

2 Ej. No 116



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

**INTINERARIO PARA INTRODUCIR UN
NUEVO MEDICAMENTO AL MERCADO**

TRABAJO MONOGRAFICO

**Que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P r e s e n t a

CARLOS VAZQUEZ RIVAS



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

- I.- OBJETIVO
- II.- INTRODUCCION
- III.- SUGERENCIAS PARA IMPLANTAR O MEJORAR UN SISTEMA PARA EL DISEÑO DE UN MEDICAMENTO.
- IV.- ESTUDIO DE FACTIBILIDAD
- V.- RUTA CRITICA
- VI.- TECNICA DE FABRICACION
- VII.- COSTO TOTAL
- VIII.- REQUERIMIENTOS SANITARIOS
- IX.- RESUMEN
- X.- RECOMENDACIONES
- XI.- BIBLIOGRAFIA

O B J E T I V O

El pretender introducir un medicamento a la Industria Farmacéutica, requiere de librar muchos obstáculos, no sólo técnicos sino también administrativos y legales, pero estos se hacen más difíciles cuando se carece de la información necesaria para realizar el trabajo.

En el inicio del Ejercicio Profesional es necesario adquirir experiencia en el tiempo más corto posible, por ser éste en la época actual importante e indispensable y la falta de información impide el mejor desarrollo del futuro profesional.

Existen dos formas de adquirir estos conocimientos; a través de la experiencia, que requiere de tiempo y a través de la información.

Un gran porcentaje de los alumnos egresados de la Facultad no trabajan hasta terminar la carrera, por lo cual inician su Ejercicio Profesional sin experiencia.

Este trabajo tiene como objetivo principal, presentar una guía para poder tener los elementos mínimos necesarios para poder seguir la introducción de un medicamento al mercado. No se pretende dar una fórmula que resuelva cualquier problema y que ésta se deba cumplir para realizar este trabajo, sino que los profesionistas de esta área puedan valerse de éste; el esfuerzo y tiempo se reduzcan, observando un enfoque general de esta actividad.

Por supuesto las soluciones a problemas específicos serán dadas por cada uno de nosotros. En el futuro las mo-

dificaciones que se presenten a los requerimientos legales y administrativos deberán ser canalizadas para obtener los mejores resultados.

I N T R O D U C C I O N

Parece ser que el estudio científico de la acción - de los fármacos fué una consecuencia de los descubrimientos del gran fisiólogo Harvey.

Esta ciencia se originó independientemente en Inglaterra y en Suiza. Un famoso arquitecto londinense, Christopher Wren, sugirió la posibilidad de estudiar la acción de los medicamentos inyectándolos en las venas de los animales.

Robert Boyle, precursor de la física y la química - fue probablemente el primer hombre que llevo a cabo experimentos bien dirigidos para descubrir la acción de los medicamentos.

Johann Jacob Wepfer (1620 - 1695), estudió en Suiza, los efectos de las drogas y de los venenos en los animales. Su propósito era comprender la acción de las drogas y determinar su toxicidad y su posible utilidad clínica.

Su famoso libro Historia y Toxicidad de la Cicuta, publicada en 1679, es la primera obra ordenada y crítica sobre experimentación farmacológica.

Las obras de Boyle y Wepfer y sus discípulos y amigos no produjeron una impresión duradera en la clase médica de su tiempo, les faltaban dos importantes puntos de apoyo para avanzar rápidamente por el camino del conocimiento de la acción de los fármacos. No poseían los medios de la clínica moderna ni la afinada técnica de la fisiología actual que les permitiese determinar el punto exacto y el mecanismo de acción de los medicamentos en las estructuras más de-

licadas del cuerpo.

Afortunadamente, durante la primera mitad del siglo XIX, la Química y la Fisiología realizaron grandes progresos que dieron origen a la moderna Farmacología. En los primeros veinte años del siglo pasado aparecieron los métodos fisiológicos de importancia vital para estudiar la acción de los medicamentos.

Francois Magendie (1783-1855) se convirtió en el fundador de la Fisiología moderna y de la actual Farmacología. Investigó varias drogas puras por medio de nuevas técnicas fisiológicas. Wepfer descubrió que la nuez vómica es un tóxico convulsionante.

El discípulo de Magendie, Claude Bernard (1813-1878) uno de los más grandes fisiólogos de todos los tiempos, continuó hábilmente las investigaciones farmacológicas de su maestro; quizás sea su mayor contribución a la farmacología la explicación de la parálisis muscular que produce la inyección del Curare, veneno usado por algunos pueblos primitivos para envenenar sus flechas.

Otro notable discípulo de Magendie, el norteamericano James Bloke (1814-1893), acometió el estudio sistemático de la relación existente entre la composición química de los medicamentos y su acción fisiológica, es decir, identificó ciertos grupos químicos que se hayan en diversos fármacos y que son los responsables de ciertos efectos específicos en el cuerpo.

A los alemanes corresponde la prioridad de haber establecido la ciencia de los medicamentos como disciplina in

dependiente, ellos fueron los primeros en crear laboratorios y cátedras universitarias de Farmacología.

Las tendencias de la Farmacología actual se dirigen a investigar las relaciones entre la estructura química de los medicamentos y sus actividades fisiológicas.

Antes del siglo XIX los únicos medicamentos empleados para el tratamiento de las enfermedades eran compuestos inorgánicos y productos vegetales en su estado natural; el advenimiento de la química científica trajo consigo multitud de medicamentos nuevos, algunos fueron obtenidos del aislamiento de los principios puros de extractos de plantas; otros de la síntesis de compuestos orgánicos.

El descubrimiento de un cuerpo inorgánico por aislamiento o por síntesis no coincidió siempre con su primer uso terapéutico. Parece ser que el primero en preparar el éter fue el alemán Valerius Cordus (1540), profesor de Wittenberg; pero las propiedades anestésicas del éter no fueron descubiertas y estudiadas hasta mediados del siglo pasado.

El número de productos farmacéuticos aumenta constantemente, los químicos sintetizan nuevos compuestos a velocidad de vértigo; en la fecha actual, más de doscientos cincuenta mil compuestos orgánicos esperan su análisis farmacológico, toda sustancia química es un medicamento en potencia. Por esto los fármacos pertenecen a todos los tipos de grupos de compuestos químicos. Aparte los compuestos inorgánicos, por esto es posible establecer cuales son los grupos más importantes farmacológicamente. Evidentemente, la clasificación de medicamentos de origen mineral, vegetal

y animal es demasiado simple, pues una sustancia de origen vegetal animal, como la adrenalina y otra de origen vegetal como la efedrina pueden tener una estructura química y una acción semejante. Una clasificación puramente química tiene cierto valor porque frecuentemente existe una relación bien definida entre la estructura química y la acción fisiológica del medicamento. Pero esto no es válido para todos los grupos químicos. Por ejemplo las acciones del sodio y el potasio son muy distintas, como lo son la de los Bromuros, Cloruros y Yoduros. El sistema fisiológico, que clasifica los medicamentos de acuerdo con su acción sobre el sistema nervioso, los ojos, el corazón, los riñones, el aparato digestivo, etc., tampoco satisface, pues muchos fármacos producen los mismos efectos por mecanismos totalmente distintos.

Así, el corazón puede ser influido por mediación de los centros nerviosos de los nervios periféricos o de las fibras musculares. Además muchos medicamentos tienen acciones igualmente importantes sobre órganos y tejidos muy diferentes. La atropina por ejemplo, se puede usar para dilatar la pupila, para relajar el intestino o los bronquios contraídos, para inhibir la secreción de saliva o de sudor o para acelerar las contracciones del corazón.

La clasificación terapéutica de los medicamentos tropieza esencialmente con las mismas dificultades de la fisiología, porque sustancias muy distintas pueden producir resultados terapéuticos idénticos.

La clasificación más satisfactoria es la que agrupa a todos los agentes que tienen acciones farmacológicas semejantes, dando a cada grupo el nombre de su miembro más

conocido o más estudiado.

El progreso de la química terapéutica depende por lo menos de cuatro factores: 1) La aptitud de la química y químicos para sintetizar nuevas sustancias de mayor potencia terapéutica.

2.- El perfeccionamiento de los métodos de experimentación en animales para reproducir las enfermedades humanas en animales de Laboratorio, en los que se pueda ensayar la utilidad e inocuidad de los medicamentos nuevos.

3.- La capacidad de los médicos para valorar los datos acumulados por la investigación empírica y reducir con ello los peligros que implica el ensayo clínico prematuro de dichos fármacos.

4.- La capacidad de la Industria Farmacéutica a producir las cantidades necesarias de cada medicamento con la plena seguridad que es el mejor.

SUGERENCIAS PARA IMPLANTAR O MEJORAR UN SISTEMA
PARA EL DISEÑO DE UN MEDICAMENTO.

De acuerdo al cuadro No. 1 se tratará una explicación detallada de cada uno de los puntos que se sugieren - para implantar un sistema en el diseño de un medicamento.

INVESTIGACION QUIMICA:

Esta será la fase inicial del estudio, donde será probada la sustancia química que posee alguna acción fisiológica, aunque teóricamente debe tenerla para poder ser seleccionada de la gran cantidad de sustancias que se sintetizan o descubren.

FASE BIOLOGICA:

De los resultados obtenidos en la investigación de animales de laboratorio depende esta fase, si la acción terapéutica es positiva debe continuarse con el estudio. Si los resultados son negativos, tóxicos, la sustancia se debe desechar.

Una vez que se define el mecanismo de acción de la droga en una respuesta biológica, se puede usar ésta. Para medir la presencia y la potencia de la sustancia se debe realizar estos estudios.

Todas las drogas tienen propiedades tóxicas, pero es la toxicidad selectiva de ciertas sustancias químicas y biológicas, lo que puede hacerlas agentes terapéuticos útiles.

Las pruebas farmacológicas biológicas deben guiar:

a) Al investigador, y b) Al médico en el uso seguro y racional de esas sustancias.

Para continuar el estudio es necesario realizar - las pruebas farmacológicas clínicas FASE I, FASE II Y FASE III que a continuación serán detalladas.

No todos los animales del laboratorio reaccionan - igual a los fármacos, algunos fármacos son específicos - por su efecto para algunos grupos de animales.

Las investigaciones realizadas durante muchos años han detectado diferencias genéticas aún dentro de la misma especie por tanto es importante planear adecuadamente el - experimento.

En una especie específica se debe alcanzar la uniformidad genética y esto se logra comparando los tres sistemas de apareamiento recomendados.

CRUZA AL AZAR:

Si la población es suficientemente grande y se realiza una verdadera al azar es probable que estén bien distribuidos los genes del grupo.

CRUZA INTERNA:

Es el apareamiento de los miembros de una misma camada. Debe tenerse cuidado para evitar el desarrollo de -

varios árboles familiares, dentro de los cuales aparezcan - mutaciones.

CRUZA ENTRE CONSANGUINEOS:

Limita las características genéticas de la colonia principiando con un par de animales y apareando primos gradual y sistemáticamente.

Los criaderos de animales tienen claro estos métodos y proporcionan animales en partidas que permiten distinguir las camadas y colonias con marcas en las orejas.

En la actualidad existen firmas que se dedican a la venta de animales con las características generales para realizar los estudios requeridos.

Se debe continuar con las pruebas de toxicidad aguda que es la determinación de los efectos producidos por la sustancia cuando se administra en una dosis única a cada animal, probando un amplio rango de dosis en varios grupos de animales.

La toxicidad aguda deberá compararse con la de otros compuestos en términos de la Dosis Letal Media DL_{50} que es la dosis que mata a la mitad de una población limitada de la misma especie y cepa.

Otros de los parámetros necesarios para el estudio es la Dosis Efectiva Media DE_{50} es la dosis en mg/kg que produce un efecto deseado en la mitad de la población. Con estos datos se debe conocer el Índice Terapéutico IT, que mide la seguridad relativa del compuesto.

$$IT = DL_{50} / DE_{50}$$

Mientras mayor sea este índice, mayor seguridad - tendrá el compuesto. Para que este dato sea efectivo se - deberá realizar usando datos de la misma cepa. Tal índice sirve como estimación de la seguridad de la sustancia ésta se administra en el hombre.

Se deben emplear varias especies de animales para determinar DL_{50} .

Si el resultado es adecuado y la DL_{50} es semejante en magnitud en todas las especies, se puede suponer con - precaución que existe DL_{50} semejante para el hombre.

TOXICIDAD SUBAGUDA O CRONICA:

En la práctica común se realiza catorce a veintiun días durante los cuales se expone al animal a una dosis es pecífica a intervalos regulares.

Con esto se logra determinar, la dosis tóxica m^ínima y la dosis tolerada máxima, y la sensibilidad de espe - cie mediante signos clínicos.

Al terminar las pruebas se sacrifican los animales y se observan los cambios patológicos orgánicos.

Se debe realizar evaluación tóxica, efectos adver - sos; efectos indeseables o colaterales, cambios patológi - cos. Para lograr este propósito deben realizarse estudios en los siguientes sistemas; nerviosos central, autónomo, -

cardiovascular respiratorio, gastrointestinal, renal, reproductor, endocrino y sentidos especiales.

El problema básico en los estudios iniciales en seres humanos es determinar la dosis inicial que se deberá administrar a partir de los datos obtenidos en animales.

Se debe ser conservador en la primera dosis administrada en humanos; debe iniciar de la mínima y aumentar gradualmente hasta encontrar la respuesta deseada, los estudios realizados hasta éste punto son considerados como FASE I.

INVESTIGACION CLINICA - CONTROLADA:

Para continuar con la siguiente Fase se debe determinar la velocidad de absorción de la sustancia por varias vías de administración al igual que los niveles sanguíneos y las vías de eliminación y así establecer un programa de dosificación adecuado, basado en dosis curva-respuesta y duración de acción.

Los tipos de control dependen del padecimiento que se va a investigar.

También deben evaluarse datos subjetivos sobre los efectos en órganos y aparatos del paciente.

VALORACION:

Para evitar factores de prejuicio se deben recurrir a técnicas estadísticas como son las pruebas ciegas.

En estas pruebas sólo el experimentador y el médico saben lo que se le está administrando al paciente.

Es importante continuar con estas pruebas que darán una evaluación más completa acerca de los resultados y la siguiente prueba es el doble ciego, donde ni el experimentador ni el paciente saben que sustancia es administrada. Todo es puesto en clave, desde el material hasta la sustancia y se incluye el "placebo" que es inerte, además una sustancia semejante conocida como control conocido.

Otro parámetro que se debe establecer durante esta FASE II es el índice terapéutico o margen de seguridad de la sustancia.

Cuando surjan dudas debe repetirse y evaluarse el experimento.

Estos estudios deben ser considerados como fin de la FASE II.

LA FASE III se inicia cuando se ha demostrado con los resultados de los experimentadores, que el margen de seguridad de la sustancia es bastante amplio, y es demostrada por su actividad clínica, además de que se inicia la evaluación por investigadores clínicos independientes, que estudian la seguridad de la sustancia, su efectividad, su dosificación óptima, en un gran número de pacientes, donde concluye esta FASE III.

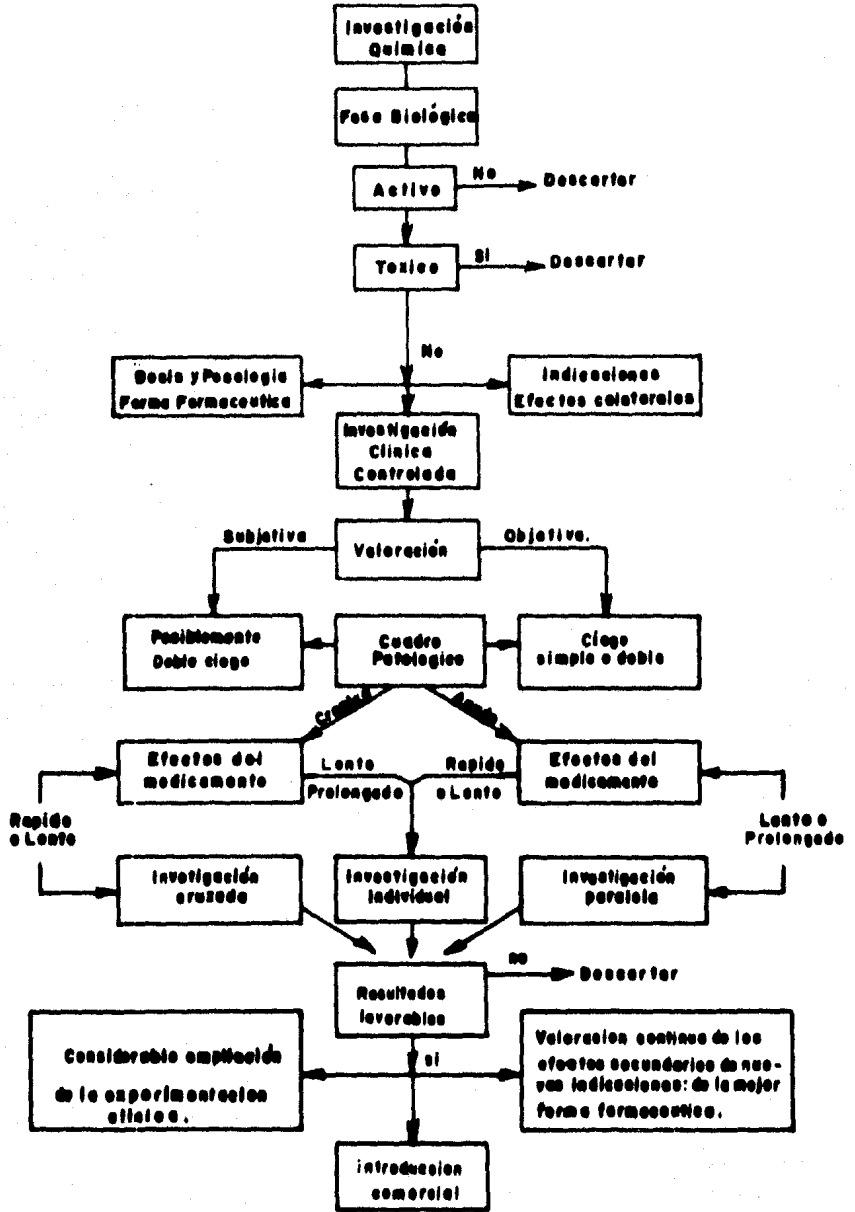
RESULTADOS FAVORABLES:

Todos los resultados clínicos deben ser favorables

y reproducidos a satisfacción para poder continuar con la -
siguiente Fase, que es el inicio de la introducción comer -
cial.

En el Cuadro No, 1 se esquematiza el sistema pro -
puesto para diseñar un medicamento. Por supuesto pueden -
existir variaciones dependiendo de la capacidad de cada la -
boratorio o compañía para realizar todos estos estudios.

**SUGERENCIAS PARA PLANTAR O MEJORAR SISTEMA PARA EL
DISEÑO DE UN MEDICAMENTO**



ESTUDIO DE FACTIBILIDAD

Una de las grandes ventajas del sistema de libre em presa es la facilidad con que cualquier laboratorio en nue stro pa is puede introducir un nuevo medicamento. No existen restricciones legales que sean estrictas como para impedir la introducción de nuevos medicamentos. Desde luego antes de iniciar una nueva empresa hay que cumplir con ciertas le yes y reglamentos.

Cada laboratorio e inclusive cada medicamento, tie ne que cumplir con ciertas formas, relacionadas con la sa - lud, la seguridad y la moral de las personas.

El conjunto de las leyes comerciales crean un clima extremado de condiciones que deben llevar todos los labora - torios.

En general el camino está abierto a la promoción de nuevos medicamentos o medicamentos ya existentes.

Esto es indudablemente cierto en lo referente a la producción y distribución de nuevos medicamentos.

Se gastan años en la investigación y en el estudio constante de la producción, a gran costo, para desarrollar nuevos medicamentos o para mejorar los medicamentos ya exis tentes. En la propaganda y venta de los medicamentos se - gastan miles de pesos.

La previsión del medicamento comienza, con el estu dio del producto, de su naturaleza física y de sus posibi -

dades comerciales. Una vez que el laboratorio ha llegado a la conclusión de que tiene su medicamento bien pensado, para el que existe una demanda razonablemente satisfactoria, debe iniciarse un nuevo estudio del medicamento en relación con las características del laboratorio.

Si estos estudios preliminares demuestran que hay posibilidad de éxito y la compañía decide asumir el riesgo, se debe realizar un intenso estudio de mercado a fin de que sirva de base para los planes de producción, para los cálculos de costos de precios y para las campañas reales de ventas y publicidad. Además la investigación preliminar puede identificar la existencia de defectos en el medicamento, su gerir lo que sea conveniente cambiar y dar como resultados otras sugerencias que deben tomarse en cuenta, antes de lanzarse a la venta del medicamento a gran escala.

Estas son las razones por las cuales el estudio debe realizarse en dos fases.

El procedimiento que se sugiere para la realización del estudio de mercado preliminar, es muy semejante al que se emplea en el estudio más detallado. Su diferencia estriba en la profundidad y extensión de ambos.

En el estudio preliminar se trata de realizar una - estimación de demanda potencial.

El estudio intenso del mercado se inicia con estos hechos y después se profundiza más.

Su objetivo es obtener datos que puedan utilizarse en los planes de producción reales y de las campañas de pro

moción y ventas.

Habrá que reunir cierto número de datos sobre los posibles compradores (pacientes), la necesidad del producto, las cantidades que se consumirán y las condiciones de venta. Deben hacerse representaciones gráficas que incluyan el tipo y la extensión de la competencia.

Una serie de decisiones importantes giran alrededor que si el medicamento que se va a producir es el resultado de las investigaciones de un laboratorio nuevo, o es un medicamento nuevo de una empresa ya establecida. La importancia similar es la decisión relativa a si la actividad del laboratorio va a basarse en un único producto, o en una línea de productos pertenecientes a una misma familia, o en diversos productos.

En otras palabras es de considerable importancia en el cálculo y previsión de los riesgos, el lugar que va a ocupar el medicamento en la estructura de la compa a y el propósito que se persigue con su creación.

Un conocimiento profundo del medicamento y de las necesidades derivadas para el laboratorio de su producción, son útiles para formular una política de precios de prueba o experimentales y de planes de producción mediante un estudio específico de las condiciones del mercado. El precio unitario experimental puede fijarse como el precio de costo a diferentes volúmenes de producción al que se suma el margen deseado de utilidad y se puede calificar este precio gracias a los términos de ventas que se espera obtener; el punto de aplicación del precio neto (fabricación, almacenaje, distribución, etc.) debe quedar cubierto en -

la política de precios.

Con todos estos datos puede construirse una gráfica de los beneficios posibles de volúmenes de producción determinados. Gráfica que indica la relación entre los gastos fijos, los variables y los ingresos netos que se espera obtener, el punto de equilibrio servirá para recordar cuidadosamente los riesgos existentes con anterioridad a la obtención de las ganancias.

Una vez que mediante los estudios preliminares, se ha llegado a cierta seguridad de que el medicamento es bueno y puede venderse y de que la organización del laboratorio y sus operaciones permiten el manejo del medicamento, deberá realizarse una investigación específica del mercado.

Puesto que la investigación preliminar realiza una estimación de la demanda posible, el estudio intenso deberá comprender todos aquellos factores que influyan en la conversión de los usuarios potenciales en consumidores reales; muchos laboratorios fracasan porque se basan en estimaciones del mercado potencial no llevadas a cabo.

El valor en tiempo y dinero de un estudio cuidadoso del mercado es un seguro relativamente barato para los grandes fracasos que permite evitar.

En muchos casos es preferible que una agencia independiente haga este estudio, muchas organizaciones profesionales, especialistas en estudios de mercado y agencias de publicidad realizan estos tipos de servicios para aquellos laboratorios que no lo tienen.

Las revistas especializadas y otros medios de publicidad hacen estudios de los mercados que cubren su circulación y estas investigaciones pueden ser de gran utilidad si se adaptan a las necesidades del laboratorio. También pueden ocurrir que el laboratorio desee realizar su propia investigación. En este caso puede realizarlo el departamento de ventas, un departamento especial de investigaciones o bien uno o varios funcionarios directivos del laboratorio a quienes se encarga este trabajo.

En cualquier caso hay que seguir una serie de directrices para reunir e interpretar los datos y hechos.

El objeto inmediato del estudio es llegar a una estimación de ventas que sirva de base para los planes reales de producción, los pedidos de materiales, el precio de venta y las exigencias financieras. Igualmente servirá de base para determinar el alcance de la publicidad en los medios existentes, para el caso, la naturaleza de la campaña de ventas, el propósito a la larga, es determinar o preveer el éxito probable del laboratorio y del medicamento.

Los datos obtenidos de este estudio preliminar identifican el mercado potencial; este es el punto de partida para el estudio intenso del mismo.

A partir de ese punto el objeto es ampliar y hacer más profundo el estudio de mercado revelando los detalles minúsculos que convertirán a los compradores potenciales (pacientes del padecimiento) en consumidores reales.

Hay que hacer todos los esfuerzos posibles para -

identificar la frecuencia del padecimiento de los posibles consumidores, para enterarse de la situación y de las características que les inducirán a la compra del medicamento, para determinar el esfuerzo necesario para producir el producto.

Hay que descubrir como y cuando los laboratorios de la competencia realizan las ventas del medicamento, para averiguar que obstáculos encontrará la compañía en su nuevo ensayo de distribución del medicamento en el mercado.

Los mercados después de todo son los pacientes y los médicos y solo los detalles íntimos de éstos pueden revelar la forma de introducir el medicamento.

La investigación tiene que iniciarse por la población y frecuencia del padecimiento, su distribución en el área. Hay que tener en cuenta el clima, los problemas estacionales, los medios de transporte y otros aspectos del medio natural y cultural, también es importante ver la relación del laboratorio con el mercado y la competencia.

Hay que hacer un estudio muy cuidadoso de los caminos que se sigan para llegar al paciente, aquí se está tratando con otros individuos mayoristas, intermediarios, hospitales, farmacias, médico y otros sistemas de ventas, cuya actividad puede tener una gran influencia sobre el laboratorio.

Este obstáculo en el nivel puede dar lugar al fracaso, aunque se hayan tomado todas las precauciones para la introducción del medicamento.

Hay que investigar completamente la competencia e indicar su posición, las relaciones del laboratorio y el medicamento con cada uno de estos factores debe tenerse especialmente en cuenta. Determinar las desventajas que se tengan al entrar al mercado aprovechar al máximo las ventajas para anular las posibles desventajas.

El material para una investigación de mercado tiene que obtenerse en muchos lugares y por diversos medios.

Si el laboratorio tiene ya cierta antigüedad y amplia experiencia en la venta de nuevos medicamentos, el departamento de ventas contará con amplios conocimientos al respecto, los agentes viajeros pueden convertirse en valiosa fuente de información, si se les entrena en forma adecuada para que registren las condiciones del mercado en zonas respectivas.

Los agentes vendedores que entrevistan al médico pueden dar información considerable, pero muchos de los datos deben ser de fuentes externas.

La información de los departamentos estatales (Sector Salud) son indispensables para una comprensión completa. Muchos estados y un número creciente de ciudades publican numerosos datos que resultan útiles en la investigación de mercados, las investigaciones llevadas por las Cámaras de Comercio, las Asociaciones Farmacéuticas, las publicaciones periódicas farmacéuticas y otras asociaciones semejantes de las cuales se hablara en otro capítulo son también de gran utilidad.

Las Universidades, escuelas de educación Superior y

las organizaciones privadas de investigación, publican frecuentemente estudios detallados de las condiciones del mercado en estudio. Además de los Bancos de Información que toda institución privada y de gobierno tiene acceso a solicitar información del medicamento en estudio no solo a nivel Nacional, sino también puede resultar necesaria una revisión de los planes de producción. Conviene comparar o revisar los costos y la política o parámetros de precios, aunque estén regidos por una dependencia gubernamental.

La organización del departamento de ventas y posiblemente de otros tiene que adaptarse a los factores del mercado.

Los resultados de las investigaciones pueden indicar que es conveniente una prueba o un ensayo por muestreo del medicamento, antes de que se corra el riesgo de iniciar la introducción al mercado.

Cuando se trata de este último caso y de un laboratorio ya establecido es de gran ayuda considerable el método de emplear cuestionarios para la valoración de las reacciones de los médicos. Cada laboratorio debe determinar el método a emplear, aunque se sugiere el mencionado.

Cuando se ha valorado cuidadosamente toda la información obtenida en las diversas investigaciones y se han ajustado las posibles deficiencias entre el medicamento, laboratorio y el mercado, se tiene listo el camino para llegar a una previsión aceptable en ventas. Esta previsión puede utilizarse como base para los pedidos reales de los materiales (materia prima y material de empaque), para los

programas de producción y para las campañas de ventas y pro
moción.

Estos aspectos expresados en términos monetarios y relacionados con la situación financiera del laboratorio - pueden presentarse como una estimación del estado de pérdi
das y ganancias y del balance que indican la situación pro
bable del laboratorio durante cierto período de tiempo.

Las fuentes de información más recomendados para - el estudio de mercado y factibilidad son las expuestas en el siguiente listado. Si fuera necesario existe la biblio
grafía que puede ser consultada en la referencia No. 9.

FUENTES DE INFORMACION PARA EL ESTUDIO DE MERCADO.

Existe una gran diversidad de fuentes de información, y cuando el tiempo es un factor importante, hay que saber usarlas para que proporcionen el máximo de información útil.

ANUARIOS: Datos de mercados generales.

- La Economía Mexicana (Business Trends).
- La Economía Mexicana de Cifras (Nacional Financiera).
- Guía de los Mercados de México (Marinka Olizar).
- Indicadores Económicos de México (Banco de México).
- Anuarios Estadísticos del Comercio Exterior.
- Censo Industrial.
- Revistas de Estadística.
- Informe Anual (Banco de México).
- Informe Anual (Nacional Financiera).
- Directorios de Cámaras Industriales.
- Directory of North American Chemical Producer.
- Directory of West European Chemical Producer.
- Directory of Chemical Producer of Asia And Australia.
- Dun and Bradstreet (Directorio de las Principales Empresas en los Estados Unidos).
- Colección de Directorios Kompaas.
- Moody's Industrial Manual and News Reports (Directorio e Información Financiera de Empresas Estadounidenses).
- F&S Index of Corporation and Industries (Indice económico de la Industria Estadounidense).
- F&S Index International (Indice técnico económico internacional).

DATOS DEL MERCADO PARA SECTORES INDUSTRIALES.

- Publicaciones de las Naciones Unidas (TEPAL).
- Chemycal Buyers Directory (oil paint and Drug Reporter).
- Buyers Guide Issue (Chemical Week).
- Chemical Profiles (oil, paint and Drug Reporter).
- Mineral year Book.
- Industria Química (Faites, Keyes and Clark).
- Publicaciones del Standford, Resarch Institute.
- Foros Nacionales de la Industria Química (Asociación Nacional de la Industria Química).
- Guía de la Industria Química (Editorial Cosmos, 1968, - 1970, 1973, 1978.
- La Industria Química de México (1978 Editorial Redacta).
- La Industria Química Mexicana (Asociación Nacional de la Industria Química).
- Chemical Economies Hand Book SRI International.
- Regional Products World-Cast (Proyecciones Estadísticas Mundiales).
- Wharton Economics Forecasting Associates Inc. Proyecciones para Estados Unidos y México.
- Predicast overview of market and lo technology.

REVISTAS.

RESUMEN BIBLIOGRAFICOS:

- Applied Science I technology Index. Referencias Bibliográficas sobre Ciencia y Tecnología.
- Chemical Abstracts. Resúmenes Bibliográficos de Química.
- Engineering Index. Resúmenes Bibliográficos de Ingeniería.
- International Pharmaceutical Abstracts. Resúmenes Bibliográficos de Farmacia.
- Technical Journals Pre-casting. Resúmenes de Desarrollos tecnológicos.

REVISTAS TECNICAS.

- Chemical and Engineering News.
- Chemical Week.
- Chemical Industry Notes.
- Glass Industry.
- Glass Technology.
- Industria Mexicana.
- Industrial Research.
- Industrial Week.
- Industria Química.
- Chemical Economics and Engineering Review.
- Chemical and Industry.
- Moderns Packaging.
- European Chemical News.

REVISTAS FINANCIERAS Y ECONOMICAS.

- Exámenes de la situación económica de México (Banco Nacional de México).
- Panorama de la Economía Mexicana (Banco de Comercio).
- Business Work.
- The Wall street Journal.
- Forbes Dimensions of American Business.
- Fortune.
- Mercado de valores (Nacional Financiera).
- Análisis Económico (Grupo Expansión).
- Alta Dirección.
- Business Horizons.
- Business Week.
- Comercio Exterior.
- Ejecutivos de Finanzas.
- Economundo.
- Expansión.
- Informe financiero (Marinka).
- International financial statistics.
- Mercados Regionales.
- Panorama Económico.
- Quarterly Economies Review. México y Estados Unidos.

MATERIAS PRIMAS.

- Oil, paint and Drug Reporter.
- Chemical Marketing reporter.
- Agricultural Chemical.
- Farm Chemical.
- Boletín de Precios Internacionales de productos básicos (OEA).
- Boletín Estadístico de la Comisión Nacional Bancaria.

ORGANIZACIONES.

a) Oficiales.

- Instituto Mexicano de Comercio Exterior.
- Banco de México.
- Infotec CONACYT.
- Dirección de Industrias (SEPAFIN).

b) Privadas.

- Cámaras Industriales.
- Divisiones Industriales de Bancos.

RUTA CRITICA.

Un proyecto define una combinación de actividades interrelacionadas que deben ejecutarse en un cierto orden antes de que el trabajo completo pueda terminarse. Las actividades están interrelacionadas en una secuencia lógica en el sentido que alguna de ellas, no pueda comenzar hasta que otras se hayan terminado. Una actividad en un proyecto, de la introducción de un nuevo medicamento, usualmente se ve como un trabajo que requiere tiempo y recursos para su terminación, en general, un proyecto es un esfuerzo de solo un tiempo, esto es la misma sucesión de actividades puede no repetirse en el futuro.

Las complejidades crecientes de los proyectos actuales para introducir nuevos productos, han demandado técnicas de planeación más sistemáticas y más efectivas con el objeto de optimizar la eficiencia en la ejecución del proyecto.

La eficiencia aquí implica efectuar la mayor reducción en el tiempo requerido para terminar el proyecto, mientras se toma en cuenta la factibilidad económica de la utilización de los recursos disponibles.

La introducción de nuevos proyectos ha evolucionado como un nuevo campo con el desarrollo de dos técnicas analíticas para la planeación, programación y control de proyectos nuevos. Tales son el método de ruta crítica (CPM) y la técnica de evaluación y revisión de proyecto (PERT).

Las dos técnicas fueron desarrolladas por dos grupos diferentes casi simultáneamente (1956-1958). El (CPM)

fue desarrollado primero por el E. I. DuPont de Nemours y Cia. como una aplicación a los proyectos de construcción y, posteriormente se extendió a un estado más avanzado por Mauchly Associates.

El PERT y el CPM son métodos básicamente orientados en el tiempo, en el sentido que ambos llevan a la determinación de un programa de tiempo. Aunque los dos métodos fueron desarrollados casi independientemente ambos son asombrosamente similares. Quizás la diferencia más importante es que originalmente la estimación en el tiempo para las actividades se supusiera deterministas en CPM y probabilistas en PERT. Ahora, PERT y CPM comprenden realmente una técnica y las diferencias, si existe alguna, son únicamente históricas. Consecuentemente ambas técnicas se denominan como técnicas de programación de proyectos nuevos.

La ruta crítica define una cadena de actividades - las cuales conectan los eventos de inicio y final del diagrama de flechas. En otras palabras, la ruta crítica identifica todas las actividades críticas del nuevo proyecto.

La programación de este proyecto consiste en tres fases básicas planeación, programación y control. La Fase de planeación se inicia descomponiendo el proyecto de actividades distintas. Las estimaciones de tiempo para estas actividades se determinarán luego y se construye un diagrama de red (o de flechas), donde cada uno de sus arcos (flechas) representa una actividad.

El diagrama de flechas completo da una representación gráfica de las interdependencias entre las actividades -

des del proyecto.

La construcción del diagrama de flechas, como una Fase de Planeación, tiene la ventaja de estudiar los diferentes trabajos en detalle sugiriendo quizá mejorar antes de que el proyecto realmente se ejecute.

El último objetivo de la fase de programación es - construir un diagrama de tiempo que muestre los tiempos - de iniciación y terminación para cada actividad, así como - su relación con otras actividades del proyecto. Además, - el programa debe señalar las actividades críticas del programa, debe mostrar los tiempos de holgura que puedan utilizarse con ventajas cuando tales actividades se demoran o cuando se deben utilizar eficientemente recursos limitados.

La Fase final del proyecto es la del control. Esto incluye el uso del diagrama de flechas y la gráfica de tiempo para hacer reportes periódicos del progreso.

La red por consiguiente puede actualizarse y analizarse si es necesario, también determinar un nuevo programa para la parte restante del proyecto.

"La ruta crítica es el conjunto sistemático de las reglas para lograr la máxima eficiencia en las formas de - estructurar y manejar un organismo social".

"Es la técnica de la coordinación".

"Es la técnica que busca lograr resultados de máxima eficiencia en la coordinación de las cosas y personas - que integran una empresa".

"El éxito de un organismo social depende, directa e inmediatamente de su buena administración, y solo a través de ésta, de los elementos materiales, humanos e informativos con que ese organismo cuenta".

Para los grandes laboratorios, la administración técnica y científica es indiscutible y obviamente esencial, ya que, por su magnitud y complejidad simplemente no podrían actuar si no fuera a base de una administración sumamente técnica.

Para los laboratorios pequeños y medianos, también quizás su única posibilidad de competir con otras es el mejoramiento de su administración, o sea obtener una mejor coordinación de sus elementos; maquinaria, mercado, clasificación de mano de obra, etc., en lo que indiscutiblemente, son superados por sus grandes competidoras.

La productividad es la preocupación de mayor importancia actualmente en el campo técnico, industrial, económico y social, y depende de la adecuada administración de los laboratorios.

En especial para los países como el nuestro que están desarrollándose, quizás uno de los requisitos sustanciales es mejorar la calidad de la tecnología, la información y la administración.

A continuación se enlistan los eventos que deben realizarse para el lanzamiento de un nuevo medicamento, así como los departamentos y el tiempo estimado de cada proceso. También se propone un calendario central para el seguimiento de la ruta crítica.

EVENTOS DE LA RED GENERAL PARA EL LANZAMIENTO
DE UN NUEVO MEDICAMENTO.

| | TIEMPO ESTIMADO | RESPONSABLE |
|---|--------------------|---------------------------|
| 1.- Decisión de la investigación del producto. | 0 | Dirección General |
| 2.- Información químico farmacéutico | 2 semanas | Desarrollo |
| 3.- Recopilación de información médica | 4 semanas | Direc.Médica. |
| 4.- Disponibilidad de materia prima | 1 semana | Compras |
| 5.- Solicitud de m.p. y cert. analítico | 0.5 semanas | Compras |
| 6.- Obtención de m.p. para lote piloto | 3.12 semanas | Compras |
| 7.- Desarrollo analítico de m.p. | 2 semanas | Desarrollo |
| 8.- Proposición de fórmulas tentativas | 1 semana | Desarrollo |
| 9.- Pruebas preliminares de fórmulas | 6 semanas | Desarrollo |
| 10.- Selección de fórmula adecuada | 1 semana | Desarrollo |
| 11.- Estudio pre-mercado | 2 semanas | Comercialización. |
| 12.- Disponibilidad de inst. y equipo p/lotes de prueba | 0.5 semanas | Desarrollo |
| 13.- Elaboración de Lote piloto | 2 semanas | Desarrollo |
| 14.- Pruebas de estabilidad acelerada | 12 semanas | Desarrollo |
| 15.- Desarrollo analítico m. estabilidad | 4 semanas | Desarrollo |
| 16.- Valoración de muestras de - estabilidad | 16 semanas | Desarrollo |
| 17.- Preparación documentación SSA | 2 semanas | Desarrollo, Registros |
| 18.- Solicitud de registro | 0.5 semanas | Registros |
| 19.- Preparación de mat. estudios clínicos | 3 semanas | Desarrollo y Dir. Médica. |

| | | |
|---|--------------|------------------------------|
| 20.- Estudios clínicos | 26.5 semanas | Dirección médica |
| 21.- Estudios de marketing | 4 semanas | Comercialización |
| 22.- Desarrollo analítico p.t. | 4 semanas | Desarrollo |
| 23.- Evaluación de costos de desarrollo e inv. | 2 semanas | Costos, des. Dir. Médica. |
| 24.- Cálculo precio de venta | 1 semana | Costos |
| 25.- Estudios de costos (est) | 1 semana | Costos |
| 26.- Elaboración de Lote placebo | 2 semanas | Desarrollo |
| 27.- Elaboración de norma de calidad | 1 semana | Desarrollo |
| 28.- Selección de material de empaque | 2 semanas | Des. y Comercialización. |
| 29.- Diseño de material de empaque | 2 semanas | C.Calidad, Comercialización. |
| 30.- Prueba de mat. de empaque | 2 semanas | C.Calidad, Comercialización. |
| 31.- Disp.Inst. y equipo p/producción | 2 semanas | Desarrollo y Producción |
| 32.- Scaling up | 3 semanas | Desarrollo |
| 33.- Elaboración orden de producción. | 1 semana | Planeación y Desarrollo. |
| 34.- Registro provisional | 12 semanas | Registros |
| 35.- Solicitud de precio | 1 semana | Dirección General |
| 36.- Aprobación de precio | 12 semanas | Dirección General |
| 37.- Registro Definitivo | 4 semanas | Registros |
| 38.- Elaboración original definitivo y material impreso | 5 semanas | C.Calidad y Ventas |
| 39.- Confronta originales | 4 semanas | Registros |

| | | |
|--|--------------|-------------------------------|
| 40.- Elaboración orden de acondicionamiento | 0.5 Semanas | Planeación y Desarrollo. |
| 41.- Entrega documentación, producción y control | 0.5 semanas | Desarrollo |
| 42.- Programas de planeación | 2 semanas | Planeación y Comercialización |
| 43.- Requisición y compra de m.p. | 3-12 semanas | Compras |
| 44.- Recepción de m.p. | 2 semanas | Almacén |
| 45.- Recepción y compra de m.a. | 10 semanas | Compras |
| 46.- Recepción de m.a. | 1 semana | Almacén |
| 47.- Fabricación y supervisión del primer lote | 1 semana | Producción y Desarrollo. |
| 48.- Elaboración de textos p/propaganda | 1 semana | Comercialización |
| 49.- Solicitud de aprobación de textos por la S.S.A. | 0.5 semanas | Registros |
| 50.- Diseño de mat. de propaganda | 3 semanas | Comercialización |
| 51.- Cotización de impresión de propaganda | 1 semana | Compras, comercialización. |
| 52.- Aprobación de textos | 4 semanas | Registros |
| 53.- Autorización de m.prop. por la S.S.A. | 4 semanas | Registros |
| 54.- Colocación de pedido de compra de m.prop. | 0,5 semanas | Compras, comercialización. |
| 55.- Aprobación y prueba de roll o maq. | 1 semana | Comercialización |
| 56.- Impresión definitiva | 3 semanas | Comercialización |
| 57.- Elaboración de plan de adiestramiento | 6 semanas | Comercialización |

| | | |
|--------------------------------------|-------------|----------------------------|
| 58.- Costo del primer lote | 0.5 semanas | Producción, Costos |
| 59.- Envío de material promocional | 1 semana | Almacén, Comercialización. |
| 60.- Presentación a fuerza de ventas | 4 semanas | Comercialización |
| 61.- Liberación de producto | 2 semanas | C. de Calidad |
| 62.- Distribución del producto | 4 semanas | Almacén, Comercialización. |

CALENDARIO DE ACTIVIDADES PARA EL LANZAMIENTO DE UN

NUEVO MEDICAMENTO

PRODUCTO:

FORMA FARMACEUTICA:

| ACTIVIDAD | RESPONSABLE | FECHA PROGRAMADA PARA | | OBSERVACION |
|---|------------------|-----------------------|----------|-------------|
| | | INICIAR | TERMINAR | |
| 1. Decisión de Investigación del producto | Direc. General | | | |
| 2. Información químico farmacéutica | Desarrollo | | | |
| 3. Recopilación de información médica | Direc. Médica | | | |
| 4. Disponibilidad de materia prima | Compras | | | |
| 5. Solicitud de m.p. y cert. - analítico | Compras | | | |
| 6. Obtención de m.p. para lote piloto | Compras | | | |
| 7. Desarrollo analítico de m.p. | Desarrollo | | | |
| 8. Proposición de fórmulas tentativas | Desarrollo | | | |
| 9. Pruebas preliminares de fórmulas | Desarrollo | | | |
| 10. Selección de fórmula adecuada | Desarrollo | | | |
| 11. Estudio pre-mercado | Comercialización | | | |

CALENDARIO DE ACTIVIDADES PARA EL LANZAMIENTO DE UN
NUEVO MEDICAMENTO

PRODUCTO:

FORMA FARMACEUTICA:

| ACTIVIDAD | RESPONSABLE | FECHA PROGRAMADA PARA | |
|--|----------------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| | | INICIAR | TERMINAR O B S E R V A C I O N |
| 12.- Disponibilidad de inst. y Equipo p/lotes prueba | Desarrollo | | |
| 13.- Elaboración de lote piloto | Desarrollo | | |
| 14.- Pruebas de estabilidad acelerada | Desarrollo | | |
| 15.- Desarrollo analítico m. estabilidad | Desarrollo | | |
| 16.- Valoración de muestras - de estabilidad | Desarrollo | | |
| 17.- Preparación documentación S.S.A. | Desarrollo Registros | | |
| 18.- Solicitud de registro | Registros | | |
| 19.- Preparación de mat. estudios clínicos | Desarrollo y Dirección médica | | |
| 20.- Estudios Clínicos | Dirección Médica | | |
| 21.- Estudios de marketing | Comercialización | | |
| 22.- Desarrollo analítico de p.t. | Desarrollo | | |

CALENDARIO DE ACTIVIDADES PARA EL LANZAMIENTO DE UN
NUEVO MEDICAMENTO

PRODUCTO:
FORMA FARMACEUTICA:

| ACTIVIDAD | RESPONSABLE | FECHA PROGRAMADA PARA | | OBSERVACIONES |
|--|---|-----------------------|----------|---------------|
| | | INICIAR | TERMINAR | |
| 23.- Evaluación de costos de desarrollo e inv. | Costos, desarrollo, Direc. médica | | | |
| 24.- Cálculo precio de venta | Costos | | | |
| 25.- Estudios de costos (est) | Costos | | | |
| 26.- Elaboración de lote placebo | Desarrollo | | | |
| 27.- Elaboración de norma de calidad | Desarrollo | | | |
| 28.- Selección de material de empaque | Desarrollo y Comercialización | | | |
| 29.- Diseño de material de empaque | Desarrollo, C.Calidad, comercialización | | | |
| 30.- Prueba de material de empaque | Desarrollo, C.Calidad, Comercialización | | | |
| 31.- Disp, inst. y equipo p/producción | Desarrollo Producción. | | | |
| 32.- Scaling up | Desarrollo | | | |
| 33.- Elaboración orden de producción | Planeación Desarrollo | | | |

CALENDARIO DE ACTIVIDADES PARA EL LANZAMIENTO DE UN
NUEVO MEDICAMENTO

PRODUCTO:
FORMA FARMACEUTICA:

| ACTIVIDAD | RESPONSABLE | FECHA PROGRAMADA PARA | | OBSERVACIONES |
|--|--|-----------------------|----------|---------------|
| | | INICIAR | TERMINAR | |
| 34.- Registro Provisional | Registros | | | |
| 35.- Solicitud de precio | Dirección General | | | |
| 36.- Aprobación de precio | Dirección General | | | |
| 37.- Registro definitivo | Registros | | | |
| 38.- Elaboración original definitiva | Control de calidad Comercialización | | | |
| 39.- Confronta originales | Registros | | | |
| 40.- Elaboración orden de Acondicionamiento | Planeación Desarrollo | | | |
| 41.- Entrega de documentación producción y control | Desarrollo | | | |
| 42.- Programa de planeación | Planeación Comercialización | | | |
| 43.- Compra de m.p. | Compras | | | |
| 44.- Recepción m.p. | Almacén | | | |

CALENDARIO DE ACTIVIDADES PARA EL LANZAMIENTO DE UN
NUEVO MEDICAMENTO

PRODUCTO

FORMA FARMACEUTICA:

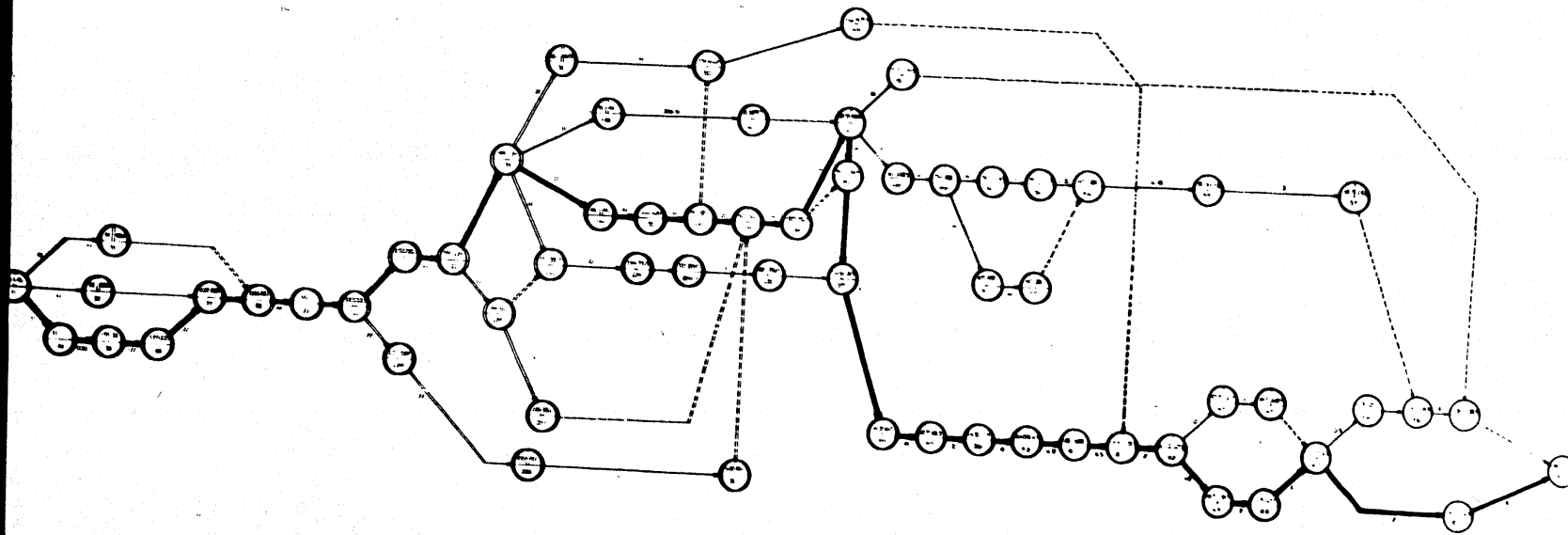
| ACTIVIDAD | RESPONSABLE | FECHA PROGRAMADA PARA | | OBSERVACIONES |
|---|--------------------------------|-----------------------|----------|---------------|
| | | INICIAR | TERMINAR | |
| 45.- Compra de m.a. | Compras | | | |
| 46.- Recepción de m.a. | Almacén | | | |
| 47.- Fabricación y supervisión del primer lote | Producción Desarrollo | | | |
| 48.- Elaboración de Textos p/pro- paganda | Comerciali- zación | | | |
| 49.- Solicitud de aprobación de - textos por la S.S.A. | Registros | | | |
| 50.- Diseño de mat. de propaganda | Comercializa- ción. | | | |
| 51.- Cotización de impresión de - propaganda | Compras, Co- mercialización | | | |
| 52.- Aprobación de textos | Registros | | | |
| 53.- Autorización de m. prop. por la S.S.A. | Registros | | | |
| 54.- Colocación de pedido de com- pra de m. prop. | Compras Comercialización | | | |

CALENDARIO DE ACTIVIDADES PARA EL LANZAMIENTO DE UN
NUEVO MEDICAMENTO

PRODUCTO:
FORMA FARMACEUTICA:

| ACTIVIDAD | RESPONSABLE | FECHA PROGRAMADA PARA | | OBSERVACIONES |
|--|----------------------------|-----------------------|----------|---------------|
| | | INICIAR | TERMINAR | |
| 55.- Aprobación y prueba de roll maq. | Comercialización. | | | |
| 56.- Impresión definitiva | Comercialización. | | | |
| 57.- Elaboración de plan de adiestramiento | Comercialización. | | | |
| 58.- Costo del primer lote | Producción, Costos | | | |
| 59.- Envío de material promocional | Almacén Comercialización | | | |
| 60.- Presentación a fuerza de ventas | Comercialización. | | | |
| 61.- Liberación del producto | Control de calidad | | | |
| 62.- Distribución del producto | Almacén, Comercialización. | | | |

STATION
ELEVATION
DATE



TECNICA DE FABRICACION.

Antes de iniciar la fabricación del medicamento sea cual sea la forma farmacéutica es recomendable y necesario llevar un control de la misma. Esto no se refiere al control analítico del producto, sino de los pasos seguidos para llegar al medicamento, se debe planear en tiempo y en pasos los procedimientos a seguir, pues por bien del establecimiento, éste debe tener un límite de tiempo. Se debe iniciar con los ingredientes necesarios para la fabricación. Se sugiere también que cada departamento involucrado dé el visto bueno del procedimiento. Determinar y proponer en orden lógico de las actividades que deberán efectuar los departamentos involucrados en la manufactura del nuevo producto del laboratorio.

Se sugiere que los cinco primeros lotes del nuevo producto sean responsabilidad del departamento de desarrollo de nuevos productos o de la persona que designe la gerencia en el caso de que éste no exista, el departamento de desarrollo elaborará el programa de manufactura de nuevo producto, transmitiendo este documento a las gerencias involucradas.

De importancia también será que no se pueda manufacturarse el nuevo producto si no se cuenta con la autorización de las gerencias.

Para llevar este control se propone la forma del anexo (1).

Todos los problemas presentados en la formulación -

y fabricación del nuevo medicamento serán expuestas y resueltas por el departamento de desarrollo dentro de los primeros cinco lotes a su cargo.

PREFORMULACION

El objeto de las actividades de la formulación, es preparar el principio activo para que sea liberado en el sistema circulatorio y produzca su efecto terapéutico óptimo; sin embargo, la sustancia activa, es estable en un pe ri o d o de tiempo razonable dentro de su formulación. El principio activo debe ser preparado con sus excipientes para que al producirlo, con el equipo de manufactura se obtenga la mayor eficiencia.

En los primeros años de la industria farmacéutica, la fabricación de medicamentos era aparentemente fácil, pues se fabricaba para dar bienestar y para que el medicamento fuese agradable.

Por las características conocidas como elegancia farmacéutica y bio-disponibilidad fue que se lograron las primeras consideraciones para el desarrollo de formas farmacéuticas adecuadas.

Hoy en día los estudios de preformulación incluyen pruebas organolépticas, como sabor y olor. Además frecuentemente se prueban formas farmacéuticas con recubrimiento como las grageas y las cápsulas.

El gran esfuerzo realizado acerca de la evolución y predicción de la estabilidad es evidente por los muchos artículos publicados durante la segunda mitad del siglo XX en toda la literatura farmacéutica. El criterio establecido para medir la estabilidad fue solo la estabilidad química.

Esta necesidad para la estabilidad química, da la importancia del trabajo de proformulación. En suma a este requerimiento por productos estables, se inician muchos de los primeros estudios de cinética y mecanismos de reacción de importantes agentes farmacológicos. Esta información fue necesaria, para la estabilidad de productos y así poder prevenir incompatibilidades con los excipientes. Por esta razón el desarrollo de productos farmacéuticos, consiste en formular el agente farmacológicamente activo en una forma conveniente, con un sistema de manufactura adecuado y con bio-disponibilidad.

ESTABILIDAD.

El proceso a viene a ser muy importante, con la llegada de la tecnología y la producción en masa de los medicamentos, los cuales con esta cualidad se pueden mantener almacenadas por largos periodos de tiempo.

El siguiente criterio importante para dar mayor inpacto en el desarrollo de las normas farmacéuticas, es el concepto de bio-disponibilidad.

La importancia de la bio-disponibilidad es reconocida en los años 50's y se extiende durante la década de los 60's.

Este concepto, apoyado por el desarrollo de sofisticados instrumentos analíticos que permitieron el estudio en niveles de sangre de bajas dosis de potentes fármacos, hizo posible la formulación con un programa de preformulación.

Esto ahorró el costoso desarrollo de programas inadecuados para la creación de formas farmacéuticas sin uso.

En la terapia, rara vez se usa un solo principio activo, por lo que en la preformulación debe predecirse la incompatibilidad entre estos.

Esta preformulación hará más fácil y eficaz el desarrollo de la formulación.

El trabajo de preformulación en muchos de los casos empieza, después de identificar a un compuesto como candidato para pruebas clínicas en humanos, en este momento, las solicitudes de formas farmacéuticas se presenta ante el departamento de investigación y desarrollo. La intensidad de los estudios iniciales, dependerá de la disponibilidad de el fármaco y de la vía de administración requerida.

Algunas de las propiedades más importantes para lograr la biodisponibilidad es el tamaño de partícula, solubilidad forma de cristal y estabilidad en solución. La importancia de estos parámetros puede depender del uso que se pretende dar el fármaco. Por ejemplo si ninguna forma líquida es contemplada, la estabilidad en solución es menos importante, que si fueran consideradas otras formas sólidas.

Como se ha indicado, los estudios de preformulación son siempre necesarios, de cualquier manera, el desarrollo de una forma o un programa planeado de preformulación es relativamente fácil, ya que el medicamento es seleccionado por un grupo de compañía que es el encargado de la preformulación, o que la preformulación sea revisada o aprobada

por los departamentos involucrados de la compañía.

Existen ventajas y desventajas de ambos sistemas - como sea, el hecho importante es que la información es obtenida y transmitida a la formulación, por un extensivo - trabajo de preformulación y así evitar un retraso serio y cambios en la formulación durante los extensos estudios - clínicos.

Al mismo tiempo que la preformulación, se inician los estudios médicos y químicos, siendo evaluado previamente estas compuertas, como son su estructura, pureza y seleccionando características fisicoquímicas como punto de - fusión. Esta información en conjunción con el uso deseado del medicamento, son la base para el plan de preformulación.

El siguiente tema es una descripción de los tipos de estudios recomendados para un programa de preformulación, además algunas de las técnicas más importantes empleadas para la formulación serán discutidas más adelante.

DESCRIPCION FISICA.

Es importante tener la descripción de la forma física de los primeros lotes del fármaco, para compararlo con datos posteriores. Estos incluyen color, olor y sabor, todas estas propiedades organolépticas son importantes, - en el desarrollo de las formas farmacéuticas, dependiendo de la ruta de administración deseada de los medicamentos. Si por ejemplo un sabor desagradable del fármaco, para ser

usado en soluciones o suspensiones pediátricas orales, puede requerir el desarrollo de una sal menos soluble o la utilización de técnicas de enmascaramiento de sabor.

EXAMEN MICROSCOPICO.

El examen microscópico incluyendo microfotografías de la sustancia activa, es también una importante faceta de las pruebas de preformulación y éstas tienen como indicador, el tamaño de partícula o el rango que tenga el fármaco en su forma cristalina, por lo tanto, la microfotografía del lote inicial del fármaco y los subsecuentes lotes, pueden proveer de importante información donde pueden surgir dificultades en proceso, debido a algún cambio en el cristal o en las características de la partícula del fármaco o debido, también a algún cambio en su síntesis.

TAMAÑO DE PARTICULA.

Las propiedades físicas y químicas de la sustancia, son afectadas, por la distribución de su tamaño de partículas, rango de disolución, biodisponibilidad, uniformidad, sabor, textura, color y estabilidad. Se adicionan a estas propiedades otras como características de clase de flujo y sedimentación entre otras.

Es esencial establecer la relación existente entre el tamaño de partícula del fármaco y las importantes características para su preformulación.

Esto es obvio, ya que la distribución del tamaño -

de partícula del agente activo se estimará controlando don de se requiera este aspecto.

COEFICIENTE DE PARTICION Y CONSTANTE DE DISOCIACION (Pka)

La interrelación entre la constante de disociación, solubilidad lipida, y el ph en la absorción son la base en la teoría de partición, para todos los medicamentos.

Para considerar una sustancia como candidato a fármaco es importante considerar estas características. Los métodos de determinación del coeficiente de partición, actualmente están al alcance de cualquier laboratorio, el fármaco es agregado a una mezcla compuesta por un par de solventes invisibles por ejemplo octanol-agua que es la combinación más usual y la concentración de fármaco en los solventes es fácilmente medida y así calculado el coeficiente de partición.

Específicamente la cantidad del fármaco disuelta en la porción oelosa es dividida entre la cantidad de fármaco en la porción acuosa.

Los coeficientes de participación también pueden ser determinados por varios procedimientos cromatográficos, por ejemplo la cromatografía en capa fina.

Muchos fármacos son ligeramente ácidos, conforme con esto y dependiendo de ph de la solución, el fármaco se encuentra ionizado. Las especies ionizadas son en su mayoría solubles y a partir de aquí es más fácil obtener la respues

farmacológica deseada.

La determinación del grado de ionización del fármaco es una importante característica fisicoquímica, para la evaluación de los posibles efectos en la absorción de varias vías de administración, también la constante de disociación es usualmente determinada por métodos potenciométricos.

Por todas estas razones es importante considerar el coeficiente y la constante, cuando se piensa en una formulación en solución o suspensión y así buscar la mayor estabilidad.

POLIMORFISMO.

Otro factor importante que tiene relación con las propiedades farmacéuticas de una sustancia es la forma del cristal de fármaco.

La propiedad de una sustancia para existir en más de una forma de cristales, es una propiedad conocida como polimorfismo. Las formas polimórficas generalmente exhiben diferentes propiedades fisicoquímicas incluyendo punto de fusión y solubilidad. A una temperatura dada, sólo una forma de cristal de fármaco es estable.

La frecuencia de formas polimórficas en fármacos es relativamente común y ha sido estimado que el polimorfismo se presentan por lo menos en la tercera parte de todos los fármacos. Para ciertas clases de fármacos, los ejemplos de polimorfismo son extensos. Por ejemplo la mi-

tad de los 22 barbitúricos y 11 de los 16 esteroides que se investigaron presentaron polimorfismo. También 5 distintas formas de cristales en el acetato de cortisona han sido reportados.

Aparte de las formas polifórmicas, también pueden presentarse los no cristalinos o formas amorfas. Se sabe también que la energía necesaria requerida por una molécula de fármaco para salir de un cristal, es mucho más grande que la requerida para salir de una forma amorfa. Por lo tanto, la amórfica de un compuesto es siempre más soluble que la forma cristalina correspondiente, y puede exhibir diferentes propiedades biofarmacéuticas y farmacéuticas, un ejemplo de este efecto se ha demostrado en las varias formas de la novobiocina.

Es de importancia mencionar la variación que resulta en las propiedades fisicoquímicas que son asociadas con la diferencia en las formas de crista. Así como sucede con muchos compuestos que forman una solución al adicionar a estos otros solutos.

Cuando el agua es solvente del fármaco, la forma del soluto se llama hidrato. Como en otras formas cristalinas, las propiedades fisicoquímicas del soluto, pueden cambiar significativamente entre un hidrato y otra forma amorfa. Por ejemplo la diferencia entre el porcentaje de disolución del anhídrido de cafeína y su forma hidratada.

Un ejemplo interesante de las diferencias presenta das en la biodisponibilidad entre un anhídrido y un hidrato es notado en la penicilina y la ampicilina.

Está claro que la estructura cristalina, polimorfismo y las características del producto, son importantes aplicaciones en los procesos y funciones de la dosificación.

Por ejemplo las diferencias de las formas de cristal en un fármaco pueden ser un factor significativo en los procesos de tableteo pues existe cambio en la cantidad de fármaco por tableta.

Para la investigación de las propiedades de estos cristales existen varias técnicas. Los métodos más usados son el microscopio, el análisis térmico, la espectroscopia y la difracción de rayos X.

SOLUBILIDAD.

Una propiedad extremadamente importante de los fármacos es la solubilidad, especialmente en un sistema acuoso. El fármaco debe tener alguna solubilidad acuosa limitada para poseer eficacia terapéutica. Para que un fármaco entre al sistema circulatorio y pueda realizar un efecto terapéutico, debe primero estar en solución. Sabemos que los compuestos relativamente insolubles frecuentemente muestran una absorción deficiente.

Si la solubilidad del fármaco es menor que la requerida para la solubilidad de la dosis recomendada en el tracto gastrointestinal, se deben dar sugerencias para mejorar su solubilidad. Los complementos para mejorar la solubilidad del fármaco dependerán de su naturaleza química.

Por ejemplo si el fármaco es una sustancia básica o ácida, la solubilidad puede estar influenciada por cambios en el pH de la solución. La solubilidad de los ácidos débiles y los fármacos básicos pueden estar en función del pH y por la aplicación de la ley de la acción de las masas.

Hay también muchos fármacos para los cuales no es más efectivo un simple cambio de pH para mejorar la absorción.

Los fármacos básicos o ácidos muy débiles pueden requerir extremos por el pH por estar fuera de los límites fisiológicos aceptables o pueden causar problemas de estabilidad con la formación de otros productos.

El ajuste del pH normalmente tiene un pequeño efecto en la solubilidad de las sustancias no electrolíticas, en muchos casos, puede ser necesario considerar la utilización de co-solventes en otras técnicas tales como complejación, micronización o dispersión sólida para mejorar la solubilidad o masa del fármaco.

Aunque la solubilidad mínima del fármaco es el tópico más frecuente hay ocasiones en que una forma menos soluble es la requerida, para así mejorar el sabor del fármaco. Un ejemplo de esto, es el uso de una forma soluble de clindamicina, el pamoato de clindamicina.

La baja solubilidad también puede ser indicada en esos casos donde es deseable la absorción lenta para prevenir una acción prolongada o en esos lugares donde el contenido gastrointestinal degrada el ingrediente activo. En

esta última circunstancia si el fármaco es relativamente in soluble, se puede llevar a cabo un balance entre la calidad degregada y la cantidad absorbida por el sistema fisiológico.

El dato de solubilidad, también debe ser evaluado - por el formulador para escoger el solvente o para propósitos de granulación y recubrimiento.

La solubilidad es normalmente determinada por el método de equilibrio soluble, en el cual un exceso del fármaco es colocado en el solvente de interés a temperatura constante por un período prolongado de tiempo hasta que se obtiene el equilibrio.

DISOLUCION.

Muchas de las variaciones de la actividad biológica de un fármaco son obtenidas por el porcentaje que llega a - estar disponible en el organismo. En muchos casos, el rango de disolución, o el tiempo que le toma a el fármaco disolverse en los fluidos corporales y en el lugar de absorción, es el porcentaje limitante para los procesos de absorción.

Esto es verdadero para los fármacos administrados - oralmente tales como tabletas, cápsulas, grageas o suspensiones. Cuando el rango de disolución es el paso limitante de este efecto, cualquier cosa que lo afecte, también afectará la absorción.

El porcentaje de disolución puede afectar el grado de la intensidad y duración de la respuesta y controlar toda la biodisponibilidad del fármaco en esa dosis.

La disolución de una sustancia en un solvente no reactivo fue descrita por la ecuación de NOYES-WHITNEY mostrada como ecuación 1

$$\frac{dc}{dt} = KS (CS-C)$$

El término dc/dt es el rango de la disolución, S es la superficie de el sólido y K es la constante de disolución la cual incluye varios factores tales como, intensidad de agitación y el coeficiente de difusión de fármaco disuelto. La concentración del fármaco en la disolución en un tiempo definido está representada por C y CS es la concentración del fármaco en la capa de difusión alrededor de la partícula del sólido. La capa de difusión es una película delgada, saturada con fármaco. De acuerdo con esto, CS es equivalente a la concentración de una solución saturada del fármaco en el solvente, y el rango de disolución está dado por el porcentaje de difusión de las moléculas solubles a través de la capa de difusión dentro del interior de la solución.

El estudio de la ecuación de NOYES-WHITNEY sugiere varias formas por las cuales el rango de disolución de un fármaco puede ser incrementado.

Desde que el rango de disolución es directamente proporcional a el área superficial una disminución del fármaco de la partícula, resultará en una área superficial mayor y por lo tanto en una más rápida disolución.

Las primeras observaciones del efecto del tamaño -

de partícula en los niveles sanguíneos fueron hechos con varias sulfas, específicamente, sulfadiazina y sulfatiazol.

La griseofulvina, es un fármaco el cual muestra uno de los ejemplos más palpables del rango de disolución y el efecto del área superficial, con respecto a la disponibilidad fue demostrado que la cantidad de griseofulvina absorbida aumentó directamente con el incremento en el área superficial específica de este fármaco.

Estas observaciones permiten vender las preparaciones micronizadas con reducción de la dosis en un 50% comparada con la forma original.

La reducción del tamaño de partícula se puede obtener de varias maneras; históricamente esto fue logrado por micronización. Más recientemente las reducciones en el tamaño de la partícula han sido logradas por la preparación de dispersiones moleculares microcristalinas de fármacos poco solubles.

Aunque la reducción en el tamaño de partícula afectará el rango de disolución en una forma positiva, el uso de esta técnica para aumentar la absorción está limitada a esos casos en los cuales la absorción tiene un porcentaje limitado de disolución.

Normalmente, un aumento en el rango de disolución es un mejor valor para los fármacos solubles en agua o para los fármacos bases débiles administrados como sus sales donde la absorción es usualmente un porcentaje no limitado de disolución.

Hay casos en los cuales la reducción de partícula puede resultar un completo descenso en la biodisponibilidad por ejemplo: Puede existir un fármaco que es inestable en los jugos gástricos; la disolución rápida resulta en una mayor degradación y en una completa reducción de la biodisponibilidad. El rango de disolución de los fármacos también puede ser incrementado por el aumento de la solubilidad en la capa de difusión. El método más efectivo para obtener un porcentaje de disolución más elevado, es usar una sal altamente soluble en agua, de el fármaco original, aunque una sal soluble de un ácido débil se precipitará como ácido libre en la fase inicial de una solución ácida, tal como el jugo gástrico, éste se hará de una forma de muchas partículas finas con una área superficial grande.

Existen numerosos reportes en la literatura para ilustrar la influencia del rango de disolución de los ácidos débiles, y de sus sales en el porcentaje de absorción de los fármacos biodisponibles y de su respuesta terapéutica después de la administración oral.

La solubilidad elevada es uno de los factores que afectan el rango de disolución, pero esta propiedad no siempre está asociada con el rango de disolución.

Se debe comprender que la solubilidad se refiere a una condición de equilibrio, mientras que la disolución se refiere a un proceso cinético.

La saturación es raramente alcanzada en los jugos gastrointestinales y desde que los procesos de absorción y distribución remueven constantemente el fármaco disuelto, el factor importante es que tan rápidamente el fármaco s6-

lido aparece en la solución es absorbible y difundible.

Los factores importantes en el rango de disolución que deben ser consideradas por el preformulador, son el tamaño de las partículas, propiedades superficiales del fármaco, forma de cristal y forma química.

Aunque la reducción del tamaño de las partículas crea una gran área superficial y mejorará el rango de disolución, se debe tener en mente que las propiedades superficiales del fármaco pueden resultar en una gran energía superficial del polvo micronizado, el cual puede retardar la disolución. Generalmente este es el resultado del polvo demostrando poca umidificación y la tendencia a formar aglomeraciones como se dijo al principio de la polimorfosis inestable comparada con la forma más estable.

La ruta de oxidación es el principal mecanismo de degradación, el efecto de adición de aditivos, puede ser adecuado como mediador de la estabilidad.

Otros factores, los cuales juegan también en el estudio de los procesos de oxidación son los efectos del pH y la luz. La presencia de iones de metales pesados, frecuentemente catalizan estas reacciones y pueden ser un problema particular cuando están presentes en los llamados ingredientes inertes o excipientes.

La concentración de oxígeno en la solución es determinante en los procesos de oxidación debido a que el oxígeno es más soluble a temperaturas bajas, por lo tanto, varias reacciones ocurren a bajas temperaturas.

Es obvio que la oxidación es un proceso muy complejo y representa un obstáculo para la formulación farmacéutica. Los experimentos se deben diseñar de modo que tengan muchas variables y las conclusiones se deben escribir en datos concretos.

Aunque las reacciones hidrolíticas y de oxidación son los tipos más frecuentes de degradación de los fármacos, también se deben considerar otros mecanismos, durante el trabajo de preformulación. Por ejemplo, ópticamente las sustancias activas pueden perder sus propiedades y así los compuestos enantiómeros poseen diferentes grados de acción farmacológica, estos cambios pueden ser no aceptados. Otras reacciones, las cuales deben ser consideradas bajo ciertas condiciones son: la polimerización y la isomerización.

EXCIPIENTES.

Durante el proceso de preformulación, la estabilidad del fármaco en presencia de excipientes es importante para el formulador.

Algunos excipientes pueden ser usados en base a su naturaleza química y a su incompatibilidad con el fármaco en estudio, sin embargo, esto no es tan cierto para un gran número de posibles reacciones de fármacos con excipientes.

El uso de técnicas cualitativas para dichos estudios es frecuentemente satisfactorio, desde que el objetivo es detectar cambios en el medicamento en presencia de excipientes. Frecuentemente las técnicas usadas son refractometría, espectrofotometría, punto de fusión y la cromatografía en capa fina.

Las mezclas que contienen varias concentraciones de medicamentos y excipientes con cantidades de humedad, son almacenadas bajo condiciones exageradas de luz y calor por varios períodos determinados de tiempo, y después analizados en forma física y por una técnica analítica cuantitativa o cualitativa.

El escoger los excipientes adecuados es otra área de trabajo de la preformulación. Los tipos y cantidades de impurezas en ciertas sustancias farmacéuticas "inertes" y sus características fisicoquímicas dan información de mucho valor para el formulador, sin embargo, esta área ha sido descuidada.

El área completa de evaluación, puede ser menos difícil si se complementa con un manual de excipientes farmacéuticas.

PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA.

En los estudios modernos de preformulación se incluyen una evaluación inicial del paso de las moléculas de fármaco a través de las membranas biológicas. Las membranas gastrointestinales y otras membranas del cuerpo actúan como barreras lípidas, para la mayoría de los fármacos y permiten la absorción de las sustancias lípidas solubles por difusión pasiva. Las sustancias lípidas insolubles pueden cruzar la barrera con dificultad considerable, si lo realizan se debe a la relación entre la constante de disociación, la solubilidad, el Ph en el lugar de absorción y de las características de absorción de los medicamentos a través de las membranas, que son aplicadas por la teoría de partición.

La teoría se ha estudiado en una serie de investigaciones en animales de laboratorio y en hombres, en gran parte es la base de la absorción de los medicamentos.

Los datos obtenidos de los estudios fisicoquímicos descritos anteriormente, son específicamente el PK_a , solubilidad sistema aceite/agua y el rango de disolución que son una indicación de una posible dificultad en la absorción.

Otras técnicas se suman a esta evaluación, incluyendo modelos invitro, en los cuales el % de transferencia de un fármaco en un sistema acuoso a través de una membrana hacia el sistema receptor, se han empleado con buenos resultados.

Un sistema el cual ha sido empleado ampliamente con varias modificaciones, consiste en un sistema acuoso/orgánico y solvente/acuoso. Este tipo de aproximación in vitro tiene una gran ventaja, por ser sencillo y permite precisar el control sobre el pH, el espesor de la membrana, la capa de difusión mezcla y otras variables, este sistema puede ser descrito en términos matemáticos. Sin embargo, la interrupción y correlación del mismo es extremadamente limitada, cuando se aplica a un sistema biológico.

En particular los solventes orgánicos constituyen la barrera y tienen sólo en común la propiedad lipídica con dichas membranas, haciendo extrapolación de porcentajes constantes para el transporte en el cual sistema biológico. Una técnica que ha encontrado gran aceptación entre los científicos de Farmacología en la evaluación de las carac-

terísticas de absorción de los fármacos es la descrita anteriormente.

En este método una parte del intestino de un animal es movido y permanentemente con un fármaco y se determina - al paso del fármaco a través de la membrana. Esta técnica tiene varias ventajas sobre el sistema simple de solventes orgánico-membrana, en el que los sistemas de transporte - activo y pasivo pueden ser evaluados. Además, la membrana en este caso es un tejido membranoso y tiene la desventaja de esta preparación ha sido quitada del intestino de los - animales y de su normal suministro de sangre.

Los modelos insitu, utilizan un orden intestinal - el cual es empleado con un fármaco y una solución. La pérdida del fármaco se evalúa y se deca. Esto permite calcular el porcentaje de absorción, así como también el paso - a través de la membrana biológica.

Todas las técnicas escritas para la preformulación, individuales o en su totalidad pueden dar una indicación - de los posibles problemas de absorción o sugerir que tan - difícil serán las absorciones del paso del fármaco a través de las membranas biológicas.

En los últimos problemas de preformulación o estudios iniciales de formulación en modelos in vivo en animales y eventualmente en el hombre, deben ser estudiados para poder evaluar la eficiencia de absorción, parámetros - farmacocinéticos y para establecer una posible correlación in vitro- in vivo para disolución y biodisponibilidad. Esta última información es particularmente importante para - establecer una prueba de disolución como un control de calidad.

Estos conceptos consisten en el requerimiento de los subsecuentes lotes de formulación, tan buenos como para evaluar los efectos o cambios en la formulación o en el proceso de los fármacos.

El desarrollo de la farmacia moderna requiere que los fármacos sean administrados al paciente en dosis y formas fabricadas con maquinaria moderna, y que sean estables durante el proceso y que las condiciones de almacenaje sean previstas en cuya biodisponibilidad sea capaz de obtener la respuesta deseada.

La realización de estos objetivos es facilitada cuando la evaluación de la preformulación del fármaco es parte del proceso de desarrollo. Aunque la comprensión de las propiedades fisicoquímicas del nuevo fármaco es esencial para el desarrollo eficiente de dosis estables y eficaces.

El tipo de estudios y el departamento incluido están influenciadas por la naturaleza del fármaco y la anticipación de la ruta de administración. Por lo tanto, cualquier método es aceptable, en cualquier caso la información debe ser obtenida rápidamente para que sea benéfica en la formulación farmacéutica.

FORMA PROPUESTA PARA EL CONTROL DE LA PREFORMULACION

FECHA: _____

Principio Activo _____

Lote No. _____

Investigador _____

1. Color _____

3. Olor _____

2. Sabor _____

4. Apariencia _____

5. Comentarios a examen microscópico y foto ucrográfico.

6. Polimorfismo, solvatos

7. Tamaño de partículas

8. Solubilidad (mg/,l)

Agua _____

HCl O IN. _____

Etanol _____

Buffer pH 7.4 _____

Otros _____

9. Punto de fusión

10. Densidad.

a) Real _____

b) Volumen _____

11. pH _____ % en Agua.

12. Pka y coeficiente de partición

13. Rango de disolución en _____

a)

b) Suspensión _____

14. Estabilidad

a) 60°C por 30 días.

b)

c)

15. Estabilidad en solución

| pH | Temperatura constante | | | |
|-------|-----------------------|-------|-------|-------|
| | 40°C | 50°C | 60°C | 70°C |
| _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |

Energía de activación _____

16. Humedad relativa % En aumento de peso o pérdida hasta el equilibrio.

| | |
|---------|-------|
| 30% | _____ |
| 50% | _____ |
| 60% | _____ |
| 70% | _____ |
| 90% | _____ |
| Inicial | _____ |

17. Estudio con excipientes en estado sólido.

| <u>Excipiente</u> | <u>Observaciones Físicas</u> |
|-------------------|------------------------------|
| Lactosa anhidra | |
| Lactosa U.S.P. | |
| Almidón | |

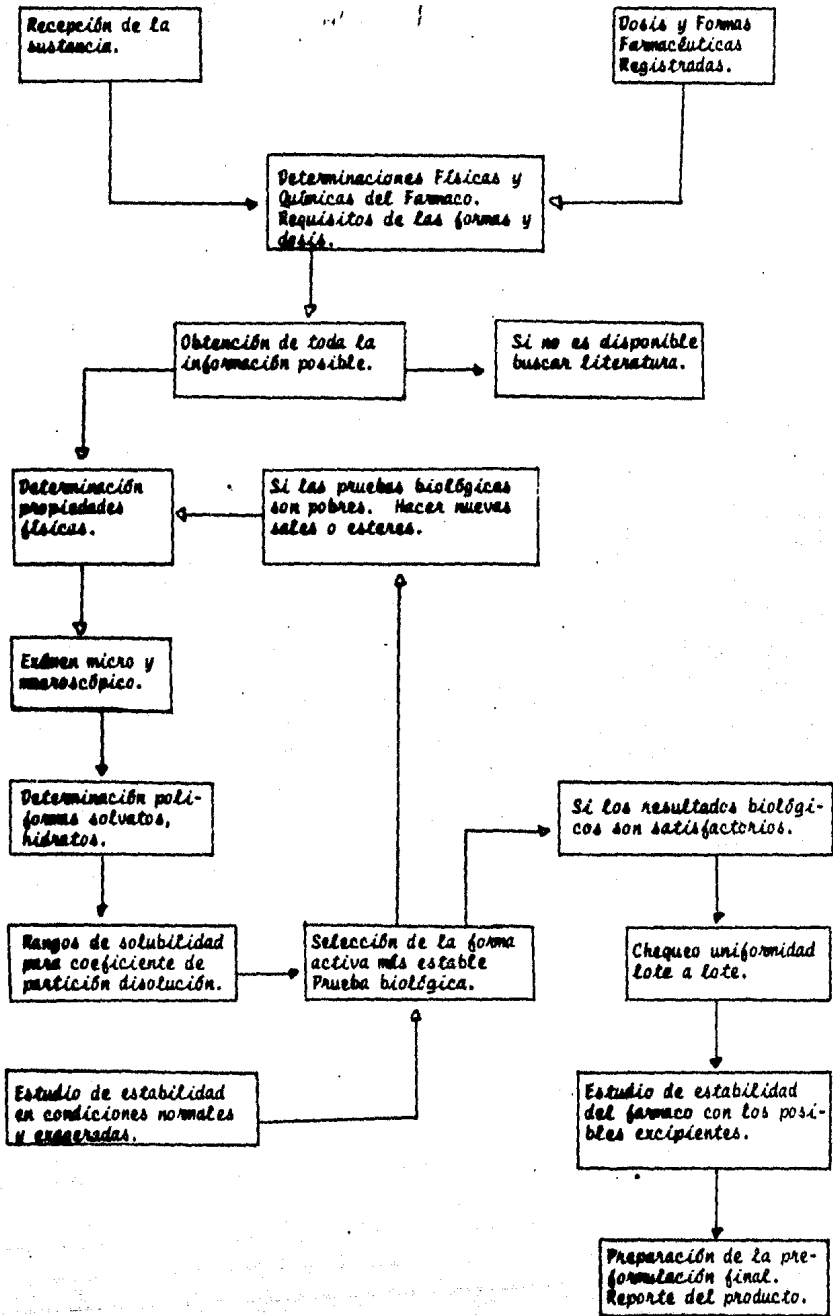
Carboximetil Celulosa
Celulosa Microcristalina
Estearato de Magnesio
Acido Estearico
Fosfato de Calcio
Lactosa anhidra
Lactosa U.S.P.

Esta fórmula propuesta fue tomada de la Referencia No.
pero es modificable a la necesidad del producto.

COSTO TOTAL

El costo total de un nuevo medicamento esta dado por va
rios factores que serán enunciados a continuación.

METODOLOGIA DE LA PREFORMULACION.



COSTO TOTAL

COSTO DE MATERIAS PRIMAS:

Este concepto agrupa la cantidad de inversión efectuada para la compra de las materias primas y componentes que forman parte integral del medicamento, incluyendo los materiales de empaque necesarios para su protección.

COSTO DE MANO DE OBRA DIRECTA:

La transformación de los materiales y componentes en un medicamento, requiere que se le añada un valor en función con la cantidad de trabajo realizado como parte integrante de dicho medicamento, a este factor de trabajo realizado por trabajadores especializados se le da el nombre de mano de obra directa.

COSTO DE MATERIALES AUXILIARES:

Al utilizar la maquinaria y equipo para producir el medicamento, se incurre en gastos tanto de mantenimiento y conservación, como de elementos que se desgastan al producir el medicamento, estos materiales no forma parte directa del medicamento, sin embargo son necesarios para producirlo, se les denomina "Materiales Auxiliares".

GASTOS DE MANO DE OBRA INDIRECTA:

Ciertos tipos de trabajadores especializados, como son los mecánicos y electricistas de mantenimiento, los surtidores y acarreadores de material, los almacenistas,

los inspectores de calidad, etc., son necesarios para realizar las labores productivas de la empresa, sin embargo - su actuación no puede ser relacionada en forma directa con el medicamento, razón por la cual se les considera mano de obra indirecta y como en el caso de los materiales auxiliares, su costo se prorratea entre todos los medicamentos -- producidos.

COSTO INDIRECTO DE PRODUCCION:

Todo Laboratorio incurre en gastos diversos como - comunicaciones (Telex, teléfono, telégrafo y correo), renta, impuestos diversos, seguros, analizaciones, etc., los cuales debido a su naturaleza, deben tener un trato de prorrateo similar a los anteriores.

COSTO DE ADMINISTRACION DE PRODUCCION:

Para su operación, los Laboratorios requieren cierta cantidad de personal dedicado a las labores de control administrativo y de dirección del mismo, en esta categoría se encuentran los supervisores, secretarias, personal de - costos y otras funciones similares los jefes, gerentes y - administradores, etc., por su naturaleza son de carácter - indirecto, en relación al medicamento fabricado y como tal deben ser prorrateado.

COSTO DE VENTA:

Costo Directo de Ventas:

En este tipo de costo se incluyen los factores tales como comisiones y sueldos de los vendedores, sus gas -

tos como viáticos, automóviles y similares.

COSTO DE ADMINISTRACION DE VENTAS:

Puede incluir entre otros factores, los siguientes:

Personal administrativo y directivo de ventas.

Renta de oficinas: comunicaciones, seguros, amortizaciones, etc., siendo su naturaleza de carácter indirecto y por lo prorrateable.

COSTO DE PUBLICIDAD Y PROMOCION:

Los cuales incluyen todas las erogaciones efectuadas por estos conceptos, como anuncios en revistas, publicaciones, promociones médicas, etc. y costos de muestras del medicamento.

COSTO DE ALMACENAJE Y DISTRIBUCION:

Las erogaciones efectuadas por concepto de almacenaje del producto terminado (incluyendo los de rotación de inventarios), así como los provenientes de las labores necesarias para la distribución de medicamento como facturación y flotilla de distribución (camionetas), etc.

COSTO DE CREDITO Y COBRANZA:

Entre las cuales se sitúan los correspondientes a los intereses por crédito, los efectuados por gastos de cobranzas, concesiones, descuentos y pérdidas por clientes

incobrables, etc.

PUNTO DE EQUILIBRIO:

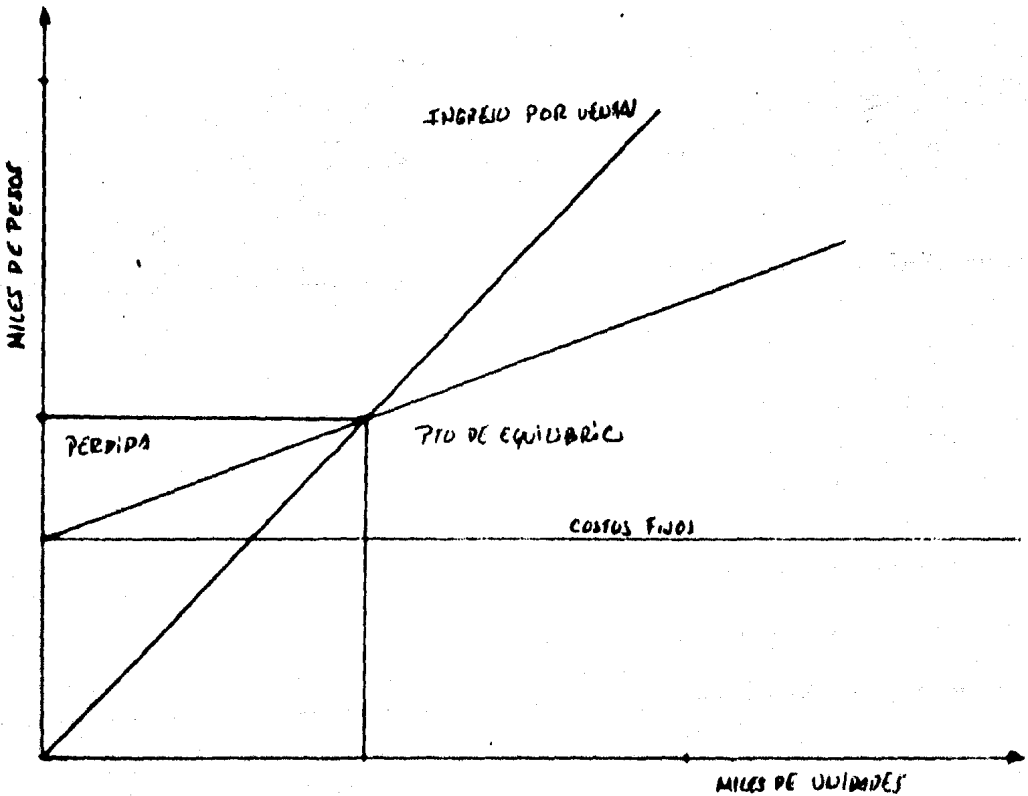
El concepto de punto de equilibrio, es un modelo matemático esquemático que permite situar el exacto momento en donde las utilidades del laboratorio empiezan a ganarse, una vez que se han cubierto todos los gastos de acuerdo al esquema de costos presentando con anterioridad, básicamente es una herramienta muy útil para la toma de decisiones sumamente fácil de calcular.

El análisis del punto de equilibrio suele hacerse mediante una gráfica para representarlo visualmente y facilitar su comprensión la finalidad representar la gráfica tendiente al punto de equilibrio, la cual esta compuesta de un eje horizontal, un eje vertical y tres líneas de función (X,Y) en línea recta. El eje horizontal representa el volumen inventario de producción o ventas, el eje vertical representa unidades monetarias en incrementos apropiados, las tres líneas de función, representan (1) costos fijos; (2) costos variables y (3) ingreso por ventas. Los costos fijos, generalmente estan representados por una línea horizontal paralela al eje horizontal, dado a que el volumen ejerce poca o nula influencia sobre ellos, como ejemplo de costos fijos son impuestos prediales, pólizas de seguros, sueldos de administración, renta intereses sobre préstamos a largo plazo, amortizaciones, etc. Los costos variables estan representados por una línea recta que principia en el punto de intersección de la línea de los costos fijos y el eje vertical, puesto que a un nivel de producción o ventas de "0". aún existe el desembolso de los costos variables; esta línea de costos variables, con-

tinua hacia la derecha y hacia arriba en una inclinación es pecífica según sea el monto del incremento de costos variables, se puede ejemplificar; costos de materias primas, costos de mano de obra directo, comisiones a agentes, gastos de promoción y publicidad. etc.

La línea de ingresos por ventas se calcula simplemente multiplicando el volumen por el precio unitario de cada medicamento considerando la gráfica número (1) a sido calculada de acuerdo a los siguientes parámetros.

| | | |
|-----------------------------|------------|------|
| Costo por unidad | \$ | 1:00 |
| Gastos variables por unidad | \$ | 0.50 |
| Costo fijo | \$2,000.00 | |



En forma matemática las ecuaciones del punto de equilibrio son:

$$P = I - (Cf + Cv)$$

$$Pe = \frac{Cf}{iu - Cu (u)}$$

en donde:

- P = Pérdida o utilidad
- I = ingresos totales
- Cf = Costos fijos totales
- Cu = Costos variables totales
- Pe = Punto de equilibrio
- iu = Ingresos por ventas por unidad vendida
- Cv (u) = Costo variable unitario.

Cuando después de calcular el punto de equilibrio, se obtiene una situación no deseable desde el punto de vista de las utilidades, existen dos caminos para normalizar la situación:

- A.- Reducir el costo del producto
- B.- Incrementar el monto de las ventas

Siempre es más fácil la primera alternativa, dado que un incremento de ventas de \$ 100.00 a un nivel del 1% de utilidad, equivale a una disminución de costo de \$ 1.00; la cual es más fácil de lograr, esta relación disminuye -

sensiblemente en forma proporcional, mientras mayor sea el nivel de utilidades del Laboratorio, dándose el caso de que a 10% de utilidad, un incremento de ventas de \$ 100.00 equivale a una disminución de costo de \$ 10.00 lo que aún es muy atractivo, dado, que sobre los costos se tiene más control que sobre la cantidad de penetración del mercado - en un momento dado, en ambos casos la utilidad es neta.

Para que un Laboratorio se mantenga vivo y además para procurar su crecimiento futuro, es necesario que su operación sea lucrativa añadiendo el adecuado valor a los materiales que transforma en medicamentos, a un costo tal que permita generar utilidades adecuadas al esfuerzo de dicho laboratorio, dentro de los parámetros establecidos por la Secretaria correspondiente, la forma de controlar y conocer estos datos corresponde a la función de Costos, la cual necesita los datos de Producción para poder determinar estos parámetros, debiendo a su vez informar en forma oportuna a Producciones variables que ocurran para en su caso remediar o aprovechar dichas variaciones.

Finanzas a su vez es quien realiza las funciones correspondientes a la localización de los recursos de capital necesarios para la adecuada operación del Laboratorio.

La productividad se define, como la relación entre los beneficios logrados y la óptima aplicación de los medios utilizados para lograrlos. Consecuentemente mientras más provechosa sea la aplicación de estos medios, mayores beneficios serán logrados y la relación lograda será mayor.

CALCULO DEL PRECIO DE VENTA

El precio de venta de un producto es uno de los aspectos más importantes durante la introducción de un nuevo medicamento al mercado y en la administración moderna.

Para esto es necesario tomar en cuenta lo siguiente:

1. Precio tope; fijado por el gobierno
2. Competencia
3. Oferta y demanda

Además este precio debe dejar una utilidad al Laboratorio para que sea rentable.

Se recomienda tomar en cuenta los siguientes costos que son fáciles de calcular.

$$\text{Materia Prima Indirecta} + \text{Mano de Obra Indirecta} + \text{Gastos Indirectos de Producción} = \text{Costo Indirecto de Producción}$$

$$\text{Costo Primo} + \text{Costo Indirecto} = \text{Costo de Producción}$$

$$\text{Costo de Producción} + \text{Costo de Operación} + \text{Costo de Distribución} = \text{Costo Total}$$

$$\text{Costo total} + \% \text{ de Utilidad} = \text{Precio de Venta}$$

$$\text{Margen de utilidad} = \frac{\text{Utilidades}}{\text{Ventas}}$$

Índice de rotación de capital (IRC)

$$(\text{IRC}) = \frac{\text{Ventas}}{\text{Inversiones total}}$$

Costo de Ingredientes (CI)

$$(\text{CI}) = \frac{\text{Materias Primas} + \text{Empaque}}{\text{Ventas}}$$

Overhead (OH)

$$(\text{OH}) = \frac{\text{Gastos de Administración}}{\text{Ventas}} \quad \text{Costos de Operación}$$

Costo, excluidos los ingredientes (CEX)

CEX = Costo Total - Costo de Ingredientes

Indice de utilización de capacidad (IUC)

(IUC) = $\frac{\text{Producción}}{\text{Capacidad}}$ (en unidades)

Indice de liquidez (IL) = $\frac{\text{Capital de Trabajo}}{\text{Inversión Total}}$

Potencial de utilidades = MU x IRC

REQUERIMIENTOS SANITARIOS

Las disposiciones oficiales para el nuevo reglamento de establecimientos industriales dedicados a la fabricación de materias primas para elaboración de medicamentos - para Laboratorios y fábricas de medicamentos actualmente - publicado, hacen que todos los Laboratorios realicen un - control a conciencia de sus instalaciones y para los nuevos Laboratorios que quieran establecerse requerir y cumplir con estas nuevas disposiciones.

La gran mayoría de los Laboratorios en México cumplen con estos requisitos y poco a poco se suman los faltantes a estos.

Es de importancia resaltar el interés de esta Secretaría porque todos los establecimientos cumplan en estos decretos, además de que se impulsa la Industria y se obtienen mejores productos.

En este trabajo doy como referencia los artículos de este reglamento publicado el 5 de enero de 1982, en el Diario Oficial de la Nación.

Es importante mencionar las Buenas Prácticas de Manufactura como un requisito sanitario por ser estos procedimientos para procurar la buena calidad de los medicamentos fabricados.

Actualmente, en México existen ya publicados bastantes trabajos al respecto que pueden ser fácilmente consultados, por lo que solo hare referencia bibliográfica de este material.

REQUISITOS DE REGISTRO ANTE S.S.A.

Deben enviar la siguiente información, con índice numérico, acotamiento bibliográfico y fotocopia de la información científica correspondiente con su respectivo resumen al idioma español.

A) INFORMACION FARMACOLOGICA:

Farmacología preclínica

Plan de ensayo

Especie o especies en estudio y su justificación

Número de animales utilizados

Primer experiencia de dosis fija

B) RESUMEN DE LA EVALUACION FARMACODINAMICA:

Efecto terapéutico y su mecanismo de acción

Efectos adversos observados

Tejidos en los que se realizó el estudio morfológico, y su descripción histológica.

Sistemas metabólicos estudiados

Información de efectos a dosis excesivas

Seguridad y Eficacia.

C) RESUMEN DE LA DETERMINACION FARMACOCINETICA EN LA ADMINISTRACION A CORTO Y A LARGO PLAZO:

Incluyendo:

Absorción - distribución - biodisponibilidad - excreción.

D) BIOTRANSFORMACION:

Toxicidad preclínica.

Estudio y evaluación de la toxicidad a corto plazo a dosis única, a pequeño número de dosis en un período corto, estudio y evaluación a largo plazo - (un año o más).

E) ESTUDIOS ESPECIALES:

Reproducción, teratología, fecundidad, desarrollo, pre y postnatal.

Mutagenicidad.

Carcinogenicidad

Riesgos de dependencia.

EN EL CASO DE USOS SIMULTANEOS DE DOS O MAS MEDICAMENTOS, ES NECESARIO ESTUDIAR LA TOXICIDAD DE CADA UNO DE ELLOS POR SEPARADO, ASI COMO LA ASOCIACION DE LOS INGREDIENTES ACTIVOS EN EL PRODUCTO DEFINITIVO.

Resumen de las conclusiones en la extrapolación al hombre de los resultados obtenidos en el animal.

Carcinogenicidad - mutagenicidad

F) EVALUACION CLINICA:

Resumen y plan de ensayo para averiguar el potencial terapéutico en el hombre.

G) PLAN DE LA EXPERIENCIA DONDE SE JUSTIFIQUEN:

Observaciones clínicas practicadas.

Análisis efectuados.

Tipos de Pacientes estudiados:

- sanos
- enfermos

Número de sujetos evaluados.

H) RESUMEN DEL PRIMER ENSAYO EN:

- Sujetos sanos
 - Sujetos Enfermos
- Donde se señale:
Dosis inicial
Dosis subsecuentes
Vía de administración

I) DATOS FARMACOLOGICOS:

- Absorción
- Distribución - biodisponibilidad
- Excreción del medicamento

PROPIEDADES FARMACODINAMICAS

J) RESUMEN GLOBAL DE LA EVALUACION CLINICA:

- Duración de la administración
- Estudios farmacocinéticos totales
- Ensayo terapéutico de control diferente
- Farmacoterapéutico
- Quirúrgico
- Psicoterapéutico

K) RESUMEN E INDICACION DE LAS TECNICAS DE CONTROL DEL TRATAMIENTO:

De doble o simple anonimato
Comparaciones en un mismo enfermo
Testigos simultáneo y retrospectivos
Estudios con muestra fija
Resultados.

L) ENSAYOS SECUENCIALES INDICANDO EL VOLUMEN DE LA MUESTRA:

Posología fija y variable
Sitio del ensayo

M) ESTADISTICA GLOBAL DE LA EVALUACION CLINICA:

De dosis y efectos observados
Comparación de los diferentes tratamientos
Comparación con el tratamiento control diferente y su prueba de significación estadística.

RESUMEN DE EVALUACION ESTADISTICA

RECORDAR QUE MUCHA INFORMACION ENGAÑOSA SOBRE LAS INDICACIONES TERAPEUTICAS DE LOS MEDICAMENTOS TIENEN SU ORIGEN EN LA FRECUENTE CONFUSION ENTRE SIGNIFICACION ESTADISTICA Y VALOR TERAPEUTICO. El análisis estadístico evalúa la posibilidad de que se produzca un efecto determinado pero sin especificar si el efecto es beneficioso para el enfermo.

En el análisis final se deben considerar no solo las constantes de modificaciones bioquímicas sino también los efectos terapéuticos.

N) INFORMACION FARMACOGENETICA

O) BIODISPONIBILIDAD

P) LEYENDAS DE PROTECCION

Q) RESUMEN DE LA JUSTIFICACION PARA LA BASE DE PROPAGANDA SOLICITADA.

R) RESUMEN DE DATOS QUE SIEMPRE LLEVARA LA CONTRAPORTADA DE LA PROPAGANDA DEL PRODUCTO AUTORIZADO:

INDICACIONES

Administración

Biodisponibilidad

Excreción

Acciones secundarias

Reacciones adversas

Contraindicaciones

Datos de toxicidad

- Aguda

- Crónica

Posología

- Dosis media por 24 horas en adultos y niños

- Dosis mínima por vez por 24 horas en adultos y niños.

Leyendas de protección

Instructivo y advertencias (en caso necesario)

S) COPIA DE PROTOCOLOS DE ESTABILIDAD ELABORADOS EN EL PAIS DE ORIGEN, PARA ESTABLECER LA FECHA DE CADUCIDAD.

DOCUMENTOS QUE DEBEN ANEXARSE A LA SOLICITUD:

- 1.- Fotocopia de la Licencia Sanitaria vigente.
- 2.- Fotocopia del Registro del Padrón Nacional de la Industria Farmacéutica (IFA).
- 3.- Copia fotostática de la Clave del Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Público (En su caso).
- 4.- Información científica completa del medicamento sobre los siguientes capítulos:
 - a) Nombre genérico; fórmula cualitativa y cuantitativa y pruebas físico-químicas.
 - b) Método de análisis para identificación y control de calidad.
 - c) Lista completa de las materias primas y aditivos necesarios para la elaboración del producto.
 - d) Proceso general de fabricación.
 - e) Farmacología preclínica con demostración de eficacia y seguridad del o de los fármacos.
 - f) Estudios de farmacología clínica (Fases 1, 2 y 3).
- 5.- Cuatro proyectos de etiquetas e instructivos y características de los envases primario, secundario y empaque.
- 6.- Dos fotografías tamaño postal a colores, de envase primario, envase secundario y forma farmacéutica cuando sea posible.
- 7.- Fotocopia del Registro del producto, otorgado por la Secretaría de Salubridad y Asistencia (en caso de revisión).



SECRETARIA DE SALUBRIDAD Y ASISTENCIA
DIRECCION GENERAL DE CONTROL DE ALIMENTOS
BEBIDAS Y MEDICAMENTOS

7-4000-1-01

(LLENAR EN ORIGINAL Y CINCO COPIAS)

| | | |
|---|--|--|
| SOLICITUD DE REGISTRO O REVISION DE MEDICAMENTOS | | N° ENTRADA |
| C DIRECTOR GENERAL PRESENTE | | USO EXCLUSIVO SSA |
| NUMERO DEL TITULAR DEL REGISTRO DOMICILIO (CON CODIGO POSTAL) TELEFONOS TELEX | | FECHA DIA MES AÑO RES Y/O DE CAUSANTES LICENCIA SANITARIA N° VIGENTE HASTA FECHA MES AÑO REGISTRO IFA N° VIGENTE HASTA DIA MES AÑO |
| SOLICITA A USTED ATENTAMENTE REGISTRO <input type="checkbox"/> REVISION <input type="checkbox"/> DEL MEDICAMENTO: | | |
| MARCA REGISTRADA O NOMBRE COMERCIAL | | CLAVE DEL REGISTRO DE SSA (SI ES REGISTRO) |
| FORMA FARMACÉUTICA | | |
| DATOS GENERALES DEL MEDICAMENTO ALIFÁTICO <input type="checkbox"/> MINERALIZADO <input type="checkbox"/> HIBRIDADO <input type="checkbox"/> MULTIFARMACO <input type="checkbox"/> EMPURABLE <input type="checkbox"/> | | N° DE EXPEDIENTE CLAVE PRONOMBRE (USO EXCLUSIVO SSA) |
| (FIRMAR) PROTESTA DE DECIR VERDAD | | |
| NOMBRE Y FIRMA DEL TITULAR DEL REGISTRO | | NOMBRE Y FIRMA DEL QUÍMICO RESPONSABLE DEL LABORATORIO |
| USO EXCLUSIVO SSA | | |
| ACUERDO SI APRUEBA <input type="checkbox"/> NO SE APRUEBA <input type="checkbox"/> | | FECHA DIA MES AÑO |
| EL DIRECTOR GENERAL DE CONTROL DE ALIMENTOS, BEBIDAS Y MEDICAMENTOS | | |

| I- COMPOSICION CUALI Y CUANTITATIVA DEL MEDICAMENTO (A, B Y C) | | | | |
|--|----------------------|--|--|--|
| A- FORMULA INVARIABLE (FARMACOS ACTIVOS) | | | | |
| DESCRIPCION + | PARA USO DE LA S S A | | CANTIDAD(S) O POTENCIA ++ DE LA PRESENTACIONES | |
| 1 | | | | |
| 2 | | | | |
| 3 | | | | |
| 4 | | | | |
| 5 | | | | |
| 6 | | | | |
| 7 | | | | |
| 8 | | | | |
| 9 | | | | |
| 10 | | | | |
| 11 | | | | |
| 12 | | | | |
| 13 | | | | |
| 14 | | | | |
| 15 | | | | |
| 16 | | | | |
| 17 | | | | |
| 18 | | | | |
| 19 | | | | |
| 20 | | | | |
| *UTILICE LA DENOMINACION COMUN INTERNACIONAL (DCI) EN ESPAÑOL APROBADA POR LA OMS, PUBLICADA EN LAS LISTAS OFICIALES; EN EL CASO DE NO EXISTIR ESTA DENOMINACION, SERVASE ANTES EL NOMBRE QUÍMICO COMERCIAL. EN ESTE CASO, LA S S A DETERMINARÁ POSTERIORMENTE LA DENOMINACION DEFINITIVA. | | | | |
| **EN LAS COLUMNAS DE CANTIDAD, UTILICE EL SISTEMA INTERNACIONAL DE UNIDADES (S.I.) SI DE TRATA DE UNIDADES BIOLÓGICAS, ESPECIFIQUE ESTAS | | | | |

**B- FORMULA VARIABLE
(ENCIENTES, VEHICULOS Y ADITIVOS)**

DESCRIPCION

CANTIDAD (SI)

| | | |
|----|-------|-------|
| 1 | _____ | _____ |
| 2 | _____ | _____ |
| 3 | _____ | _____ |
| 4 | _____ | _____ |
| 5 | _____ | _____ |
| 6 | _____ | _____ |
| 7 | _____ | _____ |
| 8 | _____ | _____ |
| 9 | _____ | _____ |
| 10 | _____ | _____ |

C- FORMULA VARIABLE ALTERNANTE

| | | |
|----|-------|-------|
| 1 | _____ | _____ |
| 2 | _____ | _____ |
| 3 | _____ | _____ |
| 4 | _____ | _____ |
| 5 | _____ | _____ |
| 6 | _____ | _____ |
| 7 | _____ | _____ |
| 8 | _____ | _____ |
| 9 | _____ | _____ |
| 10 | _____ | _____ |

- EN FORMULA VARIABLE UTILICE DENOMINOS QUIMICOS CONCORDADOS SEGUN LA NOMENCLATURA DE LA UNION INTERNACIONAL DE QUIMICA PURA Y APLICADA (IUPAC)
 - EN FORMULA ALTERNANTE LOS SUBSTANCIOS DEBEN APARECER EN EL SIGUO ORDEN Y CON EL SIGUO DENOMIO QUE ANUE-
 LLAN A LAS QUE EVENTUALMENTE SUSTITUIRAN

II- MATERIAS PRIMAS USADAS EN LA ELABORACION DEL MEDICAMENTO

III- ENVASE PRIMARIO

MATERIAL Y ESPECIFICACIONES

TIPO

CAPACIDAD

IV- ENVASE SECUNDARIO

MATERIAL

TIPO

CAPACIDAD

**V- IDENTIFICACION E INSTRUCCIONES ESPECIFICAS DE LA(S) PRESENTACION(ES)
DEL MEDICAMENTO**

PRODUCTO PARA USO

GENERAL EN EL PAIS Y EXPORTACION

SECTOR PUBLICO

CLAVE: _____

EXPORTACION EXCLUSIVAMENTE

LISTA MEDICA

ORDENAL DE GOBIERNO

PRESENTACION (ES) Y NUMERO DE UNIDADES EN CADA CASO.
 MENCIONE TAMBIEN LA (S) CANTIDAD (ES) DE PRINCIPIO (S) ACTIVO (S)

VI- INDICACIONES TERAPEUTICAS

- 1-
- 2-
- 3-
- 4-
- 5-

ANOTAR EN ORDEN DE IMPORTANCIA PARA LAS SUS DELICITA AUTORIZACION CON FINES DE PROPAGANDA MEDICA O DE PUBLICIDAD

VII- BASE DE PROPAGANDA SOLICITADA

MEDICA

PUBLICIDAD COMERCIAL

AL RESPONDERA DE LAS INDICACIONES TERAPEUTICAS CONVENIDAS Y REQUERIDA AUTORIZACION DE U.S.D.

VIII- CONTRAINDICACIONES

IX- EFECTOS ADVERSOS

X- TOXICIDAD AGUDA Y CRONICA

XI- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS O ALIMENTARIAS

**XII- IDENTIFICACION EN ENVASES Y ETIQUETA E INSTRUCCIONES ESPECIFICAS.
(CONSULTAR LA HOJA N. 2 DE RESUMITOS)**

XIII-LEYENDAS DE ADVERTENCIA

ESTE DATO PODRA FIGURAR POR SEPARADO EN UN INSTRUCTIVO QUE SE ANEXE A ESTA SOLICITUD

- SI EL ESPACIO ES INSUFICIENTE, AGREGUE UN ANEXO HACIENDO REFERENCIA AL NUMERO ROMANO CORRESPONDIENTE

- CONSULTE LAS "HOJAS DE REQUISITOS" EN DONDE APARECE LA RELACION DE DOCUMENTOS QUE DEBEN ANEXARSE A ESTA SOLICITUD

LOS SIGUIENTES DATOS DEBEN CONSIGNARSE EN EL CAPITULO XII DE LA HOJA 6 DE LA SOLICITUD.

- 1.- Nombre comercial.
- 2.- Fórmula invariable.
- 3.- Forma farmacéutica.
- 4.- Presentación o contenido.
- 5.- Clave del Registro (S.S.A.)
- 6.- Vía de administración.
- 7.- Lote.
- 8.- Condiciones de manufactura.
- 9.- Titular del Registro.
- 10.- Precio máximo al público.
- 11.- Leyendas de conservación.
- 12.- Fecha de caducidad, en su caso.
- 13.- Modo de empleo.
- 14.- Leyendas de advertencia (consigne en Capítulo XIII).
- 15.- Tipo de medicamento de acuerdo con la Fracción del Artículo 271 del Código Sanitario.
- 16.- Dosificación, en su caso.
- 17.- Leyendas específicas (Uso general en el país, sector público, exportación, muestra médica, etc.).

LOS ENVASES PRIMARIO Y SECUNDARIO, ASI COMO LA FORMA FARMACEUTICA MISMA, DEBERAN SER IGUALES A LAS FOTOGRAFIAS A COLOR ENVIADAS A ESTA DIRECCION CON LA SOLICITUD DE REGISTRO PARA CADA UNA DE LAS PRESENTACIONES AUTORIZADAS.

PRESENTE LA SOLICITUD EN ORIGINAL Y CINCO COPIAS.

R E S U M E N

La necesidad que se genera de la expansión tecnológica de la farmacia, hace necesaria la constante actualización informativa debido a los procesos y a la gran variedad de sus medicamentos. En años anteriores la información científica y técnica de que disponía la Industria Farmacéutica en México, era pobre pues no existía forma de llegar a los grandes avances realizados en otros países con alta tecnología desarrollada. Lo cual hacía que los proyectos y nuevos estudios permanecieran en la obscuridad durante muchos años, antes de darse a conocer, aunque en otros países del mundo ya eran realidades disponibles.

Toda la información actualizada llegaba con cinco o diez años de retraso, debido a que en México no existe tecnología desarrollada. Actualmente y gracias al esfuerzo de personas, organizaciones y dependencias estatales es posible consultar al mismo tiempo que en otros países, tecnología e información científica, en muchos campos del saber humano. La información da nuevas ideas y gran cantidad de alternativas para la planeación, investigación y desarrollo de nuevos medicamentos.

Una de las aportaciones más significativas del nuevo régimen mexicano a la modernización del país, ha sido, sin lugar a dudas su esfuerzo de planeación del desarrollo económico y social, por lo menos en lo que a la presente década se refiere, por tal razón es importante aprovechar este logro. Tal esfuerzo de planeación ha sido particularmente oportuno por que sienta las bases de una nueva etapa en el desarrollo nacional, con mayor sentido de continuidad y con énfasis reiterado en cuanto a prioridades, criterios y tareas de promoción.

Tanto el plan laboral de desarrollo como el plan nacional de desarrollo Industrial han permitido al país contar con un marco referencial y con una política básica para el desarrollo articulado de nuestro esquema demográfico y de la actividad productora de bienes y servicios, representada ésta última por el sector Industrial, donde se involucra a los laboratorios farmacéuticos.

El espíritu de esta política establece, además, de que la planeación e información sea a la vez participativa y dinámica para provocar la constante respuesta de los sectores involucrados en este caso los Q.F.B. y al mismo tiempo, estimular un proceso de enriquecimiento tecnológico e informativo del que el país en su conjunto será el primer beneficiado después de los profesionistas.

Los laboratorios farmacéuticos deben asegurar las satisfacciones de la demanda, de acuerdo con el ritmo creciente de la población nacional y con multiplicación de necesidades derivadas del mismo desarrollo. También los mercados exteriores deben ser estudiados para promover en gran escala la exportación de medicamentos nuevos manufacturados en condiciones de amplia competitividad internacional, al menos para países con menor desarrollo que el nuestro.

Esto se intenta lograr con una mejor información técnico industrial.

En nuestro país, dadas las necesidades impuestas por el franco desarrollo técnico industrial que en él se verifica se hace indispensable prever con suficiente exactitud las necesidades de producción de nuevos medicamentos que se requieran en años venideros.

Es importante recordar que este tipo de información es directa ya que es una información original, mientras más fuentes o bancos se consulten más completa será la información del nuevo medicamento. Además de estos bancos se va de lo general a lo específico según las necesidades y la vigencia de la información que es siempre actualizada. Una condición de una verdadera síntesis es la fidelidad de la misma. La síntesis deberá tener ni más ni menos de los necesarios, lo necesario es aquello sin lo cual no podría entenderse el conocimiento sintetizado.

La capacidad para sintetizar la información es parte de los procesos de nuestra inteligencia y ésta al menos hasta ahora no podemos aumentarla o disminuirla a nuestro antojo, sin embargo, si es posible hacer crecer nuestra habilidad en el manejo de nuestra capacidad de síntesis para aprovechar la información original.

Como consecuencia a través de los años o en un futuro México tendrá tecnología propia y de esta dependerá el éxito de nuestro país.

Es por eso que la intención objetivo de este capítulo, es proporcionar a los próximos profesionistas de la carrera de Q.F.B. una guía que puede ayudarles en el mejor desenvolvimiento de sus actividades profesionales futuras, pues desgraciadamente cuando uno ingresa en la Industria e investigación, este tipo de información no es impartida en las aulas de clase y las herramientas para solucionar estos problemas son pocas.

Cambios en las disposiciones legales, estatales, políticas empresariales, descontrolan a los recién egresados.

Además la falta de comunicación impide el mejor desarrollo - de nuestras actividades.

Esta guía pretende presentar alternativas de consulta e información que reditúen en el desarrollo profesional de los alumnos. Cada experiencia positiva debe ser aprovechada para evitar las barreras que presentan nuestras labores.

Aunque gran parte de la Industria Farmacéutica de - pende de tecnología extranjera, es conveniente la prepara - ción adecuada, para evitar la dependencia tecnológica extranjera.

Las organizaciones que concentran profesionales o a la gran mayoría de los profesionales de este ramo, se esfuerzan por mantener un alto grado de actualización. Gran parte de este trabajo debe ser realizado por el profesional interesado.

A través de los años futuros México tendrá una tecnología propia y de la mejor preparación dependerá el éxito.

Un gran porcentaje de la Industria se encuentra concentrada en la ciudad de México y ciudades circunvecinas, lo que hace que la competencia de mercado y servicios sea insuficiente. A futuro esta Industria irá a nuevos estados con mejores servicios y mejor distribución de éstos.

En estas ciudades la información será de mayor necesidad, por lo tanto es indispensable el mantener contacto - con la información y organizaciones que permitan mejorar la Industria en lugares lejanos al Distrito Federal.

La falta de interés por actualizarse depende de la información disponible, y ésto sucede al ingresar a la Industria. Este trabajo puede ser aplicado en todas las áreas de la Industria Farmacéutica donde el Q.F.B. forma parte de ella, y la cooperación interdepartamental de esta Industria permitirá gran desarrollo.

La rutina diaria en el trabajo impide el deseo a que se busquen nuevos caminos a la tecnología. En la actualidad el costo en tiempo y dinero es mínimo para consultar los medios disponibles actualizados de información farmacéutica, en todos sus niveles y campos. Si la tecnología ha avanzado tanto en tan poco tiempo, esta debe ser aprovechada aquí en México para que aún sin tener todavía la tecnología, crear una propia y en beneficio de la profesión y México.

Todavía hace algunos años la carrera de Q.F.B. se creía servir para estar en la farmacia o en la botica.

Actualmente el Q.F.B. tiene muchos más campos de acción, desde los muy técnicos hasta los administrativos, es por eso que es necesario la actualización constante en todos los campos relacionados, pues la superación profesional -- tiende a ocupar puestos directivos que requieren el conocimiento actual y amplio en muchas áreas aún no relacionadas con la farmacia.

La experiencia ha demostrado que mientras más conocimientos se tienen, más oportunidad hay de alcanzar el éxito.

No pretendo decir que se debe hacer para la obtención del éxito, pero si creo conveniente que de la experiencia que se ha obtenido se saque provecho para los nuevos profesionistas que se inician en la Industria.

Poca gente aprovecha la experiencia de otros, espera a vivirla personalmente intentando dar otras soluciones que no se avanza rápidamente.

Uno de los pilares básicos del desarrollo del país - es la Industria y de la mejor preparación de sus técnicos - responsables dependerá su éxito.

RECOMENDACIONES,

Después de realizar el trabajo bibliográfico y de información se recomiendan los siguientes puntos:

- I) Informarse exhaustivamente de los requisitos legales y administrativos, para poder aprovechar mejor el tiempo en los trámites a realizar.
- II) Después de realizar los estudios recomendados por este trabajo simplificar la información y mantenerla ordenada.
- III) Permanecer al tanto de los cambios probables, en cuanto a la economía del nuevo producto y reevaluar esta situación cuantas veces sea necesario.
- IV) Buscar los mejores elementos del producto para poder manejarlos en su favor, para introducirlos a la competencia del mercado, con los mejores beneficios para el Laboratorio.
- V) Aprovechar la situación cuando ésta sea favorable.
- VI) No olvidar que pueden existir situaciones negativas para continuar con el proyecto, pues en la actualidad la situación puede no ser favorable.
- VII) Mantener una actitud positiva durante todo el proceso de planeación.
- VIII) Programar adecuadamente cada uno de los pasos a seguir y dar tiempo definido para terminar cada uno de ellos.
- IX) Llevar un control de los avances del proyecto desde el inicio hasta el final. Encontrando las razones por las cuales hay retrasos, y tratar de corregirlos.

B I B L I O G R A F I A

- HIDALGO Y MONDRAGON MA. DEL CONSUELO
FARMACIA QUIMICA
ED. ALHAMBRA, S.A.
1a. ED. 1970.

- I. TAYLOR
INGENIERIA ECONOMICA
ED. LYMUSA W.
2a. ED., 1980, CAP. 1, 7, 17, 19.

- HAMDY A. TAHA
INVESTIGACION DE OPERACIONES. UNA INVESTIGACION.
ED. REPRESENTACIONES Y SERVICIOS DE INGENIERIA, S.A.
MEXICO, D.F., 1977.

- REYES PONCE AGUSTIN.
ADMINISTRACION DE EMPRESAS, TEORIA Y PRACTICA.
ED. LYMUSA W.
1° y 2° PARTE,
MEXICO, 1975.

- HAMNER E. CHARIES
DRUG DEVELOPMENTT
ED. C.R.C. PRESS
1° ed. 1982.

- ELSEVIER / NORTH - HOLLAND
FORMULATION AND PREPARATION OF DUSAGE FORMB
ED. J. POLDERMAN
NEW YOR, 1977.

- DRILL E. VICTOR
FARMACOLOGIA MEDICA
ED. PRENSA MEDICA MEXICANA
MEXICO, 1974.

- FAULHABER A. THOMAS
PLANEACION ESTRATEGICA DE LA PRODUCCION
ED. TECNICA, S.A.
MEXICO, 1975.

- GIRAL JOSE, GONZALEZ SERGIO
TECNOLOGIA APROPIADA
ED. ALHAMBRA MEXICANA
MEXICO, 1980.

- LITNER, C. J.
QUALITY CONTROL IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY
ED. ACADEMIC PRESS
NEW YORK, 1973.

- L. J. RAVIN
REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES
ED. MACK PUBLISHING COMPANY
EASTON, 1980.

- WADKE D. A. AND JACOBSON H.
PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS
ED. MARCEL DEKKER, INC.
NEW YORK, 1980.

- CODIGO SANITARIO DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
ED. PORRUA, S. A.
17° ED.
MEXICO, D.F., 1981.
- REGLAMENTOS DE ESTABLECIMIENTOS INDUSTRIALES DEDI-
CADOS A LA FABRICACION DE MATERIAS PRIMAS PARA LA
ELABORACION DE MEDICAMENTOS Y DE LABORATORIOS O -
FABRICA DE MEDICAMENTOS, S. S. A.
- DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACION
5 ENERO 1982.
- TERRY R. GEORGE
PRINCIPIOS DE ADMINISTRACION
C. EDITORIAL CONTINENTAL
MEXICO, 1970.
- E. G. SHAMI
THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY
LEA AND FEBIGER
PHILADELPHIA, U.S.A.
Cap. 1 - 1976.