning*. Recuperado el 23 de 08 de 2019, de <https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/pharmacovigilance-planning.html>
- ICH. (15 de 06 de 2016a). *M4 : The Common Technical Document*. Recuperado el 23 de 08 de 2019, de <https://www.ich.org/products/ctd.html>
- ICH. (09 de 11 de 2016b). *ICH E6 Good Clinical Practice (GCP)*. Recuperado el 22 de 08 de 2019, de *Efficacy Guidelines*: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf
- ICH. (2019). *About ICH*. Recuperado el 27 de julio de 2019, de ICH Harmonisation for better health: <https://www.ich.org/about/mission.html>
- IDF. (2019). *Atlas de la diabetes de la FID*. Brussels: Federación Internacional de Diabetes.
- IMPI. (04 de febrero de 2005). Acuerdo por el que se dan a conocer las disposiciones relativas a la integración, funcionamiento y actualización del listado a que se refiere el artículo 47 -bis del Reglamento de la Ley de la Propiedad Industrial. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- IMPI. (2019). *Sistema de Información de la Gaceta de la Propiedad Industrial*. Recuperado el 13 de mayo de 2019, de <https://siga.impi.gob.mx/newSIGA/content/common/principal.jsf>
- INEGI. (20 de julio de 2017e). *Estadísticas a propósito de...la industria farmacéutica y sus proveedores*. Recuperado el 04 de marzo de 2019, de Código F: <https://codigof.mx/estadisticas-a-proposito-la-industria-farmacautica/>

- INEGI. (13 de febrero de 2019a). *Encuesta Mensual de la Industria Manufacturera*. Recuperado el 08 de marzo de 2019, de https://www.inegi.org.mx/programas/emim/2007/default.html#Datos_abiertos
- INEGI. (23 de febrero de 2019b). *Esperanza de vida al nacer, años*. Obtenido de INEGI: <http://www.beta.inegi.org.mx/app/indicadores/?ind=6204482233#divFV6204482233#D6204482233>
- INEGI. (2019c). *Directorio Estadístico Nacional de Unidades Económicas*. Recuperado el 08 de marzo de 2019, de <https://www.inegi.org.mx/app/descarga/?ti=6#indicadores>
- INEGI. (2020). *Instituto Nacional de Estadística y Geografía -INEGI*. Recuperado el 27 de Enero de 2018, de Estadísticas sobre mortalidad: http://www.beta.inegi.org.mx/app/tabulados/pxweb/inicio.html?rxid=75ada3fe-1e52-41b3-bf27-4cda26e957a7&db=Mortalidad&px=Mortalidad_1
- Instituto Mexicano del Seguro Social. (2018). Diagnóstico y tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el primer nivel de atención. Guía de evidencias y recomendaciones. *Guía de Práctica Clínica*. México. Obtenido de <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
- IQVIA. (2017). *Lifetime trends in biopharmaceutical innovation*. Estados Unidos: IQVIA Institute for human data science.
- IQVIA. (2019). *The global use of medicine in 2019 and outlook to 2023. Forecasts and Areas to Watch*. Estados Unidos: IQVIA Institute for Human Data Science.
- Jiménez, L. (2018). La política nacional de medicamentos en el contexto de América Latina. *Revista cubana de salud pública*, 44(2), 398-421.
- Jorge, M. (08 de 2019). USMCA debe ser enmendado para asegurar el acceso a medicamentos en México. *Informe sobre políticas*(64). MFJ Internacional.
- Kaiser, U., Mendez, S. J., Rønde, T., & Ullrich, H. (2014). Regulation of pharmaceutical prices: Evidence from a reference price reform in Denmark. *Journal of Health Economics*, 174-187.
- Kang, H. D. (2018). Pharmaceutical Start-ups' Technology and Financing Strategy. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 13, 301-312. doi:10.1007/s12247-018-9326-0
- Kapczynski, A., Sampat, B., & Shadlen, K. (marzo de 2017). Trade Agreements, Patents, and Drug Prices: Continuing the Debate. *John M. Olin Center for Studies in Law, Economics, and Public Policy Research Paper No. 572*. Yale, Estados Unidos: Yale Law School.
- Kaplan, W. (2004). Benefit, Risk and Innovation in Pharmaceutical Research and Development: Opportunities and Issues. En W. Kaplan, *Priority Medicines for Europe and the World "A Public Health Approach to Innovation"*. Background paper. World Health Organization.
- Katz, A. (2007). Pharmaceutical Lemons: Innovation and Regulation in the Drug Industry. *Michigan Telecommunications & Technology Law Review*, 1-41.

- Kemp, R. (1998). Environmental regulation and innovation key issues and question for research. En F. Leone, & J. Hemmelskamp (Edits.), *The impact of EU-Regulation on innovation of European industry* (págs. 12-39). Sevilla: Institute for Prospective Technological Studies (IPTS).
- Kennedy, J. (9 de septiembre de 2019). *The Link Between Drug Prices and Research on the Next Generation of Cures*. Recuperado el 13 de febrero de 2020, de Information technology & innovation foundation: <https://itif.org/publications/2019/09/09/link-between-drug-prices-and-research-next-generation-cures>
- Kidder, L., Judd, C., & Smith, E. (1986). *Research methods in social relations*. New York: Holt, Rinehart and Winston.
- Kiryama, N. (2011). Trade and Innovation: Pharmaceuticals. *OECD Trade Policy Papers(113)*. Paris: OECD Publishing. doi:10.1787/5kgdscrcv7jg-en
- Koch, K., Rafiquzzaman, M., & Rao, S. (2004). The impact of regulatory policies on innovation: Evidence from G-7 countries. En Z. Chen, & M. Duhamel (Edits.), *Industrial organization in Canada* (págs. 404-438). Ottawa: Industry Canada.
- Koenig, P., & MacGarvie, M. (2011). Regulatory policy and the location of bio-pharmaceutical foreign direct investment in Europe. *Journal of Health Economics*, 950-965.
- Kumar, G., & Borbora, S. (2016). Facilitation of Entrepreneurship: the role of institutions and the institutional environment. *South Asian journal of management*, 23(3), 57-78.
- Kuo, W.-H. (2011). Techno-politics of genomic nationalism: Tracing genomics and its use in drug regulation in Japan and Taiwan. *Social Science & Medicine*, 73(8), 1200-1207.
- Laboratorio Silanes. (2017). Caso de éxito financiamiento CONACyT y vinculación academia industria. *PANELES DEL PROGRAMA DE ESTÍMULOS A LA INNOVACIÓN DEL CONACYT*. Ciudad de México: Asociación Latino-Iberoamericana de Gestión Tecnológica -ALTEC.
- Laboratorios Silanes. (diciembre de 2017b). *Solicitudes de patente a nombre de Laboratorio Silanes*. Recuperado el 28 de marzo de 2019, de https://www.silanes.com.mx/downloads/solicitudes_dic_2017.pdf
- Laboratorios Silanes. (2019a). *Somos Silanes - Nuestra Historia*. Recuperado el 09 de julio de 2019, de <https://www.silanes.com.mx/nuestra-historia>
- Laboratorios Silanes. (2019b). *Innovación & Desarrollo*. Recuperado el 09 de julio de 2019, de <https://www.silanes.com.mx/desarrollo-de-productos>
- Laboratorios Silanes. (2019c). *Silanes Global*. Recuperado el 10 de julio de 2019, de <https://www.silanes.com.mx/silanes-global-latino.php>
- Laurencin, J. P. (1998). Regulation, competition and innovation in the European Single Market. En F. Leone, & J. Hemmelskamp (Edits.), *The impact of EU-regulation on*

- innovation of European Industry* (págs. 85-92). Sevilla: Institute for Prospective Technological Studies.
- Leone, F., & Hemmelskamp, J. (Edits.). (1998). *The impact of EU-regulation on innovation of European Industry*. Sevilla: Institute for Prospective Technological Studies.
- Libecap, G. D. (2005). State Regulation of Open-Access, Common-Pool Resources. En C. Ménard, & M. Shirley (Edits.), *Handbook of new institutional economics* (págs. 545-572). Springer US.
- Lim, S. Y., & Suh, M. (2015). Product and Process Innovation in the Development Cycle of Biopharmaceuticals. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 156-165.
- Lim, S., Lee, K.-H., Suh, H., & Bae, K.-H. (2014). To whom do bureaucrats need to respond? Two faces of civil society in health policy. *Social Science & Medicine*, 269-277. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.10.025>
- López, B., & Domingo, M. (diciembre de 2017). *Gasto farmacéutico en España, 2017*. Recuperado el 23 de febrero de 2019, de http://marketing.eae.es/prensa/04_SRCGastoFarmaceutico.pdf?_ga=2.249385671.1718720060.1550966643-1275542729.1550966643&_gac=1.141823366.1550967530.EAIaIQobChMikYvtolzT4AIVdf_jBx215AJNEAAYASAAEgI-ZvD_BwE
- López-Aranguren, E. (2016). El análisis de contenido tradicional. En M. García, F. Alvira, L. Alonso, & R. Escobar (Edits.), *El análisis de la realidad social. Métodos y técnicas de investigación* (págs. 594-616). Madrid: Alianza.
- Lundvall, B. Á. (1992). *National system of innovation: Towards a theory of innovation and interactive learning*. Londres: Pinter Publishers.
- Lundvall, B. Á. (2007). National Innovation System-Analytical Concept and Development Tool. *Industry and Innovation*, 14(1), 95-119.
- Lundvall, B. Á., Vang, J., Joseph, K. J., & Chaminade, C. (2009). Innovation systema research and developing countries. En B. Á. Lundvall, K. J. Joseph, C. Chaminade, & J. Vang (Edits.), *Handbook of Innovation Systems and Developing Countries. Building domestic capabilities in a global setting* (págs. 1-30). Cheltenham: Edward Elgar.
- Lunn, P. (2014). *Regulatory policy and behavioural economics*. OECD Publishing.
- Malerba, F. (2002). Sectoral systems of innovation and production. *Research Policy*, 247-264.
- Malerba, F. (2004a). Sectoral system of innovation: basic concepts. En F. Malerba (Ed.), *Sectoral System of Innovation. Concepts, issues and analyses of six major sectors in Europe* (págs. 9-41). Cambridge: Cambridge University Press.
- Malerba, F. (Ed.). (2004b). *Sectoral System of Innovation. Concepts, issues and analyses of six major sectors in Europe*. Cambridge: Cambridge University Press.

- Mao, D., & Zheng, Q. (2009). Encouraging an Environment for Pharmaceutical R&D in China. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 152-154. doi:10.1007/s12247-009-9066-2
- Mariscal, J. (2008). *Nuevo institucionalismo y regulación. Documento de trabajo* (Vol. 209). Ciudad de México, México: Centro de Investigación y Docencia Económica -CIDE.
- Martínez, E., Ferreira, J. C., & Zurita, J. (2018). Systemic Competitiveness Factors in the Pharma Industry's Productivity and Innovation in Mexico. *2018 Portland International Conference on Management of Engineering and Technology (PICMET)* (págs. 1-9). Honolulu: PICMET. doi:10.23919/PICMET.2018.8481942
- McEntaggart, K., Etienne, J., Beaujet, H., Campbell, L., Blind, K., Ahmad, A., & Brass, I. (2020, january). *Taxonomy or regulatory types and their impacts on innovation*. Department for Business, Energy & Industrial Strategy. London: BEIS Research Paper Series. Retrieved from https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/861154/taxonomy-regulatory-types-their-impacts-innovation.pdf
- McKelvey, M., Orsenigo, L., & Pammolli, F. (2004). Pharmaceuticals analyzed through the lens of a sectoral innovation system. En F. Malerba (Ed.), *Sectoral System of Innovation. Concepts, issues and analyses of six major sectors in Europe* (págs. 73-120). Cambridge: Cambridge University Press.
- Mexico Business Publishing. (2018). *Mexico Health Review*. Ciudad de México: Mexico Business Publication.
- Molina, R., González, E., & Carbajal, C. (2008). Competencia y precios en el mercado farmacéutico mexicano. *Salud pública de México*, 50(4), 496-503.
- Nelson, R. (1993). *National system of innovation. A comparative analysis*. (R. Nelson, Ed.) Oxford: Oxford University Press.
- Nelson, R. R., & Sampat, B. N. (2001). Las instituciones como factor que regula el desempeño económico. *Revista de Economía Institucional*(5), 17-51.
- Nelson, R., & Rosenberg, N. (1993). Technical innovation and national system. En R. Nelson (Ed.), *National innovation systems: a comparative analysis* (págs. 3-22). Oxford: Oxford University Press.
- Newell, R., Jaffe, A., & Stavins, R. (1999). The Induced Innovation Hypothesis and Energy-Saving Technological Change. *The Quarterly Journal of Economics*, 114(3), 941-974.
- NIH. (06 de mayo de 2019). *ClinialTrials.gov*. Obtenido de https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=&type=&rslt=&recrs=e&age_v=&gndr=&intr=&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=MX&state=&city=&dist=&locn=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=

- NIHCM. (Mayo de 2002). *Changing Patterns of Pharmaceutical Innovation*. Obtenido de http://pcij.org/blog/wp-docs/Changing_Patterns_of_Pharmaceutical_Innovation.pdf
- Norberg-Bohm, V., & Rossi, M. (1998). The power of incrementalism: environmental regulation and technological change in pulp and paper bleaching in the US. *Technology Analysis & Strategic Management*, 10(2), 225-245.
- North, D. (1990). *Institutions, institutional change and economic performance*. Cambridge: Cambridge University Press.
- OCDE. (1997a). *The OECD Report on regulatory reform. Synthesis*. Oslo: OECD Publishing.
- OCDE. (1997b). *Regulatory Impact Analysis: Best practices in OECD countries*. París: OECD Publishing.
- OCDE. (1997c). *Regulatory Reform & Innovation*. Paris: OECD Publishing.
- OCDE. (2009). *Regulatory Impact Analysis: A tool for policy coherence. OECD Review of regulatory reform*. Paris: OECD publishing.
- OCDE. (2012). *Guía para mejorar la calidad regulatoria de trámites estatales y municipales e impulsar la competitividad de México*. Ciudad de México: OCDE Publishing.
- OCDE. (2014a). *The Governance of Regulators. OECD Best Practice Principles for Regulatory Policy*. París: OECD Publishing.
- OCDE. (2014b). *Regulatory Policy in Mexico: Towards a Whole-of-Government Perspective to Regulatory*. OECD Publishing.
- OCDE. (2015). *OECD Regulatory Policy Outlook 2015*. París: OECD Publishing.
- OCDE. (09 de agosto de 2020). *Patents by technology*. Recuperado el 01 de marzo de 2019, de OCDE.Stat: https://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=PATS_IPC#
- OCDE y Eurostat. (2006). *Manual de Oslo. Guía para la recolección e interpretación de datos sobre innovación*. Osla: Grupo Tagsa.
- Olaya, E. S., García, R. G., Torres, N. S., Ferro, D. C., & Torres, S. (2006). Caracterización del proceso productivo, logístico y regulatorio de los medicamentos. *VITAE*, 69-82.
- OMPI. (28 de septiembre de 1979). Convenio de París para la Protección de la Propiedad Industrial. Francia.
- OMPI. (1994). Acuerdo sobre los aspectos de los derechos de propiedad intelectual relacionados con el comercio. En OMPI, *Acuerdo de Marrakech por el que se establece la Organización Mundial del Comercio* (págs. 341-374). Marrakech.
- OMS. (2016). *Informe Mundial Sobre la Diabetes*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- OPS. (2017). *Organización Panamericana de la Salud -OPS*. Recuperado el 28 de Enero de 2018, de Base de datos Plataforma de Información en Salud de las Américas: <http://www.paho.org/data/index.php/es/mnu-mortalidad/principales-causas-de-muerte.html>

- Ostrom, E. (1991). *Governing the commons: The evolution of institutions for collective action*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Paiva, V., & Paranhos, J. (2019). Implementação do poder de compra do estado no brasil: o caso das parcerias para o desenvolvimento produtivo (pdps) na indústria farmacêutica. *Memorias del XVIII Congreso Latino-Iberoamericano de Gestión Tecnológica - ALTEC 2019* (págs. 1-12). Medellín: ALTEC.
- Papadakis, M., Zollers, F., & Hurd, S. (1996). Strict liability and consumer product innovation: results from a cross-industry pilot study. *International Journal of Technology Management*, 242-251.
- Pavitt, K. (1984). Sectoral patterns of innovation: towards a taxonomy and a theory. *Research Policy*, 13, 343-373.
- Peter, V., Veen, G., & Doranova, A. (2014b). *Regulatory screening: A short guide on the innovation effects of regulation*. (T. Group, Ed.) Luxembourg: European Union.
- Peter, V., Veen, G., Doranova, A., & Miedzinski, M. (2014a). *Screening of regulatory framework*. (T. Group, Ed.) Luxembourg: European Union.
- Pharmaceutical Executive. (09 de enero de 2019). *Top 10 Drug Discovery Trends to Watch in 2019*. Recuperado el 25 de febrero de 2019, de <http://www.pharmexec.com/top-10-drug-discovery-trends-watch-2019>
- Pharmaceutical Executive. (09 de julio de 2020). *Pharm Exec's Top 50 Companies 2020*. Recuperado el 09 de agosto de 2020, de <https://www.pharmexec.com/view/clearing-hurdles-career-venture-capital>
- Philipson, T. (2002). The Regulation of Medical Innovation and Pharmaceutical Markets. *The Journal of Law & Economics*, 45(S2), 583-586.
- Piñuel, J. L. (2002). Epistemología, metodología y técnicas de análisis de contenido. *Estudios de Sociolingüística*, 1-42.
- Powell, W., & DiMaggio, P. (1991). The iron cage revisited: Institutional isomorphism and collective rationality in organizational fields. En W. Powell, & P. DiMaggio (Edits.), *The new institutionalism in organizational analysis* (págs. 63-82). Chicago: University of Chicago Press.
- Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos. (diciembre de 10 de 1993). Decreto de promulgación del Tratado de Libre Comercio de América del Norte. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos. (24 de diciembre de 2002). Acuerdo por el que se establece que las instituciones públicas del Sistema Nacional de Salud sólo deberán utilizar los insumos establecidos en el cuadro básico para el primer nivel de atención médica y, para segundo y tercer nivel, el catálogo de insumo. *Diario Oficial de la Federación*. México.

- Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos. (13 de abril de 2004a). Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos. (28 de diciembre de 2004b). Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios. *Diario Oficial de la Federación (Primera publicación 18-01-1988)*. México.
- Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos. (26 de febrero de 2008). Acuerdo por el que se crea la Comisión Coordinadora para la Negociación de Precios de Medicamentos y otros Insumos para la Salud. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos. (10 de 01 de 2011). Reglamento Interior de la Secretaría de Salud. *Diario Oficial de la Federación (Primera publicación 19-01-2004)*. México.
- Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos. (23 de agosto de 2012a). Acuerdo por el que se modifica el diverso por el que se crea la Comisión Coordinadora para la Negociación de Precios de Medicamentos y otros Insumos para la Salud, publicado el 26 de febrero de 2008. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos. (11 de octubre de 2012b). Reglamento Interno de la Comisión Nacional de Protección Social en Salud. *Diario Oficial de la Federación (Primera publicación 27-02-2004)*. México.
- Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos. (20 de 05 de 2013a). Plan Nacional de Desarrollo 2013-2018. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos. (14 de febrero de 2014a). Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad. *Diario Oficial de la Federación (Primera publicación 04-05-2000)*. México.
- Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos. (14 de marzo de 2014b). Reglamento de Insumos para la Salud. *Diario Oficial de la Federación (Primera publicación 04-02-1998)*. México.
- Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos. (02 de abril de 2014c). Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. *Diario Oficial de la Federación (Primera publicación 06-01-1987)*. México.
- Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos. (2014f). Programa Especial de Ciencia, Tecnología e Innovación 2014-2018. México.
- Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos. (29 de abril de 2016a). Decreto Promulgatorio del Protocolo Adicional al Acuerdo Marco de la Alianza del Pacífico, suscrito en Cartagena de Indias, D.T. y C., República de Colombia, el diez de febrero del dos mil catorce. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos. (16 de diciembre de 2016b). Reglamento de la Ley de la Propiedad Industrial. *Diario Oficial de la Federación*. México.

- Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos. (09 de marzo de 2018a). Código Penal Federal. *Diario Oficial de la Federación (Primera publicación 14-08-1931)*. México.
- Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos. (28 de marzo de 2018b). Código de Comercio. *Diario Oficial de la Federación (Primera publicación 13-12-1889)*. México.
- Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos. (12 de julio de 2019). Plan Nacional de Desarrollo 2019-2024. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Profeco. (09 de enero de 2006). *Precios máximos en medicamentos*. Recuperado el 26 de febrero de 2019, de https://www.profeco.gob.mx/encuesta/brujula/bruj_2006/pdf06/2006-01-09%20Precios%20m%C3%A1ximos%20en%20medicamentos.pdf
- Profeco. (05 de marzo de 2017). *Comparativo de precios de medicamentos*. Recuperado el 26 de febrero de 2019, de <https://www.gob.mx/profeco/documentos/comparativo-de-precios-de-medicamentos?state=published>
- Proméxico. (2015). *Diagnóstico Sectorial: Farmacéutico*. Ciudad de México: Proméxico y Secretaría de Economía de México. Recuperado el 01 de marzo de 2019, de <http://www.promexico.gob.mx/documentos/diagnosticos-sectoriales/farmacautico.pdf>
- ProMéxico. (2017). *¿Investigación Clínica?* Ciudad de México: Secretaría de Economía de México y ProMéxico. Recuperado el 04 de marzo de 2019, de <https://www.promexico.mx/documentos/biblioteca/investigacion-clinica.pdf>
- ProMéxico. (2018a). *Medicamentos genéricos mexicanos. Oportunidades de exportación*. Ciudad de México: ProMéxico. Recuperado el 04 de marzo de 2019, de <http://mim.promexico.gob.mx/work/models/mim/templates-new/Publicaciones/Notas/Medicamentos-genericos.pdf>
- ProMéxico. (25 de noviembre de 2018e). *Industria Farmacéutica en México*. Recuperado el 04 de marzo de 2019, de ProMéxico: <http://www.promexico.gob.mx/template/ciie/docs/sectores/industria-farmacautica-en-mexico.pdf>
- ProMéxico. (enero de 2019). *La industria farmacéutica en México*. Recuperado el 04 de marzo de 2019, de ProMéxico: <https://www.promexico.mx/documentos/biblioteca/farmacautico.pdf>
- Reaves, N. (2003). A Model of Effective Health Policy. *Journal of Health & Social Policy*, 14(4), 61-71.
- Reaves, N. (2003). A Model of Effective Health Policy. *Journal of Health & Social Policy*, 14(4), 61-71. doi:http://dx.doi.org/10.1300/J045v17n04_04
- Red PARF. (2010). *Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas. Documento técnico N° 5*. Recuperado el 23 de 08 de 2019, de <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>

- Reisinger, M., Saurí, L., & Zenger, H. (2019). Parallel imports, price controls, and innovation. *Journal of Health Economics*, 163-179.
- Romay, R. (2014). La industria farmacéutica nacional y el TLCAN: un esfuerzo industrial contracorriente. En A. Oropeza (Ed.), *TLCAN 20 años : ¿celebración, desencanto o replanteamiento?* (págs. 313-326). Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México/Instituto de Investigaciones Jurídicas.
- Sagarpa. (22 de agosto de 2001). NOM-062-ZOO-1999. Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Samford, S. (2015). Innovation and public space: The developmental possibilities of regulation in the global south. *Regulation & Governance*, 9(3), 294-308. doi:10.1111/rego.12077
- Samford, S. (2015). Innovation and public space: The developmental possibilities of regulation in the global south. *Regulation & Governance*, 9, 294-308. doi:10.1111/rego.12077
- Samford, S. (2015). Innovation and public space: The developmental possibilities of regulation in the global south. *Regulation & Governance*, 9(3), 294-308. doi:10.1111/rego.12077
- Sapra, H., Subramanian, A., & Subramanian, K. (2011). Corporate Governance and Innovation: Theory and Evidence. *3rd Annual Conference on Empirical Legal Studies Papers*. Chicago: Booth Research Paper N° 08-05.
- Sarkissian, A. (2019). Drivers and Barriers to Drug Discovery: Insights from a Cross-sectional Survey. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 35-49. doi:10.1007/s12247-018-9331-3
- Saxenian, A. (1994). *Regional advantage. Culture and competition in Silicon Valley and Route 128*. Cambridge: Harvard University Press.
- Schot, J., & Steinmueller, E. (18 de octubre de 2016). *Framing innovation policy for transformative change: innovation policy 3.0*. Recuperado el 19 de julio de 2017, de http://www.johanschot.com/wordpress/wp-content/uploads/2016/09/SchotSteinmueller_FramingsWorkingPaperVersionUpdate2018.10.16-New-copy.pdf
- Schotter, A. (1981). *The economic theory of social institutions*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Schwartz, T., Ward, A., Xu, X.-M., & Sullivan, J. (2018). The Impact of Lifting Government Price Controls on Global Pharmaceutical Innovation and Population Health. *Value in Health*, 21(1), 119.
- Seale & Associates. (2016). *Update on the Pharmaceutical Markets in Mexico: Business insights*. Recuperado el 19 de Marzo de 2017, de

- <http://www.sealeassociates.com/wp-content/uploads/2016/06/Update-on-the-Pharmaceutical-Industry-in-Mexico-June-2016.pdf>
- Secretaría de Comunicaciones y Transportes de México. (04 de marzo de 2010). NOM-0021-SCT2009. Listado de las sustancias y materiales peligrosos más usualmente transportados, instrucciones y uso de envases y embalajes, recipientes intermedios para graneles (RIG S), grandes envases y embalajes, cisternas portátiles [...]. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Economía de México. (01 de junio de 2004). NOM-050-SCFI-2004. Información comercial-Etiquetado general de productos. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Economía de México; ProMéxico. (2018). *La industria farmacéutica en México*. Ciudad de México: Secretaría de Economía de México y ProMéxico. Recuperado el 04 de marzo de 2019, de ProMéxico: <https://www.promexico.mx/documentos/sectores/farmacaceutico.pdf>
- Secretaría de Economía de México; Secretaría de Salud de México. (30 de junio de 2007). Acuerdo que establece la clasificación y codificación de los productos químicos esenciales cuya importación o exportación está sujeta a la presentación de un aviso previo ante la Secretaría de Salud. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Economía de México; Secretaría de Salud de México. (16 de octubre de 2012). Acuerdo que establece la clasificación y codificación de mercancías y productos cuya importación, exportación, internación o salida está sujeta a regulación sanitaria por parte de la Secretaría de Salud. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Economía de México; Secretaría de Salud de México. (01 de septiembre de 2015). Acuerdo que modifica al diverso que establece la clasificación y codificación de mercancías y productos cuya importación, exportación, internación o salida está sujeta a regulación sanitaria por parte de la Secretaría de Salud. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Economía de México; Secretaría de Salud de México. (10 de enero de 2018). Acuerdo que modifica al diverso que establece la clasificación y codificación de mercancías y productos cuya importación, exportación, internación o salida está sujeta a regulación sanitaria por parte de la Secretaría de Salud. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. (03 de junio de 1998). NOM-002-ECOL-1996. Que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales a los sistemas de alcantarillado urbano o municipal. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. (23 de junio de 2006). NOM-052-SEMARNAT-2005. Que establece las características, el procedimiento de

- identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales de México. (17 de febrero de 2003). NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002. Protección ambiental-Salud ambiental-Residuos peligrosos biológico-infecciosos-Clasificación y especificaciones de manejo. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (07 de junio de 2002a). Acuerdo por el que se establece que las instituciones públicas del sistema nacional de salud, deberán comprar medicamentos genéricos intercambiables. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (12 de mayo de 2004a). Acuerdo por el que se reduce el tiempo de respuesta por parte de la Secretaría de Salud para resolver las solicitudes de permiso de publicidad. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (12 de agosto de 2004b). Acuerdo por el que se eliminan los requisitos que se indican para los trámites de solicitud de certificado de libre venta de insumos para la salud y de aviso de responsable sanitario de insumos para la salud. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (2005a). *Hacia una política farmacéutica integral para México*. Ciudad de México.
- Secretaría de Salud de México. (08 de diciembre de 2005b). Acuerdo por el que se dan a conocer las Reglas generales para la gestión de trámites a través de medios de comunicación electrónica que aplica la Secretaría de Salud, por conducto de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (12 de agosto de 2008). Acuerdo que establece los lineamientos que deberán observarse en los establecimientos públicos que presten servicios de atención médica para regular su relación con los fabricantes y distribuidores de medicamentos y otros insumos para la salud[...]. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (2008c). *Medicamentos en México: Hacia una política nacional*. Ciudad de México, México: Secretaría de Salud de México.
- Secretaría de Salud de México. (30 de abril de 2009a). Acuerdo por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta de los medicamentos que contienen las sustancias activas denominadas oseltamivir y zanamivir como medida de prevención y control del brote de influenza. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (15 de diciembre de 2009b). Acuerdo por el que se establecen los lineamientos que deberán observar los particulares para el trámite de la prórroga de registro sanitario de medicamentos alopáticos, derivado del Decreto que reforma, adiciona y deroga diversas disposiciones[...]. *Diario Oficial de la Federación*. México.

- Secretaría de Salud de México. (07 de abril de 2010a). Acuerdo por el que se delegan las facultades que se señalan, en los Órganos Administrativos que en el mismo se indican de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (27 de mayo de 2010b). Acuerdo por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta y dispensación de antibióticos. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (03 de septiembre de 2010c). Acuerdo por el que se establecen las disposiciones generales que deberán cumplirse para que la Secretaría de Salud emita los acuerdos administrativos por los que se reconozca que los requisitos, pruebas, procedimientos de evaluación y demás[...]. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (23 de noviembre de 2010d). NOM-015-SSA2-2010. Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (10 de junio de 2011). Acuerdo por el que se establece el Comité de Mejora Regulatoria Interna en la Secretaría de Salud. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (05 de octubre de 2012b). Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 167 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación técnica realizados por la Comisión Federal para la Protección[...]. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (05 de octubre de 2012c). Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 167 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación técnica realizados por la Comisión Federal para la Protección[...]. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (05 de octubre de 2012d). Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 167 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación técnica realizados por la Comisión Federal para la Protección[...]. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (05 de octubre de 2012e). Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 167 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación técnica realizados por la Comisión Federal para la Protección[...]. *Diario Oficial de la Federación*. México.

- Secretaría de Salud de México. (05 de octubre de 2012f). Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 167 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación técnica realizados por la Comisión Federal para la Protección[...]. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (15 de octubre de 2012g). NOM-004-SSA3-2012. Del expediente clínico. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (22 de noviembre de 2012h). Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 167, 169, 170 y 177 del Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación técnica realizados por la Comisión Federal para [...]. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (22 de noviembre de 2012i). Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 167, 169, 170 y 177 del Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación técnica realizados por la Comisión Federal para [...]. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (22 de noviembre de 2012j). Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 167, 169, 170 y 177 del Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación técnica realizados por la Comisión Federal para [...]. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (22 de noviembre de 2012k). Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 167, 169, 170 y 177 del Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación técnica realizados por la Comisión Federal para [...]. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (22 de noviembre de 2012l). Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 167, 169, 170 y 177 del Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación técnica realizados por la Comisión Federal para [...]. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (16 de noviembre de 2012m). Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora[...]. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (31 de octubre de 2012q). Acuerdo por el que se emiten las Disposiciones Generales para la Integración y Funcionamiento de los Comités de

- Ética en Investigación y se establecen las unidades hospitalarias que deben contar con ellos, [...]. *Diario Oficial de la Federación*. México. Obtenido de Diario Oficial de la Federación.
- Secretaría de Salud de México. (04 de enero de 2013a). NOM-012-SSA3-2012. Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (2013e). *Estrategia Nacional para la Prevención y Control del Sobrepeso, Obesidad y Diabetes*. Ciudad de México.
- Secretaría de Salud de México. (2014a). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos* (Undécima ed., Vol. I). FEUM.
- Secretaría de Salud de México. (16 de julio de 2014b). Acuerdo por el que se emiten los Lineamientos para autorizar la distribución o venta de lotes de productos biológicos. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (22 de diciembre de 2014c). Acuerdo por el que se da a conocer el listado de insumos para la salud considerados como de bajo riesgo para efectos de obtención del Registro Sanitario, y de aquellos productos que por su naturaleza, características propias y uso no se consideran [...]. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (15 de octubre de 2015). Reglas generales para la tramitación electrónica de permisos para el uso de recetas especiales con código de barras para medicamentos de la fracción I del artículo 226 de la Ley General de Salud. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (12 de diciembre de 2016a). Acuerdo por el que se modifica el diverso por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en[...]. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (01 de Noviembre de 2016b). *Declaratoria de emergencia Epidemiológica EE-4-2016*. Recuperado el 18 de Marzo de 2017, de Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades - CENAPRECE: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/avisos/2016/declaratorias/DeclaratoriaEmergenciaEpidemiologicaEE-4-16.pdf>
- Secretaría de Salud de México. (15 de Noviembre de 2016c). México declara emergencia sanitaria por diabetes y obesidad. Ciudad de México, México. Recuperado el 18 de Marzo de 2017, de <http://www.promocion.salud.gob.mx/cdn/?p=23408>
- Secretaría de Salud de México. (11 de enero de 2016d). Acuerdo por el que se reforma y adiciona el diverso por el que se emiten las Disposiciones Generales para la Integración y Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación y se establecen las unidades [...]. *Diario Oficial de la Federación*. México.

- Secretaría de Salud de México. (03 de mayo de 2018b). PROY-NOM-015-SSA2-2018, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (27 de noviembre de 2019). *Nuevo Compendio Nacional de Insumos para la Salud*. Recuperado el 21 de junio de 2020, de <https://www.gob.mx/salud/prensa/317-nuevo-compendio-nacional-de-insumos-para-la-salud>
- Secretaría de Salud de México. (39 de marzo de 2019a). Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes a los requisitos establecidos en los artículos 161 Bis, 167, 169 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud y a los procedimientos de evaluación técnica realizados por la Comisión Federal [...]. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (29 de marzo de 2019a). Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes a los requisitos establecidos en los artículos 161 Bis, 167, 169 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud y a los procedimientos de evaluación técnica realizados por la Comisión Federal [...]. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (09 de mayo de 2019b). *Gasto en Salud, 1993-2017 (miles de pesos constantes, 2017=100)*. Recuperado el 12 de agosto de 2020, de Gasto en Salud en el Sistema Nacional de Salud: http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/sinais/gastoensalud_gobmx.html
- Secretaría de Salud de México. (27 de noviembre de 2019b). *Nuevo Compendio Nacional de Insumos para la Salud*. Recuperado el 21 de junio de 2020, de <https://www.gob.mx/salud/prensa/317-nuevo-compendio-nacional-de-insumos-para-la-salud>
- Secretaría de Salud de México. (27 de noviembre de 2019b). *Nuevo Compendio Nacional de Insumos para la Salud*. Recuperado el 21 de junio de 2020, de <https://www.gob.mx/salud/prensa/317-nuevo-compendio-nacional-de-insumos-para-la-salud>
- Secretaría de Salud de México. (28 de 01 de 2020a). Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 161 Bis, 167, 169, 170 y 177 [...]. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretaría de Salud de México. (02 de 06 de 2020b). *Covid-19 México*. Obtenido de Información general - Defunciones: <https://coronavirus.gob.mx/datos/>
- Secretaría de Salud de México. (02 de 06 de 2020b). *Covid-19 México*. Obtenido de Información general - Defunciones: <https://coronavirus.gob.mx/datos/>
- Secretaría de Salud de México. (17 de agosto de 2020c). Programa Sectorial de Salud 2020-2024. *Diario Oficial de la Federación*. México.

- Secretaría de Salud de México; Cofepris. (2015). *Política farmacéutica del gobierno de la república para la salud de los mexicanos*. Ciudad de México: Secretaría de Salud de México; Cofepris.
- Secretaría de Trabajo de México. (02 de febrero de 1999). Establecer las condiciones de seguridad e higiene para el manejo, transporte y almacenamiento de sustancias químicas peligrosas, para prevenir y proteger la salud de los trabajadores y evitar daños al centro de trabajo. *Diario Oficial de la Federación*. México.
- Secretariado del TLCAN. (07 de 09 de 2012). *Capítulo XVII: Propiedad intelectual*. Obtenido de Tratado de Libre Comercio de América del Norte: <https://web.archive.org/web/20120907174119/http://www.nafta-sec-alena.org/sp/view.aspx?conID=590&mtpiID=149>
- Sharif, N. (2006). Emergence and development of the National Innovation System Concept. *Research Policy*, 745-766.
- Shubik, M. (1975). The general equilibrium model is incomplete and not adequate for the reconciliation of micro and macroeconomic theory. *Kyklos*, 28, 545-573.
- Sleeboom-Faulkner, M., Chekar, C. K., Faulkner, A., Heitmeyer, C., Marouda, M., Rosemann, A., . . . Zhang, X. (2016). Comparing national home-keeping and the regulation of translational stem cell applications: An international perspective. *Social Science & Medicine*, 153, 240–249. doi:10.1016/j.socscimed.2016.01.047
- Solleiro, J., & Terán, A. (2014a). La industria farmacéutica en México. En J. L. Solleiro (Ed.), *La competitividad de la industria farmacéutica en el Estado de México* (págs. 67-90). Ciudad de México: Cambio Tec.
- Solleiro, J., & Terán, A. (2014b). Capacidades de innovación y transferencia de tecnología en la industria farmacéutica del Estado de México. En J. L. Solleiro (Ed.), *La competitividad de la industria farmacéutica en el Estado de México* (págs. 168-181). Ciudad de México: Cambio Tec.
- Soto, R., Castaños, H., García, O., Parra, P., Espinosa, J., & Vázquez, J. (2007). Vinculación Universidad-Empresa-Estado en la realidad actual de la industria farmacéutica mexicana. *Edusfarm, revista d'educació superior en Farmàcia*, 1-27.
- Spiller, P. T., & Tommasi, M. (2005). The Institutions of Regulation: An Application to Public Utilities. En C. Ménard, & M. Shirley (Edits.), *Handbook of new institutional economics* (págs. 515-543). Springer US.
- Spinardi, G. (2019). Performance-based design, expertise asymmetry, and professionalism: Fire safety regulation in the neoliberal era. *Regulation & Governance*. doi:10.1111/rego.12251
- Stahl, E. (2009). Política de medicamentos en Estados Unidos de América. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 26(4), 537-543.

- Statista. (marzo de 2018). *Global spending on medicines from 2010 to 2022 (in billion U.S. dollars)*. Recuperado el 25 de febrero de 2019, de The Statistics Portal: <https://www.statista.com/statistics/280572/medicine-spending-worldwide/>
- Stewart, L. A. (January de 2010). *The impact of regulation on innovation in the United States: A cross-industry literature review*. Recuperado el 10 de Octubre de 2017, de Information Technology & Innovation Foundation: http://www.itif.org/files/2011-impact-regulation-innovation.pdf?_ga=2.111783175.2085396109.1507646093-1510391532.1507646093
- Sugarman, S. D. (2009). Salt, high blood pressure, and performance-based regulation. *Regulation & Governance*, 3(1), 84-102. doi:10.1111/j.1748-5991.2009.01048.x
- Sugarman, S. D. (2009). Salt, high blood pressure, and performance-based regulation. *Regulation & Governance*, 3(1), 84-102. doi:10.1111/j.1748-5991.2009.01048.x
- Swann, P. (2005). Do standards enable or constrain innovation? En N/A (Ed.), *The Empirical Economics of Standards* (págs. 76-210). London: K Department of Trade and Industry.
- Tether, B., & Metcalfe, S. (2004). Services and system innovation. En F. Malerba (Ed.), *Sectoral System of Innovation. Concepts, issues and analyses of six major sectors in Europe* (págs. 287-321). Cambridge: Cambridge University Press.
- Torres, L. (2015). Aceitar la maquinaria. En V. Díez (Ed.), *Índice de Competitividad Internacional. La Corrupción en México: Transamos y no avanzamos* (págs. 51-60). Ciudad de México: IMCO.
- Ulloa, S. (2017a). Fomento a la exportación: perspectiva de un industrial. *XII Encuentro de regulación sanitaria*. Ciudad de México: Asociación Farmacéutica Mexicana & Consejo Mexicano para la Acreditación de la Educación Farmacéutica AC.
- Ulloa, S. (17 de Marzo de 2017b). Panorama de la industria farmacéutica en México. (H. Mora, Entrevistador)
- Ulloa, S. (17 de marzo de 2017b). Panorama de la industria farmacéutica en México. (H. Mora, Entrevistador)
- United Nations. (2017). *Training course on STI policies: Fostering Innovation. Participant's Handbook. Working document*. Geneva: United Nations.
- USP. (04 de 10 de 2019). *About USP*. Obtenido de <https://www.usp.org/>
- Vela, F. (2004). Un acto metodológico básico de la investigación social: la entrevista cualitativa. En M. Tarrés (Ed.), *Observar, escuchar y comprender. Sobre la tradición cualitativa en la investigación social* (págs. 63-95). Ciudad de México: El Colegio de México; Miguel Ángel Porrúa.
- Vernon, J. (2005). Examining the link between price regulation and pharmaceutical R&D investment. *Health Economics*, 14, 1-16.

- Vernon, J., Golec, J., & Hughen, K. (2006). The Economics of Pharmaceutical Price Regulation and Importation: Refocusing the Debate. *American Journal of Law & Medicine*, 175-192.
- Vernon, J., Golec, J., & Nardinelli, C. (2009). An exploratory study of FDA new drug review times, prescription drug user fee acts, and R&D spending. *The Quarterly Review of Economics and Finance*, 1260-1274.
- Vernon, J., Golec, J., & Nardinelli, C. (2009). An exploratory study of FDA new drug review times, prescription drug user fee acts, and R&D spending. *The Quarterly Review of Economics and Finance*, 1260-1274.
- Vernon, J., Golec, J., & Nardinelli, C. (2009). An exploratory study of FDA new drug review times, prescription drug user fee acts, and R&D spending. *The Quarterly Review of Economics and Finance*, 1260-1274.
- Vian, T. (2007). Review of corruption in the health sector: theory, methods and interventions. *Health Policy and Planning*, 83–94. doi:<https://doi.org/10.1093/heapol/czm048>
- Williamson, O. (1985). *The economic institutions of capitalism*. New York: Free Press.
- Wionczek, M. (1981). Las experiencias de México en la industria farmacéutica internacional: los futuros problemas de la investigación y el desarrollo experimental. *El trimestre económico*, 48(192), 965-991.
- WIPO. (2009). 1. (WO2009144527) A NEW METFORMIN GLYCINATE SALT FOR BLOOD GLUCOSE CONTROL. Recuperado el 08 de julio de 2019, de PatentScope: https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf%3Bjsessionid=4899B8EFAF9D5042DC0371759C8A1C24.wapp1?docId=WO2009144527&recNum=21&office=&queryString=&prevFilter=%2526fq%253DOF%253AWO%2526fq%253DICF_M%253A%252522C07C%252522%2526fq%253DDP%253A2009&sortOpt
- Wirtz, V., Dreser, A., & Heredia, I. (2013). Retos y oportunidades para el desarrollo de la política farmacéutica nacional en México. *Salud pública de México*, 55(3), 329-336.
- World Bank. (2010). Improving the regulatory framework for innovation. En W. Bank, *Innovation Policy: A guide por developing countries* (págs. 107-134). Washington, D.C.: The World Bank.
- Wright, D. J. (2004). The drug bargaining game: pharmaceutical regulation in Australia. *Journal of Health Economics*, 785-813.
- Yacuzzi, E. (2005). *El estudio de caso como metodología de investigación: teoría, mecanismos causales, validación*. Buenos Aires: Universidad del CEMA.
- Yáñez, S. (2010). *Análisis de la estructura de competencia en la industria farmacéutica en México con el modelo de las cinco fuerzas competitivas del mercado de Michael Porter*. Instituto Politécnico Nacional - Unidad Profesional Interdisciplinaria de Ingeniería, Ciencias Sociales y Administrativas. Ciudad de México: Instituto Politécnico Nacional .

Yin, R. K. (2003). *Case study research, design and methods. Applied Social Research Methods Series* (Third ed.). California: Sage Publications.

ANEXOS

Anexo 1. Conclusiones de algunos estudios sobre el efecto de la regulación económica en la innovación

Autor	Alcance	Conclusiones
Grabowski & Vernon (1977)	Industria	Encontraron que el aumento en la exigencia de la regulación para la introducción de nuevas sustancias o activos químicos (NCE, por sus siglas en inglés) en la industria farmacéutica provocó incrementos en la inversión en I+D y disminución en el número de innovaciones, y que la innovación tendió a concentrarse en grandes empresas multinacionales, que parecían tener mejores condiciones financieras.
Ashford & Heaton (1983)	Industria	En un estudio cualitativo para la industria química encontraron que la regulación de pre-aprobación de productos químicos afectaba negativamente a las empresas pequeñas, reduciendo el número de innovaciones; pero de manera positiva a las más grandes, pues estas últimas estaban más preparadas para cumplir con los requisitos.
Hauptman & Roberts (1987) Wrubel, Krinsky & Anderson (1997)	Industria	A partir de un análisis econométrico para el sector biotecnológico, evidenciaron que un incremento en las exigencias de la regulación reducía en el corto plazo la introducción de innovaciones, especialmente para productos avanzados, pero en el largo plazo las empresas se adaptaban para innovar bajo estas condiciones.
Geroski (1991)	País	A partir del estudio de patentes encontró que la regulación antimonopolio fomentaba la innovación en las empresas inglesas, pues había una correlación positiva entre la intensidad de la competencia y las actividades de innovación.
OCDE (1997, 1999)	País	En un estudio para los países miembros de la organización encontró que la regulación incentivaba a las empresas a que innovaran para mantenerse en el mercado.
Fleischer, Kelm & Palm (2000)	Industria	Encontraron que la regulación generó un aumento en los costos para la entrada de nuevas empresas y favorecía la protección de las invenciones mediante patentes en la industria química de Japón, Estados Unidos y la Unión Europea.

Autor	Alcance	Conclusiones
Bassanini & Ernst (2002)	País	Encontraron una relación negativa entre la intensidad de la regulación del mercado de productos y la intensidad de la inversión en I+D en países miembros de la OCDE.
Prieger (2002)	País	En su estudio para las empresas estadounidenses halló que la regulación tenía un efecto negativo en la innovación en servicios.
Koch, Rafiquzzaman & Rao (2004)	País	Encontraron para un grupo de 7 países, a través de un estudio econométrico, un efecto positivo de la regulación antimonopolio sobre la inversión en I+D.
Gerard & Lave (2005)	Industria	Encontraron que había efectos mixtos en la industria del automóvil, pues en ciertos periodos de tiempo la regulación fomentaba la inversión en I+D y la introducción de innovaciones, mientras que en otros las desincentivaba.
Aghion, Bloom, Blundell, Griffith & Howitt (2005)	País	Evidenciaron a partir de un análisis de patentes que la regulación tenía un doble efecto sobre la innovación de las empresas inglesas, hasta cierto punto negativo, pero después positivo.
Swann (2005) y Aschhoff & Sofka (2009)	País	A través de la Encuesta de Innovación de la Unión Europea (<i>Community Innovation Survey</i>) encontraron que la regulación podía ser un obstáculo para el desarrollo de actividades de innovación en las empresas inglesas y las alemanas respectivamente.
Vernon (2005); Vernon, Golec, & Hughen (2006); Golec & Vernon (2010)	Industria	Evidenciaron que la regulación en la industria farmacéutica, para la fijación de precios reducía los incentivos para invertir en I+D.
Katz (2007); Eisenberg (2007)	Industria	Hallaron que la regulación que disminuía la asimetría de información en la industria farmacéutica estimulaba la innovación, pues se incrementaban los retornos esperados.
Aghion, Blundell, Griffith, Howitt & Prantle (2009)	País	Encontraron una relación heterogénea entre regulación e innovación, que dependía del sector y del estado de madurez tecnológica del sector.
Vernon, Golec & Nardinelli (2009)	Industria	Encontraron que una disminución de 10% en el tiempo de los trámites de aprobación de nuevos tratamientos incrementaba el gasto en I+D de las empresas farmacéuticas en Estados Unidos entre 1% y 2%.
Rubim de Pinho Accioli Doria (2010)	Industria	En un estudio para la industria química de la Unión Europea encontró que efecto positivo de la regulación en la propensión a patentar, aunque negativo para las grandes empresas. Además, evidenció una disminución de la actividad

Autor	Alcance	Conclusiones
		innovadora en las áreas tecnológicas altamente reguladas y un aumento en las innovaciones incrementales, algunas de ellas generadas por la entrada de nuevos competidores.
Sapra, Subramanian & Subramanian (2011)	País	Encontraron que las leyes antiadquisiciones fomentaban la innovación en las empresas estadounidenses.
Blind (2012b)	País	Evidenció que los cambios en la regulación generaron tanto efectos positivos como negativos en las solicitudes de patente por trabajador en los países miembros de la OCDE.
Kaiser y otros (2014); Schwartz y otros (2018); Kennedy (2019)	Industria	Concluyeron que las políticas de regulación de precios desincentivan la inversión en I+D y por ende el desarrollo de nuevos medicamentos, porque dado el tiempo excesivo que toma desarrollar un nuevo medicamento, la alta probabilidad de fracaso y la alta incertidumbre sobre el éxito del proyecto las farmacéuticas deben asegurar un margen de ganancia significativo.
González y otros (2016)	Industria	Evidenciaron que la regulación es parte de los determinantes de la innovación, particularmente la regulación de precios puede fungir como incentivo u obstáculo a la innovación.
Bognar y otros (2017)	Industria	Encontraron que los entes reguladores a veces tienen que ser más estrictos para asegurar la calidad y eficiencia del medicamento, siendo más exigentes en los parámetros que se usan para demostrar la superioridad de un nuevo medicamento, y esto puede desincentivar el desarrollo de innovaciones.

Fuente: Elaboración propia a partir de Grabowski & Vernon (1977); Bassanini & Ernst (2002); Koch, Rafiquzzaman & Rao (2004); Swann (2005); Vernon (2005); Vernon, Golec, & Hughen (2006); Katz (2007); Eisenberg (2007); Vernon, Golec & Nardinelli (2009); Golec & Vernon (2010); Sapra, Subramanian & Subramanian (2011), Blind (2012a; 2012b), Kaiser y otros (2014); González y otros (2016); Bognar y otros (2017), Schwartz y otros (2018); Kennedy (2019).

Anexo 2. Conclusiones de algunos estudios sobre el efecto de la regulación social en la innovación

Autor	Alcance	Conclusiones
Atkinson & Garner (1987)	Industria	En su estudio del efecto para la industria autom3vil, encontraron que la regulaci3n haba provocado la disminuci3n de las emisiones en el corto plazo, e incentivado el desarrollo de innovaciones.
Porter (1990)	Pa3s	Argument3 que la regulaci3n social, particularmente la ambiental, no solamente genera innovaciones y competitividad en las empresas, sino que adem3s trae beneficios para la sociedad.
Kemp (1998)	Pa3s	Encontr3 que la regulaci3n ambiental ha generado el surgimiento de nuevas industrias y productos con menor o nulo impacto al medio ambiente,
Goldberg (1998)	Industria	Identific3 que los est3ndares implementados en la industria del autom3vil estimularon el desarrollo de innovaciones en los periodos siguientes.
Norberg-Bohm & Rossi (1998) Newell, Jaffe, & Stavins (1999)	Industria	Evidenciaron que la regulaci3n conllevaba al surgimiento de nuevas tecnolog3as de producci3n que causan menos da3o ambiental, por ejemplo, para la producci3n de energ3a y de papel.
Ollinger & Fernandez-Cornejo (1998)	Industria	Encontraron que el cumplimiento de la regulaci3n en la industria qu3mica represent3 costos para las empresas y conllev3 a una reducci3n en el n3mero de innovaciones introducidas; sin embargo, el efecto podr3a considerarse positivo en t3rminos ambientales por que llev3 al desarrollo de pesticidas menos t3xicos y en t3rminos comerciales porque provoc3 innovaciones en producto
Reaves (2003)	Industria	Encontr3 que la regulaci3n en la industria farmac3utica tuvo un efecto positivo en el desarrollo de soluciones innovadoras para enfermedades hu3rfanas.
Lee, Veloso, Hounshell & Edward (2004) Lee, Veloso & Hounshell (2007)	Industria	Confirmaron el efecto positivo de los est3ndares en la industria del autom3vil, aunque precisaron que las innovaciones solamente se introdujeron en la etapa inmediata al cambio
Pilkington & Dyerson (2006)	Industria	Encontraron que la regulaci3n favorec3a la introducci3n de innovaciones incrementales en autos a base de combustible f3sil (gasolina), pero no estimulaba innovaciones radicales en cuanto a autos el3ctricos.

Autor	Alcance	Conclusiones
Stewart (2010)	País	Encontró que algunas regulaciones demandan grandes cambios tecnológicos que podrían afectar de manera negativa la competitividad de las empresas. Un ejemplo podría ser la regulación para la reducción de gases y disminución de la contaminación de suelos; de acuerdo con el Congreso de Estados Unidos a pesar de propender por beneficios para el medioambiente y la sociedad, sería devastadora para la competitividad de la industria nacional
	País	Evidenció que la regulación social induce a la innovación e incluso contribuye a la mejora de la competitividad en las industrias donde se ejerce la regulación.
Blind (2012a)	País	Encontró que la regulación ambiental había generado costos adicionales de producción y, al menos en el corto plazo, había afectado la capacidad de innovación de las empresas.
	País	Encontró que éstas tienen un doble efecto, en algunos casos prohíben la introducción de innovaciones, por el riesgo que representan, pero también podrían incentivarla en casos donde a través de la regulación se fomenta la aceptación de ciertos productos y servicios.

Fuente: Elaboración propia a partir de Stewart (2010), Blind (2012a).

Anexo 3. Conclusiones sobre el efecto de la regulación institucional en la innovación, según alcance del estudio

Autor	Alcance	Conclusiones
Papadakis, Zollers, & Hurd (1996)	Industria	Encontraron que la regulación no tenía ningún efecto sobre las innovaciones de producto.
Bassanini & Ernst (2002)	País	A partir de un análisis econométrico para 18 países miembros de la OCDE, encontraron una relación negativa entre una alta flexibilidad del mercado laboral y la intensidad de la inversión en I+D, especialmente en áreas intensivas en conocimiento, pues allí se requiere recurso humano altamente capacitado y experimentado.
Koch, Rafiqzaman, & Rao (2004)	País	Encontraron que en algunos casos la regulación sobre propiedad intelectual afecta de manera positiva el desarrollo de innovaciones al proteger las invenciones,

Autor	Alcance	Conclusiones
Blind (2012b)		mientras que en otros casos la desincentiva al apoyar la rápida difusión del conocimiento.
Katz (2007)	Industria	En análisis para la industria farmacéutica encontraron que la regulación que promociona el acceso a información y reduce su asimetría estimula la innovación, porque incrementa los retornos esperados de las innovaciones exitosas.
Eisenberg (2007)		
Bartelsman, Gautier & Wind (2011)	País	Encontraron que la regulación afectaba negativamente la inversión en I+D y por ende el desarrollo de innovaciones.
Blind (2012a)	Industria	Encontró que reglas demasiado estrictas tienen efectos negativos en las innovaciones de producto. Así mismo, evidenció que la regulación sobre protección del empleo puede tener un efecto positivo sobre la motivación de los empleados, aunque podría tener un efecto negativo sobre la innovación, resultado del incremento de los costos laborales.

Fuente: Elaboración propia a partir de Papadakis, Zollers, & Hurd (1996), Bassanini & Ernst (2002), Koch, Rafiquzzaman, & Rao (2004), Katz (2007), Eisenberg (2007), Bartelsman, Gautier & Wind (2011), Blind (2012a; 2012b).

Anexo 4. Etapas y actividades para el desarrollo de medicamentos innovadores

Etapas	Objetivo	Principales actividades
I+D	Obtención de la molécula (principio activo) y su purificación.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Selección de moléculas. Consiste en el desarrollo químico-farmacéutico, es decir, en encontrar una sustancia con potencial actividad terapéutica y sin acción tóxica. Los métodos para selección de moléculas más empleados son: i) exploración aleatoria, ii) alteración de moléculas, y iii) búsquedas dirigidas. 2. Obtención del fármaco. Se compone de investigaciones tanto químicas, como fisicoquímicas, farmacológicas, toxicológicas, bioquímicas y hasta económicas. En promedio se destinan entre 8 y 10 años para la obtención de un nuevo fármaco.

Etapa	Objetivo	Principales actividades
		<p>3. Caracterización fisicoquímica. En la caracterización física se describen cualidades organolépticas, punto de fusión o ebullición, así como comportamientos termodinámicos, de interacción con el ambiente, evaporación, polimorfismo y solubilidad, entre otros. En la caracterización química se describen aspectos como estructura química y comportamiento iónico, y se hace estudio primario de descomposición.</p> <p>4. Caracterización farmacológica. Consiste en verificar la actividad farmacológica del medicamento en animales. Además, se hacen estudios primarios sobre farmacodinamia, toxicidad y valor potencial terapéutico.</p>
Preformulación	Caracterización de las propiedades físicas, químicas y mecánicas que permiten diseñar las formas farmacéuticas que le dan mayor estabilidad, seguridad y eficacia al medicamento	<p>1. Evaluación de la compatibilidad. Consiste en evaluar la compatibilidad de los auxiliares de la formulación (excipientes) con el fármaco, así como con las formas farmacéuticas de los medicamentos (sólidas, líquidas, semisólidas, gaseosas, etc.).</p> <p>2. Evaluación de la estabilidad. Mediante estudios primarios, a través de los tipos y mecanismos de descomposición. Estos estudios son la evidencia científica que demuestran el periodo de vida útil de los fármacos (Cofepris, 2016d).</p> <p>3. Métodos de procesamiento. En esta actividad se determinan los efectos de los métodos de procesamiento sobre las propiedades físicas y químicas del fármaco.</p> <p>4. Estudios de degradación. Se realizan estudios forzados de degradación del medicamento, en diferentes formas de presentación para predecir su estabilidad y determinar efectos en su pureza, potencia y seguridad.</p>
Desarrollo clínico	Desarrollar estudios sobre la sustancia identificada; a partir de los resultados se	<p>1. Evaluación de la toxicidad. Para identificar cuáles son los órganos susceptibles de alteraciones tóxicas, así como de determinar el grado de dosis o exposición al que pueden ocurrir.</p>

Etapa	Objetivo	Principales actividades
	<p>elaboran los primeros lotes pilotos. Los estudios se apoyan en modelos experimentales en animales, y finalizan cuando el medicamento está lo suficientemente estudiado como ser probado en seres humanos.</p>	<p>2. Evaluación farmacocinética. Para caracterizar el medicamento respecto a las vías de administración (absorción y distribución), mecanismos de biotransformación (metabolismo), vías de eliminación (excreción), parámetros farmacocinéticos, dosis y regímenes de dosificación.</p> <p>3. Evaluación farmacodinámica. Para identificar el mecanismo de acción del medicamento, se cuantifica su actividad biológica y se valora la función del fármaco respecto a otros ya conocidos.</p> <p>4. Evaluación de la ecotoxicidad. Su propósito es determinar en qué medida el medicamento impacta el medio ambiente.</p>
<p>Ensayos clínicos</p>	<p>Probar la eficacia y seguridad del medicamento desarrollado.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fase I: Es la administración por primera vez del medicamento de investigación al ser humano sano, sin beneficio diagnóstico o terapéutico, en dosis únicas o múltiples, en grupos pequeños hospitalizados, para establecer parámetros farmacológicos iniciales en el hombre. - Fase II: Es la administración del medicamento de investigación al ser humano enfermo, en dosis únicas o múltiples, en grupos pequeños hospitalizados, para determinar su eficacia inicial y otros parámetros farmacológicos en el organismo enfermo. - Fase III: Es la administración del medicamento de investigación a grupos grandes de pacientes (generalmente externos), para definir su utilidad terapéutica e identificar reacciones adversas, interacciones y factores externos que puedan alterar el efecto farmacológico. - Fase IV: Son estudios que se realizan después de que se concede al medicamento registro y autorización para su venta, y tiene por objeto generar nueva información sobre la seguridad del medicamento durante su empleo generalizado y prolongado.

Etapa	Objetivo	Principales actividades
Formulación y evaluación	Obtener la versión final del medicamento (de acuerdo con la versión probada en los ensayos clínicos)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluación de los estudios de preformulación 2. Selección del sistema de entrega del fármaco, de los auxiliares de formulación y del método de fabricación 3. Estudios de evaluación del escalonamiento del proceso de manufactura 4. Selección y ubicación de controles de proceso 5. Selección de envase, cierre y empaque 6. Desarrollo de estudios finales de estabilidad y de fórmula maestra 7. Caracterización del proceso de manufactura, de la forma de presentación y caracterización del paciente
Registro	Obtención de la autorización para comercializar el medicamento	<p>De acuerdo con la Secretaría de Salud (2005a), en México, para el otorgamiento del registro sanitario la Cofepris requiere que se cumplan las condiciones establecidas respecto a los siguientes aspectos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fabricación de la materia prima, especialmente el principio activo o fármaco 2. Instalaciones donde se fabrica el fármaco y el medicamento 3. Procedimiento de producción 4. Calidad farmacéutica 5. Estabilidad del medicamento 6. Eficacia terapéutica 7. Seguridad, respecto a los beneficios esperados 8. Mantenimiento de las mismas condiciones de calidad farmacéutica, eficacia y seguridad dentro de un tiempo determinado para su comercialización
Manufactura	Desarrollar las actividades de manejo de materias primas,	<ol style="list-style-type: none"> 1. Manejo de los insumos y materias primas¹⁴⁷, para lo cual se debe considerar su adquisición,

¹⁴⁷ De acuerdo con Olaya y otros (2006), los insumos y materias primas que integran la formulación para la elaboración de un medicamento son: i) el ingrediente activo o principio activo, constituido por la sustancia o sustancias cuya acción terapéutica se desea aprovechar; ii) los auxiliares, que sirven para modificar la acción terapéutica del componente activo; iii) los correctores organolépticos, empleados para enmascarar el mal olor o sabor o la apariencia de las preparaciones; iv) el diluyente, cuya función es facilitar la dosificación; y v) los demás excipientes encargados de facilitar el procesamiento de los diferentes elementos constitutivos de la fórmula.

Etapa	Objetivo	Principales actividades
	reacciones químicas y acondicionamiento final de los medicamentos	recepción, almacenamiento, preparación y dosificación. 2. Elaboración de medicamentos de acuerdo con la forma farmacéutica, sean líquidas, sólidas, etc., y dependiendo de ello se requieren diferentes tipos de operaciones ¹⁴⁸ . 3. Acondicionamiento final de los medicamentos, referido a control de calidad, envasado y empaque, marcado y etiquetado, y embalaje y almacenamiento.
Comercialización	Realizar el adecuado manejo de los medicamentos para ser comercializados	Los principales aspectos que considerar son: 1. Distribución 2. Abastecimiento 3. Almacenamiento 4. Canales de venta 5. Publicidad También es importante tener en cuenta el proceso por el cual los medicamentos llegarán al consumidor final (paciente): prescripción y dispensación; así como el proceso de eliminación del medicamento.
Farmacovigilancia	Generar nueva información sobre la seguridad del medicamento durante su uso	De acuerdo con el Consejo de Salubridad General, la farmacovigilancia es el “conjunto de actividades orientadas a la identificación, evaluación, gestión y divulgación oportuna de la información relacionada con los incidentes adversos, problemas de seguridad o efectos adversos que presente un medicamento durante su uso, a fin de tomar medidas eficientes que permitan proteger la salud de una población determinada” (2011a, pág. 2).

Fuente: Elaboración propia a partir de Olaya y otros (2006), Cofepris (2016d), Consejo de Salubridad General (2011a) y Secretaría de Salud de México (2005a).

¹⁴⁸ De acuerdo con Olaya y otros (2006), las principales operaciones unitarias requeridas son: i) físicas de reducción de tamaño, ii) de distribución de tamaño, iii) físicas de unión, iv) físicas de separación, v) de reacción química, y vi) de acondicionamiento.

Anexo 5. Listado de documentos normativos considerados en el análisis

Emisor	Título
Congreso de los Estados Unidos Mexicanos	Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos
Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios	Acuerdo interinstitucional de cooperación que celebran las autoridades sanitarias de la Alianza del Pacífico
Organización Mundial de la Propiedad Intelectual	Convenio de París para la Protección de la Propiedad Industrial
Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos	Decreto de promulgación del Tratado de Libre Comercio de América del Norte
	Decreto Promulgatorio del Protocolo Adicional al Acuerdo Marco de la Alianza del Pacífico de Cartagena de Indias, D.T. y C., República de Colombia, el diez de febrero del dos mil y siete
	Decreto Promulgatorio del Protocolo Concerniente al Arreglo de Madrid Relativo al Tratado Internacional de Marcas, adoptado en Madrid el 27 de junio de 1989, modificado en Madrid el 12 de noviembre de 2007
	Decreto Promulgatorio del Protocolo de Nagoya sobre Acceso a los Recursos Genéticos y la Participación Justa y Equitativa en los Beneficios que se Deriven de su Utilización al Convenio sobre la Diversidad Biológica, adoptado en Nagoya el veintinueve de octubre del dos mil y cinco
Congreso de los Estados Unidos Mexicanos	Ley Aduanera
	Ley de Asistencia Social
	Ley de Ciencia y Tecnología
	Ley de Comercio exterior
	Ley de Inversión Extranjera
	Ley de la Propiedad Industrial
	Ley de los Impuestos Generales de Importación y de Exportación
	Ley de los Institutos Nacionales de Salud
	Ley de Planeación
Ley Federal de Competencia Económica	

Emisor	Título
	Ley Federal de Derechos
	Ley Federal de las Entidades Paraestatales
	Ley Federal de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria
	Ley Federal de Protección al Consumidor
	Ley Federal de Radio y Televisión
	Ley Federal de Telecomunicaciones
	Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública
	Ley Federal para el Control de Precursores Químicos, Productos Químicos Esenciales, elaborar Cápsulas, Tabletas y/o Comprimidos
	Ley Federal sobre Metrología y Normalización
	Ley General de Salud
	Ley General de Transparencia y Acceso a la Información Pública
	Ley General del Sistema Nacional Anticorrupción
	Ley Orgánica de la Procuraduría General de la República
	Ley sobre la aprobación de tratados internacionales en materia económica
	Ley sobre la celebración de tratados
Congreso de los Estados Unidos Mexicanos	Código de Comercio
	Código Federal de Procedimientos Penales
	Código Fiscal de la Federación
	Código Penal Federal
Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios	Reglamento Interior del Comité de Moléculas Nuevas
	Reglamento Interior del Comité de Moléculas Nuevas (Modificación)
	Modificación. Reglamento Interior del Comité de Moléculas Nuevas
Consejo de Salubridad General	Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo Sector Salud
	Reglamento Interior de la Comisión para Definir Tratamientos y Medicamentos Aprobados para el Tratamiento de Enfermedades que Ocasionan Gastos Catastróficos
	Reglamento de Insumos para la Salud

Emisor	Título
Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos	Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
	Reglamento de la Ley de la Propiedad Industrial
	Reglamento de la Ley Federal de Protección al Consumidor
	Reglamento de la Ley Federal para el Control de Precursores Químicos, Productos y Máquinas para elaborar Cápsulas, Tabletas y/o Comprimidos
	Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios
	Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud
	Reglamento de la Ley General de Salud en materia de prestación de servicios de atención médica
	Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Protección Social en Salud
	Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad
	Reglamento Interior de la Secretaría de Salud
	Reglamento Interior del Consejo de Salubridad General
	Reglamento Interno de la Comisión Nacional de Protección Social en Salud
	Reglamento Interno del Consejo Nacional de Protección Social en Salud
Secretaría de Salud de México	Reglamento Interno del Consejo Científico de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
	Modificación a las Reglas de Operación de la Comisión Coordinadora para la Negociación de Medicamentos y Otros Insumos para la Salud
	Reglas Internas de Operación de la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos	Decreto por el que se establece la regulación en materia de Datos Abiertos
	Decreto por el que se reforman y derogan diversas disposiciones del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud
Consejo de Salubridad General	Acuerdo por el que el Consejo de Salubridad General declara la Obligatoriedad de la Atención Integral de Cuidados Paliativos, así como los procesos señalados en la Guía de Cuidados Paliativos

Emisor	Título
	Acuerdo por el que la Secretaría de Salud establece un mecanismo complementario de distribución y entrega de los medicamentos asociados al Catálogo Universal de Servicios de Salud
	Acuerdo por el que se adiciona el diverso que establece medidas de control y vigilancia de ácido fenilacético, sus sales y derivados; metilamina; ácido yodhídrico y fósforo rojo
	Acuerdo por el que se adiciona y modifica la relación de especialidades farmacéuticas para incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos
	Acuerdo por el que se determinan las cantidades o volúmenes de productos químicos de los cuales serán aplicables las disposiciones de la ley
	Acuerdo por el que se establece la Comisión para definir tratamientos y medicamentos para enfermedades que ocasionan gastos catastróficos
	Acuerdo por el que se establecen medidas de control y vigilancia para el uso de ácido fenilacético, sus sales y derivados; metilamina; ácido yodhídrico y fósforo rojo
	Acuerdo por el que se establecen medidas de protección en materia de salud humana y consumo de pseudoefedrina y efedrina
	Acuerdo por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones del Reglamento de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud
	Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos
	Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos y se definen los criterios que deberán aplicárseles
	Edición 2017 del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos
	Primera Actualización de la Edición 2017 del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos
	Segunda Actualización de la Edición 2017 del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos
	Tercera Actualización de la Edición 2017 del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos
Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial	Acuerdo por el que se dan a conocer las disposiciones relativas a la integración, actualización del listado a que se refiere el artículo 47 -bis del Reglamento de la Ley de Propiedad Industrial, así como el formato de consulta sobre [...]
Organización Mundial del Comercio	Acuerdo sobre los aspectos de los derechos de propiedad intelectual relacionados con el comercio

Emisor	Título
Presidencia de los Estados Unidos Mexicanos	Acuerdo por el que se crea la Comisión Coordinadora para la Negociación de Precios de Medicamentos y otros Insumos para la Salud
	Acuerdo por el que se establece la integración y objetivos del Consejo Nacional de Insumos para la Salud
	Acuerdo por el que se establece que las instituciones públicas del Sistema Nacional de Salud utilicen los insumos establecidos en el cuadro básico para el primer nivel de atención, el segundo y tercer nivel, el catálogo de insumo
	Acuerdo por el que se modifica el diverso por el que se crea la Comisión Coordinadora para la Negociación de Precios de Medicamentos y otros Insumos para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 27 de febrero de 2008
Secretaría de Economía de México	Acuerdo que modifica al diverso por el que la Secretaría de Economía emite reglas generales en materia de Comercio Exterior
Secretaría de Economía de México; Secretaría de Salud de México	Acuerdo que establece la clasificación y codificación de los productos químicos esenciales cuya importación o exportación está sujeta a la presentación de un aviso previo ante la Secretaría de Salud
	Acuerdo que establece la clasificación y codificación de mercancías y productos químicos cuya importación, internación o salida está sujeta a regulación sanitaria por parte de la Secretaría de Salud
	Acuerdo que modifica al diverso que establece la clasificación y codificación de mercancías y productos químicos cuya importación, exportación, internación o salida está sujeta a regulación sanitaria por parte de la Secretaría de Salud
	Acuerdo que modifica al diverso que establece la clasificación y codificación de mercancías y productos químicos cuya importación, exportación, internación o salida está sujeta a regulación sanitaria por parte de la Secretaría de Salud
	Acuerdo que modifica el diverso que establece la clasificación y codificación de mercancías y productos químicos esenciales cuya importación o exportación está sujeta a la presentación de un aviso previo ante la Secretaría de Salud
Secretaría de la Función Pública de México	Acuerdo por el que se establece el procedimiento para la recepción y disposición de bienes muebles o beneficios en general, que reciban los servidores públicos de la Administración Federal
Secretaría de Salud de México	Acuerdo por el que se crea el Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica
	Acuerdo por el que se crea la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

Emisor	Título
	Acuerdo por el que se da a conocer el listado de insumos para la salud considerado para efectos de obtención del Registro Sanitario, y de aquellos productos que por sus características propias y uso no se consideran [...]
	Acuerdo por el que se dan a conocer las Reglas generales para la gestión de trámites de comunicación electrónica que aplica la Secretaría de Salud, por conducto de la Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios
	Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites que aplica la Secretaría de Salud, Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios inscritos en el Registro Federal de Servicios de la Comisión Federal de Mejora [...]
	Acuerdo por el que se delegan las facultades que se señalan, en los Órganos Administrativos, mismo se indican de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
	Acuerdo por el que se determina la publicación de las solicitudes de registro sanitario de los registros que otorga la Dirección General de Medicamentos y Tecnologías Farmacéuticas
	Acuerdo por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta de medicamentos que contienen las sustancias activas denominadas oseltamivir y zanamivir como medida de control del brote de influenza
	Acuerdo por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta de antibióticos
	Acuerdo por el que se eliminan los requisitos que se indican para los trámites de solicitud de libre venta de insumos para la salud y de aviso de responsable sanitario de insumos
	Acuerdo por el que se emiten las Disposiciones Generales para la Integración y Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación y se establecen las unidades hospitalarias que de conformidad con los criterios establecidos por la Comisión Nacional de Bioética
	Acuerdo por el que se emiten los Lineamientos para autorizar la distribución o venta de productos biológicos
	Acuerdo por el que se especifican las características de los documentos anexos para la solicitud de permiso sanitario previo de importación de productos y de aviso sanitario de producto

Emisor	Título
	Acuerdo por el que se establece el Comité de Mejora Regulatoria Interna en la Sec
	Acuerdo por el que se establece el Sistema Nacional de Información Básica en Ma
	Acuerdo por el que se establece que las instituciones públicas del sistema nacional comprar medicamentos genéricos intercambiables
	Acuerdo por el que se establecen las disposiciones generales que deberán cumplirse de Salud emita los acuerdos administrativos por los que se reconozca que los requi procedimientos de evaluación y demás requerimientos
	Acuerdo por el que se establecen los comités técnicos para la autorización de terce
	Acuerdo por el que se establecen los lineamientos que deberán observar los particu la prórroga de registro sanitario de medicamentos alopáticos, derivado del Decreto y deroga diversas disposiciones del [...]
	Acuerdo por el que se modifica el diverso por el que se dan a conocer los trámites los formatos (1) que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el [...]
	Acuerdo por el que se modifica el diverso por el que se delegan las facultades que órganos administrativos que en el mismo se indican de la Comisión Federal para la Riesgos Sanitarios
	Acuerdo por el que se modifica el diverso que crea la Comisión Permanente de la Estados Unidos Mexicanos, publicado el 26 de septiembre de 1984
	Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes a los requisitos establecidos en 167, 169 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud y a los procedimientos de realizados por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios pa registro sanitario de los insumos para la salud a que se refieren los artículos 2o., fra incisos b y c y 166, fracciones I, II y III del Reglamento de Insumos para la Salud, artículos 222 y 229 de la Ley General de Salud, los requisitos solicitados, pruebas evaluación realizados a través del programa de Precalificación para Medicamentos Organización Mundial de la Salud

Emisor	Título
	Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en el Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación técnica... Comisión Federal para la Protección contra Riesgo... Estados Unidos
	Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en el Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación técnica... Comisión Federal para la Protección contra Riesgo... Unión Europea
	Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en el Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación técnica... Comisión Federal para la Protección contra Riesgo... Canadá
	Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en el Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación técnica... Comisión Federal para la Protección contra Riesgo... Australia
	Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en el Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación técnica... Comisión Federal para la Protección contra Riesgo... Suiza
	Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 170 y 177 del Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación técnica... por la Comisión Federal para la Protección con... Estados Unidos
	Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 170 y 177 del Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación técnica... por la Comisión Federal para la Protección con Unión Europea
	Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 170 y 177 del Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación técnica... por la Comisión Federal para la Protección con... Canadá
	Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 170 y 177 del Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación técnica... por la Comisión Federal para la Protección con... Australia

Emisor	Título
	Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en 170 y 177 del Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación por la Comisión Federal para la Protección con... Suiza
	Acuerdo por el que se reduce el tiempo de respuesta por parte de la Secretaría de Salud de las solicitudes de permiso de publicidad
	Acuerdo por el que se reforma y adiciona el diverso por el que se emiten las Disposiciones de la Integración y Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación y se establecen las hospitalarias que deben contar con ellos, de conformidad con los criterios establecidos por la Comisión Nacional de Bioética, publicado el 31 de octubre de 2012
	Acuerdo que establece los lineamientos para la adquisición de medicamentos asociados al Seguro Social Universal de Servicios de Salud, así como al Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos de las entidades federativas con recursos transferidos por [...]
	Acuerdo que establece los lineamientos que deberán observarse en los establecimientos que presten servicios de atención médica para regular su relación con los fabricantes y distribuidores de medicamentos y otros insumos para la salud, derivada de
	Reglas generales para la tramitación electrónica de permisos para el uso de recetas electrónicas y código de barras para medicamentos de la fracción I del artículo 226 de la Ley General de Salud
Secretaría de Salud de México	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Vol. 1
Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios	NOM-059-SSA1-2015. Buenas prácticas de Fabricación de Medicamentos
	NOM-072-SSA1-2012. Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios
	NOM-073-SSA1-2015. Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios
	NOM-164-SSA1-2015. Buenas prácticas de fabricación para fármacos
	NOM-177-SSA1-2013. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que no son intercambiables
	NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

Emisor	Título
	NOM-248-SSA1-2011. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de remedios herbolarios
	NOM-249-SSA1-2010. Mezclas estériles: nutricionales y medicamentosas, e instalación y preparación
	NOM-257-SSA1-2014. En materia de medicamentos biotecnológicos
Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación de México	NOM-062-ZOO-1999. Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio
Secretaría de Comunicaciones y Transportes de México	NOM-0021-SCT2009. Listado de las sustancias y materiales peligrosos más usuales, instrucciones y uso de envases y embalajes, recipientes intermedios para graneles (sólidos), envases y embalajes, cisternas portátiles, contenedores [...]
Secretaría de Economía de México	NOM-050-SCFI-2004. Información comercial-Etiquetado general de productos
Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales de México	NOM-002-ECOL-1996. Que establece los límites máximos permisibles de contaminación de aguas residuales a los sistemas de alcantarillado urbano o municipal
	NOM-052-SEMARNAT-2005. Que establece las características, el procedimiento de clasificación y los listados de los residuos peligrosos
	NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002. Protección ambiental-Salud ambiental-Residuos biológico-infecciosos-Clasificación y especificaciones de manejo
Secretaría de Salud de México	NOM-012-SSA3-2012. Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de salud en seres humanos
	NOM-017-SSA2-2012. Para la vigilancia epidemiológica
	NOM-035-SSA3-2012. En materia de información en salud
	NOM-036-SSA2-2012. Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, fármacos (sueros) e inmunoglobulinas en el humano
	NOM-176-SSA1-1998. Requisitos sanitarios que deben cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano

Emisor	Título
	NOM-253-SSA1-2012. Para la disposición de sangre humana y sus componentes c
Secretaría del Trabajo y Previsión Social de México	NOM-005-STPS-1998. Relativa a las condiciones de seguridad e higiene en los ce manejo, transporte y almacenamiento de sustancias químicas peligrosas
Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios	Lineamientos para cumplir las Buenas Prácticas Clínicas en la Investigación para l
	Lineamientos que deberán cumplir los medicamentos biotecnológicos biocomparal
	Lineamientos que establecen los requisitos que deberán cumplir los interesados en los estudios de estabilidad realizados en el extranjero para los medicamentos biotec de importación
	Lineamientos que establecen los requisitos que se deberán cumplir para el reconoc de estabilidad de medicamentos alopáticos de origen sintético y semi-sintético, a e ampliar su periodo de vida útil
	Disposiciones para los estudios de Bioequivalencia
	Guía de estudios de bioequivalencia de medicamentos sólidos orales de liberación
	Guía para establecer la intercambiabilidad de medicamentos que contengan como f Glatiramer
Guía para la evaluación de la intercambiabilidad de medicamentos que contienen f margen terapéutico y dosis crítica	

Fuente: elaboración propia.

Anexo 6. Estadísticas descriptivas complementarias sobre los documentos normativos analizados

Distribución de los documentos según fecha de última modificación o vigencia

Periodo → Tipo de documento ↓	<1986	1986 - 1995	1996 - 2005	2006 - 2015	> 2015
Leyes	0	1	1	11	13
Códigos	0	0	0	0	4
Reglamentos	0	0	4	13	5
Decretos	0	1	0	3	2
Acuerdos	2	1	10	42	10
NOMs	0	0	6	12	4
Lineamientos	0	0	0	5	0
Guías	0	0	0	0	3
Farmacopeas	0	0	0	1	0
Total	2	3	21	87	41

Fuente: Elaboración propia.

Número de documentos normativos según objetivo de la regulación*

Objetivo → Tipo de documento ↓	Económica	Social	Institucional
Leyes	12	12	24
Códigos	2	3	4
Reglamentos	12	17	20
Decretos	4	3	6
Acuerdos	46	20	42
NOMs	12	21	13
Lineamientos	4	3	1
Guías	3	3	0
Farmacopea	2	2	0

Fuente: Elaboración propia.

* En un mismo documento normativo se pueden regular aspectos con diferentes objetivos, por ello la suma del número de documentos de la tabla no coincide con el total de documentos analizados.

Número de aspectos regulados según institución* y etapa del proceso**

Institución → Etapa ↓	Secretaría Salud	Congreso de México	Presidencia de México	Cofepris	Secretaría Economía
I+D	16	16	23	9	
Preformulación	10	2	4	11	
Desarrollo Preclínico	9	2	7	6	
Ensayos clínicos	6	8	12	18	
Formulación y evaluación	3	0	4	9	
Proceso de registro	31	14	17	19	
Manufactura	30	27	20	21	
Comercialización	69	53	47	14	1
Farmacovigilancia	4	5	2	6	

Fuente: Elaboración propia.

*El Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial regula dos aspectos, uno relacionado con la etapa de registro y otro con la etapa de comercialización; la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual regula tres aspectos, uno relacionado con la etapa de I+D, otro con la etapa de registro y otro con la etapa de comercialización; la Organización Mundial del Comercio regula dos aspectos uno relacionado con la etapa de I+D y otro con la etapa de comercialización; la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación regula dos aspectos sobre la etapa de desarrollo preclínico y ensayos clínicos; la Secretaría de Comunicaciones y Transportes regula un aspecto relacionado con la etapa de manufactura; Secretaría de la Función Pública regula un aspecto relacionado con la etapa de comercialización; la Secretaría del Trabajo y Previsión Social regula un aspecto relacionado con la etapa de manufactura.

** En un mismo documento normativo se pueden regular aspectos de diferentes eslabones de la cadena por ello la suma de los aspectos regulados por tipo de institución es superior al número de documentos de los cuales la institución es expedidora.

Número de documentos normativos que regulan aspectos en las diferentes etapas del proceso*

Tipo de documento → Etapa ↓	Leyes	Códigos	Reglamentos	Decretos	Acuerdos	NOMs	Lineamientos
I+D	5	0	10	2	10	4	0
Preformulación	1	0	3	0	2	3	4
Desarrollo Preclínico	1	0	2	0	5	4	2
Ensayos clínicos	3	0	4	0	4	5	2
Formulación y evaluación	0	0	3	1	1	2	0
Proceso de registro	3	0	4	1	28	4	3
Manufactura	5	1	3	2	11	11	1
Comercialización	10	3	11	4	51	9	0
Farmacovigilancia	2	0	1	0	5	1	1

Fuente: Elaboración propia.

* En un mismo documento normativo se pueden regular aspectos de diferentes eslabones de la cadena por ello la suma de los tipos de documento es superior al número de documentos analizados. Anexo 7. Requisitos para la solicitud de los permisos de importación de materias primas y medicamentos destinados a investigación en humanos

Según con el Acuerdo por el que se modifica el diverso por el que se dan a conocer los trámites y servicios que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) (SE/SSA/1/2016, de 17 de febrero de 2016, publicada en el Diario Oficial de la Federación de México, 2016a), los requisitos documentales para la solicitud de los permisos de importación de medicamentos destinados a investigación en humanos son:

- Formato de Autorizaciones, Certificados y Visitas, debidamente requisitado.
- Original y dos copias del comprobante de pago de derechos, en términos de la Ley Federal de Derechos (LFD), emitido por el COFEPRIS.
- Copia de la Licencia Sanitaria o Aviso de Funcionamiento.

- Copia del oficio de aprobación del protocolo de investigación autorizado por la Comisión Federal de
Riesgos Sanitarios y sus enmiendas

Anexo 8. Requisitos para la solicitud de registro sanitario de medicamentos

Según el Acuerdo por el que se modifica el diverso por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como la Secretaría de Salud, a través de la Cofepris (Secretaría de Salud de México, 2016a), los siguientes son los requisitos documentales para el registro sanitario de medicamentos, de acuerdo con el tipo de medicamento.

1. Para Medicamentos Alopáticos, Vacunas y Hemoderivados¹

Requisito	Fabricación Nacional	
	Nueva molécula	Genérico
Conclusiones derivadas de la reunión con el Comité de Moléculas Nuevas	✓	✗
Formato de Autorizaciones, Certificados y Visitas, debidamente requisitado	✓	✓
Original y dos copias del comprobante de pago de derechos, en términos de la Ley Federal de Derechos.	✓	✓
La información técnica y científica que demuestre:		
i) la estabilidad del producto terminado conforme a las Normas Oficiales Mexicanas, correspondientes a las normas del país de origen	✓	✓
ii) la eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica publicada en revistas de prestigio y referencias bibliográficas, en caso de no haber, estudios preclínicos y clínicos que señale la SSA	✓	✗
iii) la información para prescribir en sus versiones amplia y reducida	✓	✓
Pruebas de intercambiabilidad de acuerdo con las normas oficiales mexicanas correspondientes y demás disposiciones aplicables	✗	✓

Requisito	Fabricación Nacional	
	Nueva molécula	Genérico
Documentación que demuestre que es el titular de la patente, de la sustancia o ingrediente activo o que cuenta con la licencia correspondiente, ambas inscritas en el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial	✓	✓
El proyecto de etiqueta para envases primario y/o secundario conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente	✓	✓
Identificación del origen y certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco expedido por la SSA o por la autoridad competente del país de origen. En caso de que el solicitante presente el certificado de la autoridad competente del país de origen, y este provenga de países con los cuales la SSA no tenga celebrados acuerdos de reconocimiento en materia de buenas prácticas de fabricación, la SSA podrá verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación. En dicho supuesto, la autoridad fijará en un plazo no mayor a veinte días hábiles, la fecha en que se realizará la visita de verificación, conforme al procedimiento establecido por la SSA y publicado en el Diario Oficial de la Federación. Si esta visita no se realiza en la fecha prevista por razones imputables a la SSA, se reprogramará como prioritaria (La certificación de las buenas prácticas de fabricación tendrá una vigencia de treinta meses)	✓	✓
Original del certificado de libre venta expedido por la autoridad sanitaria del país de origen	×	×
La información técnica y científica que demuestre la identidad y pureza de sus componentes:		
i) Para las materias primas	✓	✓
- monografía de la materia prima y sus referencias bibliográficas		
- métodos de control, su validación y referencias bibliográficas	✓	✓

Requisito	Fabricación Nacional	
	Nueva molécula	Genérico
- certificados de análisis realizados en el laboratorio, espectros o cromatogramas obtenidos	✓	✓
ii) Del producto terminado:		
- monografía y sus referencias bibliográficas	✓	✓
- métodos de Control, su validación y referencias bibliográficas	✓	✓
- certificados de análisis realizados en el laboratorio, espectros o cromatogramas obtenidos	✓	✓
- copia de las órdenes de producción de los lotes utilizados para las pruebas de estabilidad	✓	✓
iii) De los materiales de envase:		
- descripción y capacidad de los materiales de envase primario y secundario	✓	✓
- prueba de hermeticidad del producto terminado en el envase primario, resultados y referencia bibliográfica	✓	✓
Certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco y del medicamento expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen ³	×	×
Original de la carta de representación autenticada por el procedimiento legal que exista en el país de origen, en español o en otro idioma, con su respectiva traducción al español realizada por perito traductor, cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del Registro Sanitario	×	×

Fuente: Elaboración propia a partir de Secretaría de Salud de México (2016a)

¹ Para los medicamentos alopáticos cuyo ingrediente activo no está registrado en los Estados Unidos Mexicanos, pero se encuentra en la Unión Europea, Suiza, Estados Unidos de América, Canadá o Australia (al Amparo de los Acuerdos de Equivalencia), sanitaria o aviso de funcionamiento del establecimiento en los Estados Unidos Mexicanos, según corresponda para el titular del acuerdo a los artículos 257 y 258 de la Ley.

Para el caso de fabricantes extranjeros se requiere contar con licencia, certificado o documento que acredite que la empresa fabrica medicamentos, expedido por la autoridad competente del país de origen, conforme al artículo 168 del Reglamento; y ii) aviso de establecimiento en los Estados Unidos Mexicanos de acuerdo al artículo 259 de la Ley.

Además, la información técnica del fabricante del medicamento deberá presentarse con traducción al idioma español y firmada por el fabricante o representante legal en México, con la siguiente información y documentación dependiendo de la agencia regulatoria: para la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se debe anexar copia notariada de la autorización de comercialización; para la Agencia Suiza para el Control de Medicamentos (Swissmedic), se debe anexar Copia notariada de la Autorización de Productos Medicinales; para la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) se debe anexar copia notariada de la carta de aprobación de conformidad con el 21 CFR 314.101; para el extranjero, CPP o EIR, copia notariada del documento de establecimiento de medicamentos registrado de conformidad con el 21 CFR 314.101 determinado por FDA; para el Ministerio de Salud de Canadá (Oficina de Productos Terapéuticos (TPD)) se debe anexar aviso de establecimiento de producto farmacéutico y número de la licencia del establecimiento otorgado por Health Canada; y para la Administración de Alimentos y Medicamentos de Australia (Therapeutic Goods Administration -TGA) se debe anexar carta de aprobación para el registro.

³ En caso de que el solicitante presente el certificado de la autoridad competente del país de origen, y este provenga de países con los que México tenga celebrados acuerdos de reconocimiento en materia de buenas prácticas de fabricación, la Secretaría podrá verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación. En dicho supuesto, la autoridad fijará en un plazo no mayor a veinte días hábiles, la fecha en que se realizará la visita de conformidad con el procedimiento establecido por la Secretaría y publicado en el Diario Oficial de la Federación. Si esta visita no se realiza por razones imputables a la Secretaría, se reprogramará como prioritaria. La certificación de las buenas prácticas de fabricación tendrá una validez de 12 meses.

Para los certificados otorgados por las agencias con las que México tiene acuerdos de equivalencia, se deberá entregar Certificado de Equivalencia tanto para el fabricante del fármaco como del medicamento y del acondicionador del envase primario, cuando sea emitido por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration - FDA), o certificado de producto farmacéutico, en caso de ser expedido por el Ministerio de Salud de Canadá – Oficina de Productos Terapéuticos (TPD).

2. Para Medicamentos Biotecnológicos¹

Requisito	Fabricación Nacional		Fab
	Innovador ²	Biocomparable ³	Innova
Formato de Autorizaciones, Certificados y Visitas, debidamente requisitado.	✓	✓	✓
Original y dos copias del comprobante de pago de derechos, en términos de la Ley Federal de Derechos.	✓	✓	✓
Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del biofármaco expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen. En caso de que la Secretaría no tenga celebrados Acuerdos de reconocimiento en materia de buenas prácticas de fabricación, la Secretaría podrá verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación.	✓	✓	✓
Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación expedido por la Secretaría, del (los) fabricante(s) del medicamento biotecnológico y cuando aplique del fabricante del diluyente.	✓	✓	✗
Copia simple de Licencia Sanitaria y del Aviso de Responsable Sanitario del (los) fabricante(s) del medicamento biotecnológico y del solicitante del Registro Sanitario.	✓	✓	✓
Copia simple de la Licencia Sanitaria y del Aviso de Responsable Sanitario del sitio de acondicionamiento, cuando aplique.	✓	✓	✓
Copia simple del Aviso de Funcionamiento y del Aviso de Responsable Sanitario del almacén de depósito y distribución, cuando aplique.	✓	✓	✓
La monografía del biofármaco, composición y fórmula; que debe contener: i) Denominación Común Internacional, fórmula estructural, molecular y cuando aplique la masa molecular relativa.	✓	✓	✓

Requisito	Fabricación Nacional		Fab
	Innovador ²	Biocomparable ³	Innova
ii) Caracterización del biofármaco: presentar datos que permitan determinar la estructura y características fisicoquímicas, inmunológicas y biológicas del biofármaco dependiendo del método utilizado con la evidencia analítica generada (secuenciación de aminoácidos, mapeo de péptidos, estructura de carbohidratos, patrón de oligosacáridos, sitios de glicosilación, patrón electroforético, cromatogramas, patrón de isoformas, perfiles espectroscópicos [UV, IR, NMR, etc.], y otros, dependiendo de las nuevas tecnologías analíticas o modificaciones a las ya existentes).	✓	✓	✓
El origen e historia del banco celular maestro, el gene, la construcción del sistema de expresión vector-hospedero para la proteína de interés y la caracterización relevante del genotipo y fenotipo; que incluya la siguiente información:			
i) Materiales de partida: microorganismos (cepas), lotes semilla, líneas celulares, sistema de Banco Celular Maestro y Banco Celular de Trabajo, caracterización relevante del genotipo y fenotipo, marcadores virales o los que apliquen; anexando la evidencia analítica generada.	✓	✓	✓
- Origen, identificación, caracterización biológica y molecular	✓	✓	✓
- Controles: resumen de la estabilidad genética, agentes adventicios, virus endógenos, número de pases, entre otros	✓	✓	✓
- Para materiales de partida provenientes de fuentes biológicas presentar un resumen sobre seguridad viral	✓	✓	✓
- Certificados analíticos adjuntando la evidencia analítica generada	✓	✓	✓
ii) Identidad del gene, resumen de la construcción del vector-hospedero para la proteína de interés, resumen de la estabilidad de la expresión del gen; anexando la evidencia analítica generada.	✓	✓	✓

Requisito	Fabricación Nacional		Fab
	Innovador ²	Biocomparable ³	Innova
<p>El resumen del proceso de fabricación del biofármaco: cepa o línea celular, fermentación, separación y purificación, así como el diagrama de flujo correspondiente a dicho proceso; conforme a lo siguiente:</p> <p>i) Listado de las materias primas utilizadas en la fabricación del biofármaco: medios de cultivo, suero fetal, soluciones diluyentes, soluciones amortiguadoras, antibióticos, etc.</p> <p>ii) Certificado de los sueros de origen animal</p> <p>iii) Para el caso de los insumos de origen animal presentar el documento en el que se exprese que se cumple con los requisitos sobre la minimización del riesgo de transmisión de los agentes de la encefalopatía espongiforme animal</p> <p>iv) Descripción del proceso, diagrama de flujo que incluya todas las etapas de producción y el resumen del proceso de inactivación, purificación y cuando aplique, conjugación; indicando sus controles de calidad</p>	✓	✓	✓
	✓	✓	✓
	✓	✓	✓
	✓	✓	✓
<p>Los métodos analíticos: físicos, químicos y biológicos para materias primas y biofármacos, así como el reporte de validación de sus resultados, realizados por el fabricante, para los casos en que no sean métodos farmacopéicos</p> <p>i) Para el biofármaco:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Especificaciones y referencias bibliográficas - Protocolo y reporte o informe de la validación de los métodos de análisis no farmacopéicos - Certificado de análisis realizado por el fabricante, adjuntando la evidencia analítica generada - Descripción y especificaciones del sistema contenedor-cierre 	✓	✓	✓
	✓	✓	✓
	✓	✓	✓
	✓	✓	✓

Requisito	Fabricación Nacional		Fab
	Innovador ²	Biocomparable ³	Innova
- Informe del estudio de estabilidad conforme a la Norma Oficial Mexicana y Guías Internacionales	✓	✓	✓
ii) Para los aditivos:			
- Denominación común y descripción, estén o no en el producto final	✓	✓	✓
- Especificaciones y monografía con referencias bibliográficas	✓	✓	✓
- Certificado analítico de cada aditivo emitidos por los fabricantes de los mismos y por el fabricante del medicamento, con espectros o cromatogramas correspondientes	✓	✓	✓
El reporte de la validación del proceso de fabricación, realizado por el fabricante	✓	✓	✓
La monografía del medicamento que incluya la Denominación Común Internacional, forma farmacéutica, especificaciones cualitativas y cuantitativas;			
i) Para el medicamento:	✓	✓	✓
- Justificación de la forma farmacéutica, consideración de uso y formulación indicando la función de sus componentes			
- Especificaciones y certificado de análisis del estándar o materiales de referencia	✓	✓	✓
- Métodos de análisis, en caso de métodos no farmacopéicos se deberá incluir el informe de la validación	✓	✓	✓
- Certificado de análisis realizados por el fabricante, que correspondan a los lotes o número de control empleados en los estudios de estabilidad y de los estudios clínicos, avalados por el solicitante del registro y el fabricante (cuando aplique)	✓	✓	✓

Requisito	Fabricación Nacional		Fab
	Innovador ²	Biocomparable ³	Innova
- Protocolo e informe del estudio de estabilidad conforme a la Norma Oficial Mexicana y Guías Internacionales	✓	✓	✓
- Informe de la validación de la red o cadena de frío	✓	✓	✓
ii) Para el diluyente (cuando aplique)			
- Descripción, denominación común de cada uno de los componentes; así como su función en la formulación	✓	✓	✓
- Certificado de análisis realizado por el fabricante	✓	✓	✓
- Copia simple del Registro Sanitario ante la Secretaría (cuando proceda)	✓	✓	✓
Los procesos de fabricación, formulación, llenado y acondicionamiento, así como sus controles del proceso;			
i) Para el medicamento:			
- Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario	✓	✓	✓
- Resumen y diagrama de flujo del proceso de fabricación indicando los controles durante el proceso y sus resultados	✓	✓	✓
- Protocolo e informe de validación del proceso de fabricación	✓	✓	✓
- Tipo, justificación y controles del o los procesos de esterilización	✓	✓	✓
- Protocolo y reporte de la validación del proceso de esterilización y cuando aplique, llenado aséptico y despirogenización	✓	✓	✓
- Copia de la carátula de la orden de producción o protocolo resumido de fabricación de los lotes sometidos a los estudios de estabilidad, donde se especifique las materias primas empleadas. Los lotes del medicamento deben ser producidos utilizando diferentes lotes del biofármaco; así como de los lotes reportados en el estudio clínico	✓	✓	✓

Requisito	Fabricación Nacional		Fab
	Innovador ²	Biocomparable ³	Innova
- Copia de la carátula de la orden de acondicionamiento, donde se especifique los materiales empleados.	✓	✓	✓
ii) Para el diluyente, cuando aplique:			
- Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario	✓	✓	✓
- Copia de la carátula de la orden de producción y acondicionamiento que contiene el surtido de las materias primas y materiales	✓	✓	✓
- Tipo, justificación y controles del o los procesos de esterilización	✓	✓	✓
- Protocolo e informe de la validación del proceso de esterilización, y cuando aplique, llenado aséptico y despirogenización	✓	✓	✓
Los proyectos de etiqueta y del instructivo correspondiente, así como las especificaciones de los envases primario y secundario, de conformidad con la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones aplicables;			
i) Para el envase primario y secundario del medicamento y cuando aplique de sus componentes, presentar la siguiente información	✓	✓	✓
- Descripción, especificaciones y métodos de análisis			
- Certificados de análisis emitidos por los fabricantes de los mismos y por el fabricante del medicamento, para cada uno de los materiales del sistema contenedor-cierre	✓	✓	✓
- Envase primario: Pruebas biológicas, incluyendo pruebas de atoxicidad si aplican	✓	✓	✓
- Prueba para la evaluación del sistema contenedor-cierre en el envase primario, con resultados y referencias bibliográficas	✓	✓	✓
- Dispositivo médico: descripción, composición, función y cuando aplique el registro ante la Secretaría	✓	✓	✓

Requisito	Fabricación Nacional		Fab
	Innovador ²	Biocomparable ³	Innova
ii) Para el envase primario y secundario del diluyente y sus componentes (si aplica):			
- Descripción, especificaciones y métodos de análisis.	✓	✓	✓
- Certificados de análisis realizado por el fabricante y por el fabricante del diluyente.	✓	✓	✓
- Envase primario: Pruebas biológicas, incluyendo pruebas de atoxicidad si aplican.	✓	✓	✓
- Prueba para la evaluación del sistema contenedor-cierre en el envase primario, con resultados y referencia bibliográfica	✓	✓	✓
Información para prescribir en versión amplia y reducida	✓	✓	✓
Documentación que demuestre que es el titular de la patente, de la sustancia o ingrediente activo o que cuenta con la licencia correspondiente, ambas inscritas en el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial	✓	✓	✓
Programa de farmacovigilancia intensiva, de conformidad con las disposiciones que resulten aplicables	✓	✓	✓
Los estudios preclínicos y clínicos que señale la Secretaría como necesarios para demostrar la seguridad, eficacia y calidad del producto, de acuerdo a lo establecido en la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones jurídicas aplicables, incluyendo el reporte de eventos adversos e inmunogenicidad, caracterizando la respuesta inmune y la evaluación de la correlación entre anticuerpos neutralizantes, de la farmacocinética y farmacodinamia del producto. Los estudios clínicos de los medicamentos biotecnológicos innovadores, deberán realizarse en México cuando el medicamento se fabrique en el territorio nacional, así	✓	×	×

Requisito	Fabricación Nacional		Fab
	Innovador ²	Biocomparable ³	Innova
lo determine la Secretaría, con base en la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos.			
Certificado de Libre Venta o equivalente expedido por la autoridad correspondiente del país de origen	×	×	✓
Carta de representación autenticada por el procedimiento del país de origen, conforme a lo establecido en el artículo 170 del Reglamento de Insumos para la Salud	×	×	✓
Documento que acredite a un representante legal con domicilio en los Estados Unidos Mexicanos	×	×	✓
Los estudios clínicos de los medicamentos biotecnológicos innovadores, deberán realizarse en México cuando la fabricación y los estudios mencionados se hayan realizado en el extranjero y así lo determine la Secretaría, con base en la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos	×	×	✓
Protocolo autorizado por la Secretaría e informe de los estudios de biocomparabilidad, conforme al Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones aplicables ⁴	×	✓	×

Fuente: Elaboración propia a partir de Secretaría de Salud de México (2016a)

¹ Para los Medicamentos Biotecnológicos cuyo Ingrediente Activo no esté registrado en los Estados Unidos Mexicanos, pero sí en su venta en la Unión Europea, Suiza, Estados Unidos de América, Canadá o Australia (al Amparo de los Acuerdos de Equivalencia de Licencia Sanitaria o Aviso de Funcionamiento del establecimiento en los Estados Unidos Mexicanos, según corresponda para el distribuidor, de acuerdo a los artículos 257 y 258 de la Ley. Para el caso de fabricantes extranjeros se requiere contar con licencia que acredite que la empresa cuenta con el permiso para fabricar medicamentos, expedido por la autoridad competente del país de origen; i) aviso de Responsable Sanitario del establecimiento en los Estados Unidos Mexicanos de acuerdo al artículo 168 del Reglamento; ii) aviso de Responsable Sanitario del establecimiento en los Estados Unidos Mexicanos de acuerdo al artículo 168 del Reglamento;

Además, La información técnica del fabricante del medicamento deberá presentarse con traducción al idioma español y firmada por el fabricante o representante legal en México, con la siguiente información y documentación dependiendo de la agencia regulatoria: para la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), así como para la Agencia Suiza para Productos Terapéuticos – Swissmedic, se debe anexar copia notariada de la solicitud de Comercialización; para la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration - FDA) se debe anexar copia notariada de la Aprobación de conformidad con el 21 CFR 314, certificado para Gobierno Extranjero, CPP o EIR, copia notariada del documento de Conformidad de Medicamentos Registrado de conformidad con el 21 CFR 207.35(a) o equivalente determinado por FDA; para el Ministerio de Salud (Ministerio de Productos Terapéuticos (TPD)) se debe anexar aviso de cumplimiento, certificado de producto farmacéutico o EIR, número de la autorización otorgado por Health Canadá; para la Administración de Productos Terapéuticos de Australia (Therapeutic Goods Administration) se debe anexar copia notariada de la carta de aprobación para el registro.

² Todos los medicamentos biotecnológicos innovadores, deberán presentarse para ser evaluados ante el Comité de Moléculas Nuevas por el Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos previamente al sometimiento de la solicitud de Registro Sanitario. Las pruebas clínicas son efectivas para demostrar su seguridad, calidad y eficacia.

³ Los requerimientos específicos de los estudios in vitro, preclínicos y clínicos para la aprobación de cada medicamento biotecnológico serán determinados por la Secretaría considerando, la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Productos Biotecnológicos. Además, los estudios clínicos de los medicamentos biotecnológicos biocomparables, deberán realizarse de acuerdo a lo determine la Secretaría con base en la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Productos Biotecnológicos.

⁴ Para el caso de los estudios de biocomparabilidad en relación con un medicamento biotecnológico de referencia, el mismo deberá ser parte del desarrollo del medicamento biotecnológico biocomparable, para comparar la calidad y los estudios preclínicos y clínicos. Las condiciones de administración del medicamento biotecnológico biocomparable deben ser las mismas que las del medicamento biotecnológico de referencia.

Anexo 9. Información y documentación para la solicitud de registro de medicamentos alopáticos mediante acuerdo de equivalencia

De acuerdo con Secretaría de Salud (2012a; 2012b; 2012c; 2012d; 2012e), la siguiente es la información y documentación necesaria para presentar la solicitud de registro de medicamentos alopáticos mediante acuerdo de equivalencia:

1. Solicitud de registro sanitario
2. Comprobante de pago de derechos
3. Licencia Sanitaria o Aviso de Funcionamiento del establecimiento en México. Para el caso de fabricantes extranjeros se requiere contar con licencia, certificado o documento que acredite que la empresa cuenta con el permiso para fabricar medicamentos, expedido por la autoridad competente del país de origen
4. Aviso de Responsable Sanitario del establecimiento en México
5. Documento que acredite a un representante legal con domicilio en México
6. Documentación que demuestre que es el titular de la patente, de la sustancia o ingrediente activo o que cuenta con la licencia correspondiente, ambas inscritas en el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial
7. Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del fabricante del fármaco, del medicamento, del acondicionador del envase primario y/o secundario (cuando aplique)¹⁴⁹
8. Información técnica que compruebe la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos autorizados por la Autoridad Sanitaria del país con el que se tiene el acuerdo de equivalencia. La información técnica deberá presentarse con traducción al idioma español y firmada por el responsable sanitario o representante legal en México, con la siguiente documentación:

¹⁴⁹ En el caso de medicamentos alopáticos que ya se encuentren en venta en Estados Unidos este certificado puede ser reemplazado por el Certificado para Gobierno Extranjero (CGE) o el Reporte de Inspección de Establecimiento (RIE), según corresponda. El CGE es el documento emitido por la autoridad sanitaria de los Estados Unidos de América para la exportación de medicamentos, productos biológicos y dispositivos médicos que pueden ser legalmente comercializados en los Estados Unidos de América. El RIE es el documento emitido por la FDA posterior a la inspección de establecimientos que determina el cumplimiento del establecimiento con las leyes administradas por la FDA (Secretaría de Salud de México, 2012b). En el caso de medicamentos alopáticos que ya se encuentren en venta en Canadá este certificado puede ser reemplazado por el Certificado de Producto Farmacéutico.

- a. Dossier
- b. Carta de Aprobación para el Registro¹⁵⁰
- c. A criterio del solicitante y de forma facultativa se podrá incluir el pre-
dictamen por tercero autorizado
- d. Certificado para Gobierno Extranjero, Certificado de Producto Farmacéutico
o Reporte de Inspección de Establecimiento¹⁵¹
- e. Copia notariada del documento de Establecimiento de Medicamentos
Registrado o equivalente determinado por FDA¹⁵²
- f. Aviso de cumplimiento¹⁵³
- g. Número de la Licencia del Establecimiento otorgado por Health Canada¹⁵⁴

Anexo 10. Información y documentación para la solicitud de registro de medicamentos biológicos y biotecnológicos mediante acuerdo de equivalencia

De acuerdo con Secretaría de Salud (2012g; 2012h; 2012i; 2012j; 2012k), la siguiente es la información y documentación necesaria para presentar la solicitud de registro de medicamentos biológicos y biotecnológicos mediante acuerdo de equivalencia:

I. Para productos biológicos:

1. Solicitud de registro sanitario
2. Comprobante de pago de derechos
3. Información técnica y científica que demuestre la identidad y pureza de sus
componentes de acuerdo con lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos
Mexicanos y sus suplementos; la estabilidad del producto terminado conforme a las

¹⁵⁰ En el caso de medicamentos alopáticos que ya se encuentren en venta en Estados Unidos se debe entregar una copia notariada de la carta de aprobación de la FDA. En el caso de medicamentos alopáticos que ya se encuentran a la venta en Suiza se debe entregar Copia notariada de la Autorización de Productos Medicinales. En el caso de medicamentos alopáticos que ya se encuentran a la venta en la Comunidad Europa se debe entregar Copia notariada de la Autorización de Comercialización. En el caso de medicamentos alopáticos que ya se encuentran a la venta en Canadá se debe entregar Certificado de Producto Farmacéutico.

¹⁵¹ Solo aplica para medicamentos alopáticos que ya se encuentren en venta en Estados Unidos.

¹⁵² Solo aplica para medicamentos alopáticos que ya se encuentren en venta en Estados Unidos.

¹⁵³ Solo aplica para medicamentos alopáticos que ya se encuentren en venta en Canadá.

¹⁵⁴ Solo aplica para medicamentos alopáticos que ya se encuentren en venta en Canadá.

Normas correspondientes, y la eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica que corresponda.

4. Información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida
5. Proyectos de etiqueta y del instructivo correspondiente, así como las especificaciones de los envases primario y secundario
6. Certificado de buenas prácticas de fabricación del (los) fármaco(s) y del medicamento expedido por la Secretaría o por la autoridad de origen y cuando aplique el del fabricante del diluyente, expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen. En caso de que la Secretaría no tenga celebrados acuerdos de reconocimiento en materia de buenas prácticas de fabricación, la Secretaría podrá verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación
7. En caso de existir una patente, la documentación que demuestre que es el titular de la patente de la sustancia o ingrediente activo o que cuenta con la licencia correspondiente, ambas inscritas en el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.

II. Para medicamentos biotecnológicos innovadores

1. Solicitud de registro sanitario
2. Comprobante de pago de derechos
3. Nota informativa: Con las opiniones generadas de la evaluación del Comité de Moléculas Nuevas, previamente al sometimiento de la solicitud de registro sanitario, para determinar si los estudios analíticos, preclínicos y clínicos son adecuados y suficientes para demostrar su seguridad, calidad y eficacia
4. Monografía del biofármaco, composición y fórmula
5. Documento sobre el origen e historia del banco celular maestro, el gene, la construcción del sistema de expresión vector-hospedero para la proteína de interés y la caracterización relevante del genotipo y fenotipo
6. Resumen del proceso de fabricación del biofármaco: cepa o línea celular, fermentación, separación y purificación, así como el diagrama de flujo correspondiente a dicho proceso

7. Métodos analíticos: físicos, químicos y biológicos para materias primas y biofármacos, así como el reporte de validación de sus resultados, realizados por el fabricante, para los casos en que no sean métodos farmacopéicos
8. Reporte de la validación del proceso de fabricación, realizado por el fabricante
9. Monografía del medicamento que incluya la Denominación Común Internacional, forma farmacéutica, especificaciones cualitativas y cuantitativas
10. Procesos de fabricación, formulación, llenado y acondicionamiento, así como sus controles del proceso
11. Certificado de buenas prácticas de fabricación del (los) fabricante(s) del biofármaco y del fabricante del medicamento y cuando aplique el del fabricante del diluyente, expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen. En caso de que la Secretaría no tenga celebrado acuerdos de reconocimiento en materia de buenas prácticas de fabricación, la Secretaría verificará el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación
12. Estudios de estabilidad. Presentar protocolo y reporte de estudio de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005
13. Protocolo e informe de la validación de la red o cadena de frío
14. Programa de farmacovigilancia intensiva, de conformidad con las disposiciones que resulten aplicables
15. Información para prescribir en versión amplia y reducida
16. En caso de existir una patente, la documentación que demuestre que es el titular de la patente, de la sustancia o ingrediente activo o que cuenta con la licencia correspondiente, amabas inscritas en el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial
17. Estudios preclínicos y clínicos¹⁵⁵ que señale la Secretaría como necesarios para demostrar la seguridad, eficacia y calidad del producto, incluyendo el reporte de eventos adversos e inmunogenicidad, caracterizando la respuesta inmune y la

¹⁵⁵ Los estudios clínicos deberán realizarse en México cuando así lo determine la Secretaría, con base en la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos (Secretaría de Salud de México, 2012l).

evaluación de la correlación entre anticuerpos neutralizantes de la farmacocinética y farmacodinamia del producto

III. Para productos biológicos y medicamentos biotecnológicos deberá presentar la información técnica que compruebe la calidad, seguridad y eficacia; deberá presentarse con traducción al idioma español y firmada por el responsable sanitario o representante legal en México; con la siguiente información y documentación:

- a. Dossier
- b. Copia notaria de la carta de aprobación para el Registro¹⁵⁶
- c. Certificado para Gobierno Extranjero, Certificado de Producto Farmacéutico o Reporte de Inspección de Establecimiento¹⁵⁷
- d. Copia notariada del documento de Establecimiento de Medicamentos Registrado o equivalente determinado por FDA¹⁵⁸
- e. Número de la Licencia del Establecimiento otorgado por Health Canada¹⁵⁹
- f. Aviso de cumplimiento¹⁶⁰

Anexo 11. Proyectos financiados por el Programa de Estímulos a la Innovación del Conacyt, 2009-2018

Número proyecto	Título del proyecto
111398	Desarrollo de productos bioterapéuticos a base de péptidos
112922	Escalamiento de la expresión de necrotoxinas recombinantes para su uso como inmunógenos.
113273	Sistema integral para la detección y tratamiento oportuno de pacientes con la enfermedad de chagas.

¹⁵⁶ En el caso de medicamentos biológicos y biotecnológicos que ya se encuentran a la venta en la Comunidad Europea y en Suiza se debe entregar Copia notariada de la Autorización de Comercialización. En el caso de medicamentos biológicos y biotecnológicos que ya se encuentran a la venta en Canadá se debe entregar Certificado de Producto Farmacéutico.

¹⁵⁷ Solo aplica para medicamentos biológicos y biotecnológicos que ya se encuentren en venta en Estados Unidos.

¹⁵⁸ Solo aplica para medicamentos biológicos y biotecnológicos que ya se encuentren en venta en Estados Unidos.

¹⁵⁹ Solo aplica para medicamentos biológicos y biotecnológicos que ya se encuentren en venta en Canadá.

¹⁶⁰ Solo aplica para medicamentos biológicos y biotecnológicos que ya se encuentren en venta en Canadá.

Número proyecto	Título del proyecto
113306	Desarrollo de medicamentos innovadores de administración oral para un tratamiento de mayor eficacia y control del dolor con menores efectos adversos
113614	Desarrollo de nuevas alternativas para el tratamiento, prevención y diagnóstico de enfermedades relacionadas con las etapas de la vida reproductiva de la mujer.
155897	Generación de plataforma para el desarrollo de sistemas nanoespecializados para el control y tratamiento del dolor
178169	Desarrollo de plataforma tecnológica conteniendo una biguanida en combinación con diversos fármacos para el tratamiento de enfermedades crónico degenerativas
178170	Desarrollo de medicamentos innovadores de mayor eficacia y control con menores efectos adversos para el tratamiento y prevención de la diabetes tipo 2
182913	Desarrollo y transferencia de la tecnología de producción de las toxinas recombinantes de diferentes especies de alacrán
197493	Caracterización del mecanismo de acción y evaluación clínica de una nueva molécula para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones
198524	Desarrollo, transferencia y caracterización de la tecnología de producción de las toxinas recombinantes de diferentes especies de alacrán
198756	Desarrollo de plataforma tecnológica conteniendo una biguanida en combinación con diversos fármacos para el tratamiento de enfermedades crónico degenerativas
198762	Desarrollo de nanosistemas biotecnológicos a base de péptidos para la intoxicación por veneno de alacrán
198833	Desarrollo de nanopartículas a base de vitaminas y minerales como coadyuvantes en el tratamiento del síndrome metabólico
213786	Detección y caracterización rápida de agentes patógenos por pirosecuenciación con utilidad clínica en recién nacidos
214548	Desarrollo de plataforma tecnológica conteniendo una biguanida en combinación con diversos fármacos para el tratamiento de enfermedades crónico degenerativas
217872	Validación de la eficacia de fructanos ramificados de agave en el control del metabolismo lipídico usando un sistema ex vivo.
220833	Desarrollo de medicamentos especializados para el control y tratamiento del síndrome metabólico
221379	Desarrollo de medicamentos nanotecnológicos para el tratamiento de enfermedades crónicas
231016	Desarrollo de medicamentos nano-biotecnológicos para el tratamiento del alacranismo
231512	Desarrollo de medicamentos especializados para el control y tratamiento del síndrome metabólico
231577	Desarrollo de plataformas de identificación de T. Cruzi como auxiliares en el diagnóstico de la enfermedad de chagas

Número proyecto	Título del proyecto
232129	Desarrollo de medicamentos nanotecnológicos para el tratamiento de enfermedades crónicas
242231	Farmacocinética oftálmica de un VNAR ANTI-VEGF
241395	Desarrollo de medicamentos nanotecnológicos para el tratamiento de enfermedades crónicas
111727	Desarrollo de anticuerpos terapéuticos contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) para cáncer y degeneración macular asociada a la edad
113920	Desarrollo de nuevas alternativas de diagnóstico de tuberculosis pulmonar por la identificación cualitativa y cuantitativa de mycobacterium tuberculosis, así como la evaluación de seguridad y eficacia del tratamiento dotbal en pacientes inmunosuprimido
136291	Escalamiento de la expresión de necrotoxinas recombinantes para su uso como inmunógenos.
136454	Desarrollo de anticuerpos terapéuticos contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) para cáncer y degeneración macular asociada a la edad
136794	Desarrollo de medicamentos innovadores de mayor eficacia y control con menores efectos adversos para el tratamiento y prevención de la diabetes tipo 2
137300	Desarrollo y evaluación de nuevas alternativas de diagnóstico oportuno de tuberculosis pulmonar mediante la identificación cualitativa y cuantitativa de mycobacterium tuberculosis, así como la evaluación de seguridad y eficacia del tratamiento dotbal
137520	Sistema integral para la detección oportuna de pacientes con la enfermedad de chagas.
137728	Desarrollo de productos bioterapéuticos a base de péptidos
141302	Desarrollo de medicamentos innovadores de administración oral para un tratamiento de mayor eficacia y control del dolor con menores efectos adversos
152952	Desarrollo de medicamentos innovadores de mayor eficacia y control con menores efectos adversos para el tratamiento y prevención de la diabetes tipo 2
153989	Desarrollo de productos bioterapéuticos a base de péptidos
155791	Desarrollo de un sistema de tamizaje serológico empleando antígenos e4 y e7 de hpv16 para detección temprana de lesiones nic i-ii
178174	Generación de plataforma para el desarrollo de sistemas nanoespecializados para el control y tratamiento del dolor
197891	Desarrollo de productos bioterapéuticos a base de péptidos
198757	Generación de plataforma para el desarrollo de sistemas nanoespecializados para el control y tratamiento del dolor
198761	Desarrollo de medicamentos de liberación modificada para mejorar la administración de fármacos a través de liposomas y matrices poliméricas
213259	Desarrollo de productos bioterapéuticos a base de péptidos

Número proyecto	Título del proyecto
214554	Desarrollo de medicamentos de liberación modificada para mejorar la administración de fármacos a través de liposomas y matrices poliméricas
214555	Desarrollo de nanosistemas biotecnológicos a base de péptidos para la intoxicación por veneno de alacrán
220525	Validación del DMMET, molécula innovadora, como modulador de una nueva diana terapéutica para el tratamiento de la diabetes tipo 2
220804	Desarrollo de medicamentos nano-biotecnológicos para el tratamiento del alacranismo
221110	Desarrollo de medicamentos innovadores para mejorar la administración de fármacos
221111	Nueva plataforma biotecnológica para el desarrollo de péptidos terapéuticos
231635	Validación del DMMET, molécula innovadora, como modulador de una nueva diana terapéutica para el tratamiento de la diabetes tipo 2

Fuente: Conacyt (2019).