

26
2ef.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA



EXÁMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUÍMICA

"AVANCES EN LA SÍNTESIS DEL KETOCONAZOL"

TRABAJO MONOGRAFICO DE
ACTUALIZACION
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
INGENIERO QUIMICO
P R E S E N T A :
ANDRES CARMONA PEREZ



MEXICO, D. F.

1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Jurado Asignado :

Presidente : Prof. Medina Oropeza Jaime

Vocal : Prof. Marambio Dennett Eduardo

Secretario : Prof. Galdeano Bienzobas Carlos

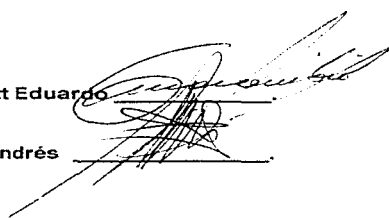
1er. Suplente : Prof. Guevara Soto Gustavo

2o. Suplente : Prof. Rodríguez Rivera Fernando de Jesús.

Tema desarrollado en : Biblioteca y Hemeroteca de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Asesor del tema : Marambio Dennett Eduardo

Sustentante : Carmona Pérez Andrés

Handwritten signatures of the jury members, including the assessor and the presenter, written over horizontal lines.

Jurado Asignado :

Presidente : Prof. Medina Oropeza Jaime

Vocal : Prof. Marambio Dennett Eduardo

Secretario : Prof. Galdeano Bienzobas Carlos

1er. Suplente : Prof. Guevara Soto Gustavo

2o. Suplente : Prof. Rodriguez Rivera Fernando de Jesús.

Tema desarrollado en : Biblioteca y Hemeroteca de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Asesor del tema : Marambio Dennett Eduardo 

Sustentante : Carmona Pérez Andrés 

*A la maestra Susana Flores Almazán por
su apoyo y guía incondicionales...*

*A la UNAM, sus maestros y gente porque
me permitieron forjar este camino...*

*A Isabel por tu amistad sincera y apoyo
inigualable...*

GRACIAS

Mamá esto representa la tan anhelada conclusión de nuestro esfuerzo. Gracias por darme la vida, tu apoyo, dedicación y guía en todo momento de mi vida. Te quiero mucho mamá....

Tío, por tu apoyo y orientación incansables que hicieron de esto solamente una muestra del amor que te tengo...

Tía, porque existes en mi corazón y alma con tanta intensidad que sin ti esto no sería igual. Gracias Ma...

A mis hermanos Carlos, Ale e Inés porque me enseñaron a aprender y a enseñar. Gracias...

A tí Claudia porque solamente me apoyaste, empujaste, amaste y te hiciste presente en mi vida, gracias...

Y a todos los que estuvieron alrededor de mi en estos años, gracias...

Andrés

ÍNDICE

DESCRIPCIÓN

PÁGINA

| | |
|--|------------|
| A. Introducción | 1 |
| B. Capítulo 1 : | |
| B.1.Antecedentes Teóricos y Médicos | 1 |
| B.2.Características Físicoquímicas | 8 |
| C. Capítulo 2 : | |
| C.1.Síntesis Reportadas | 11 |
| D. Capítulo 3 : | |
| D.1.Temas Afines al Ketoconazol | 38 |
| D.2.Igualdades y Diferencias entre Moléculas | 42 |
| D.3.Estudios Realizados al Ketoconazol | 48 |
| E. Capítulo 4 : | |
| E.1.Introducción Económica | 51 |
| E.2.Estudio de Mercado | 51 |
| E.3.Materias Primas y Equipos Utilizados | 59 |
| E.4. Consideraciones | 72 |
| E.5.Cálculo de Costos Anuales de Operación | 73 |
| E.6.Proyección Financiera (Estados Proforma) | 77 |
| F. Conclusiones y Bibliografía | 105 |

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El propósito fundamental de este trabajo bibliográfico, es realizar una actualización y un estudio de los avances de la síntesis del Ketoconazol. Sin embargo en el curso de la realización de dicho trabajo, se descubrió que además de un reporte de avances de síntesis, un estudio financiero y escalamiento a nivel industrial daría un mejor enfoque del potencial económico que representa el Ketoconazol para cualquier industria o inversionista.

Primero se realiza un estudio y una revisión del marco teórico y de acción biológica del Ketoconazol. Esta sección tiene como objetivo resaltar y establecer los parámetros necesarios para el entendimiento y comprensión del resto de la investigación.

Posteriormente se profundiza en características y derivaciones de la mayor parte de las moléculas antifúngicas, familia a la que pertenece el Ketoconazol. Dentro de dichas características se consideraron características de la acción biológica, propiedades químicas y efectos secundarios, ahondando principalmente en propiedades de la acción biológica y químicas.

Una vez establecidas las bases médicas y químicas de las principales moléculas involucradas con el Ketoconazol, se realizó un investigación bibliográfica para determinar las síntesis reportadas a lo largo de los últimos 20 años.

Se decidió que otra parte de este trabajo se enfocara hacia la obtención de Ketoconazol a nivel industrial, ya que actualmente existen muy pocos productores y es momento de penetrar el mercado nacional. Por esta razón se realiza una proyección de evolución de la molécula, ya que una vez liberada la patente se prevén cambios significativos en la síntesis a fin de reducir

costos y penetrar el mercado.

Posteriormente se realiza un estudio de mercado, en el que cabe mencionar que la información obtenida es a partir de resultados publicados por organismos gubernamentales y en algunos casos compañías especializadas. Por lo que la exactitud esperada se aceptable.

A partir de los datos obtenidos del estudio de mercado, costos de materias primas y equipos, se realiza un análisis financiero Proforma a fin de obtener datos suficientes para justificar un proyecto de esta magnitud.

Con un estudio como el que se presenta, se pretende establecer a través de un ejercicio una nueva oportunidad para la industria mexicana que es posible ya que le factibilidad y rentabilidad del proyecto, ofrece una buena oportunidad de negocio.

CAPÍTULO 1

ANTECEDENTES TEÓRICOS Y MÉDICOS

En nuestra vida cotidiana, el medio ambiente presenta constantemente un peligro latente para nuestro organismo, nuestro sistema de defensas contra las infecciones que circulan por todo nuestro medio son muy eficientes, sin embargo; existen algunos casos en que nuestro sistema de defensa contra estas infecciones no se encuentra en optimas condiciones o suficientemente fuerte para combatir estos peligros. En estos momentos es cuando un organismo es atacado por parásitos que producen infecciones internamente y/o externamente.

Una infección es una alteración producida en el organismo, ya sea humano o animal, producida por la presencia de ciertos parásitos. Estos parásitos atacarán la zona con menor nivel de defensas, aún cuando signifique invadir al organismo internamente.

Desde hace siglos se tenía detectada la presencia de dichos microorganismos en el medio ambiente y se usaban sustancias químicas para controlar su ataque a las heridas y enfermedades infecciosas.

Los egipcios encontraron excelentes sistemas para evitar las infecciones, mediante la combinación de especias, aceites, vegetales y gomas. Se pueden observar los resultados en las momias egipcias.

Los persas enseñaron a su pueblo a guardar el agua potable en recipientes de cobre bruñido, esto demuestra que también los persas tenían conciencia de la existencia de dichos microorganismos.

Durante el siglo XIX, se utilizaron compuestos que demostraron empíricamente sus propiedades germicidas o antiinfecciosas.

Los compuestos germicidas o antiinfecciosos son sustancias capaces de destruir dichos parásitos y así contrarrestar los efectos que pudieran llegarse a presentar en el organismo a causa de dichos parásitos.

Los germicidas se clasifican en función a su uso, como bactericida, fungicida, virucida y amebicida.

Cada tipo de germicida ataca distinto tipo de parásito, por ejemplo : el bactericida atacará a las bacterias que se encuentren dentro del organismo, el fungicida atacará a los hongos, virucida a los virus, etc...

Una de las propiedades necesarias que debe poseer un germicida es el amplio espectro, dicha propiedad consiste en que rara vez favorecerá la reinfección y por razones obvias dicha característica es ampliamente deseable en un germicida, además del tipo de germicida que se utilice, es necesario conocer la zona que donde el germicida ataque mejor al parásito, por esta razón; a los germicidas también se les clasifica en dos tipos :

- Agentes antiinfecciosos o germicidas tópicos.
- Agentes antiinfecciosos o germicidas sistémicos.

La zona donde mejor defenderán los germicidas tópicos son zonas superficiales, principalmente la piel, cuero cabelludo, uñas.

La zona donde mejor defenderán los germicidas sistémicos, como su nombre refiere, los sistemas del organismo. Las zonas internas del cuerpo.

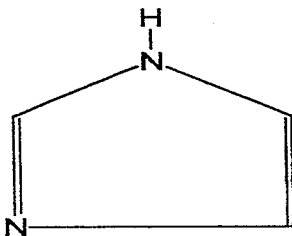
Una de las aplicaciones principales de los agentes antiinfecciosos tópicos es que son agentes necesarios para realizar todo tipo de procedimiento antiséptico, ya que dichos agentes protegen contra infecciones provocadas por microorganismos presentes en el medio ambiente.

Una de las principales representaciones de las infecciones tópicas son las micosis. Una micosis es una infección en la piel del organismo, a pesar de utilizar agentes tópicos para prevenir infecciones micóticas, es posible que algunos parásitos, principalmente bacterias y hongos, ataquen e invadan la piel.

Es posible utilizar drogas antifúngicas en el tratamiento de infecciones dermatológicas, ya que en algunos casos el tipo de infección es fúngico, causado por hongos dermaticos. Dichas infecciones forman la menor parte de las infecciones en el ser humano que vive en clima templado, sin embargo basándonos en la frecuencia de apariciones de dicha infecciones, las infecciones fúngicas son apreciables y es necesario mantener un control de dichas infecciones.

Los agentes antimicóticos o antifúngicos, como anteriormente se dijo, son agentes que atacan infecciones que se presentan en el tejido cutáneo, sin embargo; se debe tener en mente que estos agentes actuarán de forma distinta en función a la concentración que se aplique. Existen algunos que carecen de actividad antifúngica en bajas dosis pero con dosis mayores tendrán una alta actividad antifúngica.

La lista de sustancias químicas que existen contra infecciones fúngicas o sustancias químicas antifúngicas es extremadamente amplia. Principalmente los Imidazoles y sus derivados. A continuación se presenta la molécula del Imidazol :



IMIDAZOL

Varios de los Imidazoles y sus derivados poseen características antifúngicas de amplio espectro. Son efectivos contra casi todos los hongos que atacan normalmente al ser humano y contra algunas bacterias y protozoarios.

Todos los miembros del grupo de los Imidazoles poseen el mismo espectro de acción. Si su concentración es alta son fungicidas, si su concentración no es alta su espectro de acción se reduce al inhibidora de hongos como : *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Coccidioides immitis*, *Histo-plasma capsulatum*, *Madurella mycetomi*, *Mucor*, *Paracoccidioides brasiliensis* y *Phialophora* entre otras. Solamente se ha observado resistencia adquirida contra los Imidazoles en la *Cándida Albicans*, por lo que se está experimentando continuamente para encontrar alguna sustancia efectiva 100% y constante contra dicho

hongo.⁽⁴⁾

El Ketoconazol es un derivado del Imidazol, por lo que podemos clasificarlo como antimicótico de amplio espectro Dentro de la actividad farmacológica que presenta el Ketoconazol, ataca las enfermedades producidas por hongos o micosis que se dividen en dos grupos principalmente : ⁽⁵⁾

- Las micosis superficiales, dermatomicosis o dermatofitosis; afectan epidermis, cabello, uñas y mucosas.
- Las micosis profundas o sistémicas; afectan el tejido subcutáneo y diversos órganos internos.

El Ketoconazol administrado oralmente, tiene un amplio espectro en el ataque de las micosis en general, ya sean superficiales o sistémicas.

Aunado al Ketoconazol encontramos que los Imidazoles más comunes dentro del mercado comercial son el Clotrimazol, Econazol, Miconazol, entre otros. Sin embargo el Miconazol y el Ketoconazol son antifúngicos sistémicos, a diferencia del resto que son tópicos.

El mecanismo de acción de los agentes antifúngicos que alteran la permeabilidad de la membrana celular, el Ergosterol es el componente fundamental de las membranas de los hongos y su síntesis es bloqueada por los agentes antifúngicos, especialmente los Imidazoles, causando pérdida significativa de sustancias intracelulares llevando el hongo a la muerte. ⁽⁶⁾

El mecanismo de acción antifúngico del Ketoconazol es variado, pero el daño que hace a la célula se debe a una combinación de mecanismos tales como al inhibición de la síntesis de Ergosterol, alteración en la composición de lípidos no esteroidicos de la membrana plasmica, la interferencia con al respiración aeróbica y posiblemente otro tipo de disfunciones en la membrana celular fúngica.

Es por esto que el Ketoconazol actúa mucho mejor en los hongos en crecimiento que los

completamente desarrollados, ya que la modificación del ambiente intracelular de los hongos, produce trastornos en el metabolismo y necrosis celular.⁽⁴⁴⁾

Cuando el Ketoconazol es administrado por vía oral ejerce una acción de amplio espectro en numerosas infecciones micóticas superficiales y sistémicas pero es necesario un medio ácido para lograr la dilución del Ketoconazol en el cuerpo pero las drogas antiácidas, las que reducen la acidez gástrica, pueden reducir la biodisponibilidad del Ketoconazol.

Más del 90% del Ketoconazol circulante en el cuerpo humano, se encuentra unido a proteínas. El índice de eliminación del Ketoconazol es función de la dosis suministrada, cuando se administran 200 mg la vida media del Ketoconazol en el cuerpo humano es de aproximadamente 90 minutos, sin embargo cuando se administra una dosis cuádruple, 800 mg, la vida media se incrementa hasta 4 horas. Sin embargo en la orina aparece una mínima cantidad de Ketoconazol inalterado, lo que significa que se procesa prácticamente toda la dosis en el cuerpo humano y este procesamiento se lleva a cabo en el hígado.⁽⁴⁵⁾

Dentro de los efectos indeseables que conlleva la administración de Ketoconazol son las náuseas y vómitos, pueden reducirse estos efectos secundarios si se administra el medicamento junto con alimentos.

Otros efectos menos comunes son la anorexia, cefaleas, epigastralgia, fotofobia, parestesias, gingivorragia, rash y trombocitopenia.⁽⁵¹⁾

En algunos casos, entre el 5-10% de pacientes consumidores de Ketoconazol, se presenta disfunción hepática que se acredita al consumo de Ketoconazol.

Se ha encontrado que el Ketoconazol es un excelente antifúngico contra la *Cándida Albicans*, ya que tiene un poder fungicida de 100 veces mayor que la mayoría del resto de los antifúngicos.

También se ha encontrado que el Ketoconazol es posible utilizarlo contra la alopecia, la alopecia en un hongo que ataca el cuero cabelludo, se aplica a través de cremas, lociones, geles y liposomas. Se descubrió que no solamente elimina la alopecia, sino que mejora la calidad general del cabello.

CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS

Las características fisicoquímicas^(2,40) que presenta el Ketoconazol son las siguientes : el Ketoconazol es un fármaco antifúngico que pertenece al grupo de los imidazoles, se caracteriza por poseer un anillo imidazólico libre unido mediante un enlace C-N a otros anillos aromáticos.

Es débilmente dibásico y por lo que requiere medio ácido para su disolución y absorción. Se caracteriza por ser un polvo cristalino de color blanco crema, inodoro y ligeramente amargo, cuyo punto de fusión es 146 °C, solubilidad en etanol 1 parte de Ketoconazol por 54 de etanol, en cloroformo 1 parte por 2, en metanol 1 parte por 9, totalmente soluble en medio ácido, muy poco soluble en éter y prácticamente insoluble en agua (aproximadamente 40 µg/ml a 23 °C).

Dentro del espectro infrarrojo presenta bandas de absorción a 1507, 1640, 1240, 1258, 1200, 1221 cm^{-1} .

En lo referente a dosificación, en general podemos decir que :⁽⁴⁰⁾

1. Para concentraciones de Ketoconazol mayores a 10 nmol/l existe interferencia con los ácidos grasos insaturados convirtiéndolos en saturados.
2. Para concentraciones de Ketoconazol mayores a 10 µmol/l, provoca interacción directa con los lípidos, causando desorganización de la membrana.
3. Para concentraciones de Ketoconazol mayores a 0.1 mmol/l, interfiere con el mecanismo de síntesis del Ergosterol y produce acumulaciones de esteroides.

En los mamíferos, el Ketoconazol tiene efectos inhibidores sobre la síntesis de esteroides suprarrenales y gonadales así como en la síntesis de los metabolitos activos de la vitamina D, al igual que otros derivados imidazólicos que carecen de especificidad sobre las citocromos P-450.⁽⁴⁴⁾

En la especie humana, el Ketoconazol inhibe principalmente las siguientes enzimas dependientes del citocromo P-450 :

- C 17-20 desmolasa
- Colesterol-desmolasa
- 11 y 18-hidroxilasa

En función a la dosis aplicada, entre 600-1200 mg/día, es capaz de inhibir la síntesis de andrógenos y de cortisol.

La resistencias observadas hasta el momento son prácticamente nulas, ya que la creación en cepas de mutantes resistentes al Ketoconazol obtenidas en pacientes no fueron aisladas de fuentes profundas y no está claro si estas cepas retienen el potencial de causar enfermedad invasora profunda. En general la resistencia a los Imidazoles es muy rara entre las hongos que causan micosis superficiales como : tiña, tiña versicolor y candidiasis cutáneomucosa. Además, el curso que sigue una infección fúngica, es dependiente de las factores del huésped; por esto si el tratamiento falla, es posible que no sea a causa del fármaco.

El mecanismo de absorción es variable, sin embargo como el Ketoconazol es una base débil que necesita un ambiente gástrico ácido para disolverse y absorberse adecuadamente, la absorción óptima la obtiene cuando el pH está por debajo de 3 y la disolución óptima será al momento de obtener un pH próximo a 4 con tiempo de retención gástrico de 30 minutos.

La absorción oral varía, sin embargo en adultos la biodisponibilidad oral del Ketoconazol es similar entre comprimidos y suspensión, pero superior en soluciones. Dicha biodisponibilidad es cercana al 100%.

La absorción vaginal es entre 5-10% de la dosis, sin embargo; no se atribuye ningún efecto adverso sobre el feto. Después de la administración intravaginal con óvulo de 400 mg, las áreas de concentraciones plásmicas están entre 0-20.7 ng/ml.

Dentro de la aplicación tópica de crema o gel en cuya composición exista Ketoconazol, no se registra absorción sistémica a un nivel de sensibilidad de 5 ng/ml en la sangre durante un periodo de 72 horas.

La absorción del Ketoconazol disminuye en ausencia de acidez gástrica. Dicha acidez gástrica puede ser causa por varias razones :

1. Administración conjunta de bloqueadores H₂ de histamina.
2. Cirugía.
3. Aclorhidria patológica.
4. Administración simultánea de antiácidos.
5. Agentes anticolinérgicos.

En pacientes con este tipo de problemas, la absorción de Ketoconazol mejora con la administración de ácido clorhídrico junto con el Ketoconazol.

CAPÍTULO 2

SÍNTESIS REPORTADAS

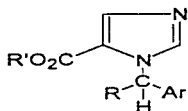
El Ketoconazol es un molécula que en el tiempo que esta tesis se realiza se encuentra bajo patente. La patente de la molécula pertenece a Janssen Pharmaceutica N.V.⁽⁴⁷⁾, el grupo de investigadores que descubrieron tanto la molécula como la ruta de síntesis del Ketoconazol son: J. Heeres, L. J. J. Backx, J. H. Mostmans y J. Van Cutsem en las instalaciones de los laboratorios de Janssen Pharmaceuticals Research Laboratoria en Bélgica.

El descubrimiento del Ketoconazol fue una casualidad ya que originalmente se buscaba obtener una molécula hipnótica, que posteriormente resultó en muchos de años de investigación para llegar a la ruta de obtención del Ketoconazol.

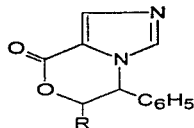
A continuación se presentará un poco de historia a cerca de las investigaciones que realizaron los integrantes del equipo belga para obtener una molécula con semejantes características.

El primer registro que se tiene de las investigaciones que Laboratorios Janssen hicieron y encontraron moléculas con características antifúngicas fue en el año de 1967. En el artículo⁽⁴³⁾ "1-(1-Indanyl)- and 1-(1-Tetrayl) Imidazole-5-Carboxylate Esters, a Novel of Antifungal Agents", publicado por Erik F. Godefroi, Jan Van Cutsem, Cyriel A.M. Van der Eycken y Paul A. J. Janssen en la revista "Journay of Chemical Medicine", volumen 10 del año 1967. En el artículo se registra que originalmente se buscaba una molécula cuyas propiedades fueran hipnóticas. Este tipo de molécula se desarrolla a partir de una serie de derivados de los ésteres del *DL-1-(1-aryltalkyl)imidazole-5-carboxylic acid esters*, junto con modificaciones cíclicas del mismo.

A continuación se presentan dichas moléculas.

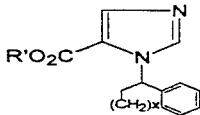


I : Éster DL-1-(1-arialalkil)imidazol-5- carboxilato



II : Variante cíclica de molécula I

Como anteriormente se mencionó, al momento de buscar el hipnótico ideal, se sintetizaron derivados con el sustituyente consistiera en 1-indanil o 1-tetrafil (moléculas III, IV). Se demostró que estos derivados no tienen ninguna propiedad hipnótica, sino que mostraron inesperadamente propiedades antifúngicas. Una vez que el equipo de Janssen descubrió estas asombrosas propiedades, dedicó gran parte de su tiempo a realizar síntesis y evaluar propiedades antifúngicas.



Moléculas III y IV

En la Tabla I⁽⁴³⁾ se muestran las moléculas que el equipo Janssen sintetizó para realizar estas pruebas preliminares. Estos compuestos se obtuvieron a través de una fomitación tipo Claisen del correspondiente sustituyente (*N-formyl-glycine esters*), posteriormente se trató estos enolatos con HCl-HNCS. Se obtuvo 2-mercaptoimidazol que se desulfuriza y se convierten en los ésteres esperados. Abajo se muestra el esquema de reacción :

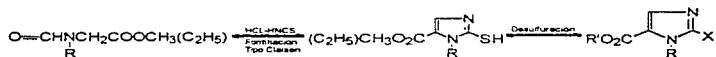
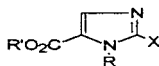



TABLA I



Derivados de 1-(1-Indanil)-y 1-(1-Tetrafil)-5-Imidazol carboxilatos

| COMPUESTO | X | R | R' | P.F.(°C) |
|-----------|----|------------|-------------------------------|----------|
| 1. | SH | 1-Indanil | CH ₃ | 161-162 |
| 2. | H | 1-Indanil | CH ₃ | 154-155 |
| 3. | H | 1-Indanil | H | 210-211 |
| 4. | H | 1-Indanil | C ₂ H ₅ | 142-143 |
| 5. | SH | 1-Tetrafil | C ₂ H ₅ | 156-157 |
| 6. | H | 1-Tetrafil | C ₂ H ₅ | 136-137 |
| 7. | H | 1-Tetrafil | H | 220-221 |
| 8. | H | 1-Tetrafil | CH ₃ | 156-157 |

| COMPUESTO | X | R | R' | P.F.(°C) |
|-----------|---|------------|---|----------|
| 9. | H | 1-Tetraoil | n-C ₃ H ₇ | 106-107 |
| 10. | H | 1-Tetraoil | i-C ₃ H ₇ | 142-143 |
| 11. | H | 1-Tetraoil | n-C ₄ H ₉ | 131-132 |
| 12. | H | 1-Tetraoil | i-C ₄ H ₉ | 140-141 |
| 13. | H | 1-Tetraoil | n-C ₅ H ₁₁ | 108-109 |
| 14. | H | 1-Tetraoil | CH ₃ CHCH ₂ CH(CH ₃) ₂ | 134-135 |
| 15. | H | 1-Tetraoil | CH ₂ CH=CH ₂ | 102-103 |
| 16. | H | 1-Tetraoil | CH ₂ CH ₂ OCH ₃ | 124-125 |
| 17. | H | 1-Tetraoil | CH ₂ CH ₂ OCH ₃ | 120-121 |
| 18. | H | 1-Tetraoil |  | 116-118 |
| 19. | H | 1-Tetraoil | C ₆ H ₁₁ | 148-149 |
| 20. | H | 1-Tetraoil | CH ₂ C ₈ H ₅ | 134-135 |

Los resultados que arrojaron las pruebas que se realizaron a serie de moléculas se describen en la siguiente tabla (Tabla II)⁽⁴³⁾. El tipo de prueba que se realizó consistió en crear un medio fúngico en líquido Sabourad.

TABLA II
ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA

NIVELES MÍNIMOS PARA INHIBICIÓN TOTAL (mg/ml)

| COMPUESTO | M. | T. | |
|-----------|--------------|-----------------------|---------------|
| | <i>Canis</i> | <i>Mentagrophites</i> | <i>Rubrum</i> |
| 2 | 100 | 100 | 100 |
| 4 | 100 | 10 | 10 |
| 8 | 100 | 100 | 10 |
| 6 | 10 | 10 | 10 |
| 9 | 10 | 10 | 10 |
| 10 | 100 | 100 | 100 |
| 11 | 100 | 10 | 10 |
| 12 | 100 | 10 | 10 |
| 13 | 0 | 100 | 100 |
| 14 | 0 | 0 | 0 |
| 15 | 100 | 10 | 10 |
| 16 | 100 | 10 | 10 |
| 17 | 100 | 100 | 10 |
| 18 | 100 | 100 | 100 |
| 19 | 0 | 0 | 10 |
| 20 | 0 | 0 | 10 |

Como se puede notar en la tabla anteriormente expuesta, los compuestos 6 y 9 son los compuestos que actúan como antifúngicos con mayor eficiencia. Al momento en que la longitud de la cadena sustituyente aumenta, el poder antifúngico se ve notablemente disminuido.

Cumpliendo con lo dicho, en el caso de los compuestos 13 y 17, el corte de la cadena sustituyente incrementó el poder antifúngico de la molécula. En el caso de las moléculas del 18, 19 y 20, se concluyó que el hecho de insertar grupos estéricamente grandes disminuye notablemente la efectividad antifúngica. Los ácidos carboxílicos no tienen poder antifúngico alguno.

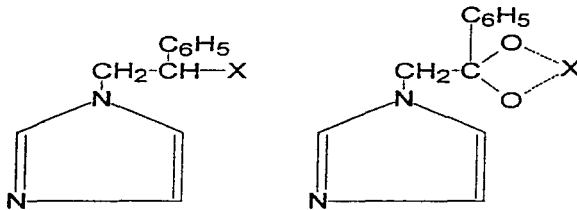
Otro esfuerzo que los Laboratorios belgas realizaron para obtener moléculas cuya actividad sea eficientemente antimicótica, se registró en 1969 en el artículo⁽⁴²⁾ "The Preparation and Antimycotic Properties of Derivates of 1-Phenethylimidazole", publicado en la revista *Journal of Medical Chemistry*, volumen 12, página 781, escrito por Enk F. Godefroi, Jan Heeres, Jan Van Cutsem y Paul A. J. Janssen.

Durante muchos años, los investigadores de los laboratorios Janssen se han enfocado la mayor parte de sus esfuerzos a evaluar los derivados imidazólicos, como parte del programa de evaluación se dedicaron en los años 60's a preparar una serie de 1-fenetilimidazoles.

Durante las investigaciones realizadas en los años 60's, el grupo de Laboratorios Janssen, observó que algunos derivados del α -fenilimidazol-1-etanol y del 1-(β -aminofenil)imidazol, cuyas sustituciones fueran ya sea con uniones de oxígeno o nitrógeno tenían un asombroso y amplio espectro antimicótico. Al descubrir esto, los investigadores encauzaron sus esfuerzos hacia este tipo de derivados que durante la síntesis de estas moléculas, se encontró que muchos cetales cíclicos derivados del 2-(1-imidazolil)acetofenona mostraron una amplia actividad biológica⁽⁴²⁾.

De todos estos derivados se encontró que son altamente activos en contra de los dermatofitos, los dermatofitos son hongos que causan enfermedades en la piel. Sin embargo descubrieron que el 1-(β -beciloxifenetil)imidazol mostraba un amplio y potente espectro y no solamente contra los dermatofitos, sino también contra hongos como *Candida Albicans* y bacterias gram-positivas.

Las moléculas de donde se derivaron estos compuestos antimicóticos y antibacteriales se presentan a continuación.



I : α -Fenilimidazol-1-etanol. X = OH, NH₂ II : 2-(1-imidazolil)acetofenona. X=alquienos.

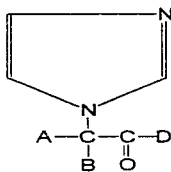
Las rutas de obtención que se exploraron fueron varias antes de descubrir que las moléculas antes mencionadas poseen propiedades antifúngicas.

En un comienzo, el equipo Janssen se propuso realizar una amplia serie de derivados del 1-fenetilimidazoles.

Para lograr la obtención de dichos compuestos (I y II)⁽⁴²⁾ se realizaron varias síntesis de compuestos parecidos. A continuación se presenta una lista de compuestos que se obtuvieron (Tabla III)⁽¹¹⁾, entre ellos se encuentran los moléculas I y II.

Estos compuestos se obtuvieron a través de 6 métodos principalmente. Al final de la tabla se describen los métodos.

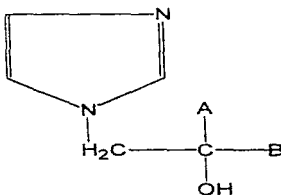
TABLA III



2-(1-imidazolil)acetofenona

| COMPUESTO | A | B | D | Rendimiento(%) | P.F.(°C) |
|-----------|-----------------|---|--|----------------|----------|
| 1. | H | H | 5-Cloro-2-tienil | 69 | 160-162 |
| 2. | H | H | 2-Tienil | 23 | 136-138 |
| 3. | H | H | 2,4.-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 71 | 169-170 |
| 4. | H | H | p-BrC ₆ H ₄ | 46 | 167-168 |
| 5. | H | H | o-ClC ₆ H ₄ | 69 | 179-180 |
| 6. | H | H | p-ClC ₆ H ₄ | 77 | 160-161 |
| | | | | | 228-229 |
| 7. | H | H | p-FC ₆ H ₄ | 58 | 154-156 |
| 8. | CH ₃ | H | C ₆ H ₅ | 62 | 117-118 |

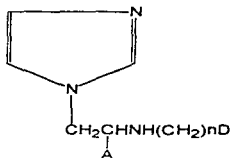
| COMPUESTO | A | B | D | Rendimiento(%) | P.F.(°C) |
|-----------|-----------------|-----------------|--|----------------|----------|
| 9. | H | H | C ₆ H ₅ | 80 | 139-140 |
| 10. | H | H | o-CH ₃ C ₆ H ₄ | 57 | 167-168 |
| 11. | H | H | p-CH ₃ C ₆ H ₄ | 59 | 136-138 |
| 12. | H | H | o-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 49 | 220-221 |
| 13. | H | H | p-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 77 | 171-172 |
| 14. | CH ₃ | CH ₃ | C ₆ H ₅ | 45 | 167-168 |



1-Etanolos del α -arilimidazol

| COMPUESTO | A | B | Rendimiento(%) | P.F.(°C) |
|-----------|-----------------|--|----------------|----------|
| 15. | H | 5-Cloro-2-tienil | 85 | 138-137 |
| 16. | H | 2,4.-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 78 | 134-135 |
| 17. | H | p-BrC ₆ H ₄ | 87 | 191-192 |
| 18. | H | o-ClC ₆ H ₄ | 84 | 99-100 |
| 19. | H | p-ClC ₆ H ₄ | 99 | 183-184 |
| 20. | H | p-FC ₆ H ₄ | 96 | 148-149 |
| 21. | H | C ₆ H ₅ | 39 | 149-150 |
| 22. | CH ₃ | p-ClC ₆ H ₄ | 81 | 139-140 |

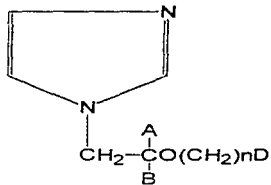
| COMPUESTO | A | B | Rendimiento(%) | P.F.(°C) |
|-----------|-----------------|--|----------------|----------|
| 23. | H | o-CH ₃ C ₆ H ₄ | 83 | 131-132 |
| 24. | CH ₃ | C ₆ H ₅ | 75 | 121-122 |
| 25. | H | p-CH ₃ C ₆ H ₄ | 90 | 156-147 |
| 26. | H | o-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 89 | 173-174 |



Compuestos N-sustituídos del 1-(β-aminofenil)imidazoles.

| COMPUESTO | n | B | D | P.F.(°C) |
|-----------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|----------|
| 28. | 1 | 2-Tienil | p-ClC ₆ H ₄ | 248-250 |
| 29. | 0 | p-ClC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | 180-181 |
| 30. | 0 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | 176-178 |
| 31. | 1 | p-FC ₆ H ₄ | o-ClC ₆ H ₄ | 211-212 |
| 32. | 1 | p-FC ₆ H ₄ | p-ClC ₆ H ₄ | 210-211 |
| 33. | 1 | p-ClC ₆ H ₄ | o-ClC ₆ H ₄ | 194-195 |
| 34. | 1 | C ₆ H ₅ | p-ClC ₆ H ₄ | 263-264 |
| 35. | 1 | C ₆ H ₅ | o-ClC ₆ H ₄ | 254-256 |
| 36. | 1 | p-FC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | 218-219 |
| 37. | 1 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | 253-255 |
| 38. | 2 | p-ClC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | 147-148 |

| COMPUESTO | n | B | D | P.F.(°C) |
|-----------|---|---|--|----------|
| 39. | 1 | p-ClC ₆ H ₄ | p-CH ₃ C ₆ H ₄ | 270-274 |
| 40. | 1 | p-CH ₃ C ₆ H ₄ | p-ClC ₆ H ₄ | 256-258 |
| 41. | 1 | p-ClC ₆ H ₄ | p-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 237-238 |
| 42. | 2 | p-FC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | 153-154 |
| 43. | 1 | p-FC ₆ H ₄ | p-CH ₃ C ₆ H ₄ | 223-224 |
| 44. | 1 | p-FC ₆ H ₄ | p-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 168-170 |
| 45. | 1 | C ₆ H ₅ | p-CH ₃ C ₆ H ₄ | 261-263 |
| 46. | 2 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | 168-167 |
| 47. | 1 | C ₆ H ₅ | p-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 252-253 |
| 48. | 2 | p-CH ₃ C ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | 155-156 |
| 49. | 1 | p-CH ₃ C ₆ H ₄ | p-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 205-247 |

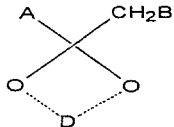


Éteres derivados de los 1-Etanoles del α -arilimidazol

| COMPUESTO | n | A | B | D | P.F.(°C) |
|-----------|---|---|---|---|----------|
| 55. | 1 | H | 5-Cloro-2-tienil | o-ClC ₆ H ₄ | 125-126 |
| 56. | 0 | H | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 2,4-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃ | 167-168 |
| 57. | 0 | H | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | p-NO ₂ C ₆ H ₄ | 169-170 |

| COMPUESTO | n | A | B | D | P.F.(°C) |
|-----------|---|-----------------|---|---|----------|
| 58. | 0 | H | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | p-NH ₂ C ₆ H ₄ | 95-96 |
| 59. | 1 | H | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 184-185 |
| 60. | 1 | H | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 182-183 |
| 61. | 1 | H | p-FC ₆ H ₄ | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 120-121 |
| 62. | 1 | H | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | p-FC ₆ H ₄ | 139-140 |
| 63. | 1 | H | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | p-FC ₆ H ₄ | 147-148 |
| 64. | 1 | H | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | o-ClC ₆ H ₄ | 151-152 |
| 65. | 1 | H | p-ClC ₆ H ₄ | 2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 144-145 |
| 66. | 1 | H | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | p-ClC ₆ H ₄ | 164-165 |
| 67. | 1 | H | p-ClC ₆ H ₄ | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 119-120 |
| 68. | 1 | H | o-ClC ₆ H ₄ | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 127-128 |
| 69. | 1 | H | p-BrC ₆ H ₄ | o-ClC ₆ H ₄ | 124-125 |
| 70. | 1 | H | p-BrC ₆ H ₄ | p-ClC ₆ H ₄ | 160-161 |
| 71. | 1 | H | p-FC ₆ H ₄ | p-ClC ₆ H ₄ | 122-123 |
| 72. | 1 | H | p-FC ₆ H ₄ | o-ClC ₆ H ₄ | 95-96 |
| 73. | 1 | H | o-ClC ₆ H ₄ | o-ClC ₆ H ₄ | 161-162 |
| 74. | 1 | H | p-ClC ₆ H ₄ | o-ClC ₆ H ₄ | 125-126 |
| 75. | 1 | H | o-ClC ₆ H ₄ | p-ClC ₆ H ₄ | 129-130 |
| 76. | 1 | H | p-ClC ₆ H ₄ | p-ClC ₆ H ₄ | 154-155 |
| 77. | 1 | H | C ₆ H ₅ | p-ClC ₆ H ₄ | 136-137 |
| 78. | 1 | H | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | 90-91 |
| 79. | 1 | CH ₃ | p-ClC ₆ H ₄ | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 167-168 |
| 80. | 1 | Hi | p-CH ₃ C ₆ H ₄ | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 129-130 |
| 81. | 1 | H | o-CH ₃ C ₆ H ₄ | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 138-139 |
| 82. | 1 | CH ₃ | C ₆ H ₅ | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 187-188 |
| 83. | 1 | CH ₃ | p-ClC ₆ H ₄ | p-ClC ₆ H ₄ | 172-173 |

| COMPUESTO | n | A | B | D | P.F.(°C) |
|-----------|---|-----------------|---|---|----------|
| 84. | 1 | H | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | o-CH ₃ C ₆ H ₄ | 124-125 |
| 85. | 1 | H | o-CH ₃ C ₆ H ₄ | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 131-132 |
| 86. | 1 | H | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | m-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 114-115 |
| 87. | 1 | H | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | p-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 149-150 |
| 88. | 1 | H | p-ClC ₆ H ₄ | o-CH ₃ C ₆ H ₄ | 135-136 |
| 89. | 1 | H | p-CH ₃ C ₆ H ₄ | o-ClC ₆ H ₄ | 125-126 |
| 90. | 1 | H | o-CH ₃ C ₆ H ₄ | o-ClC ₆ H ₄ | 166-167 |
| 91. | 1 | CH ₃ | C ₆ H ₅ | p-ClC ₆ H ₄ | 172-173 |
| 92. | 1 | H | o-CH ₃ C ₆ H ₄ | p-ClC ₆ H ₄ | 125-126 |
| 93. | 1 | H | p-CH ₃ C ₆ H ₄ | p-ClC ₆ H ₄ | 122-123 |
| 94. | 1 | H | o-CH ₃ OC ₆ H ₄ | o-ClC ₆ H ₄ | 160-161 |



Dioxolanos 2,2-disustituidos y 1,3-dioxanos

| COMPUESTO | A | B | D | P.F.(°C) |
|-----------|---|----|---------------------------------|----------|
| 96. | 2-Tienil | Br | (CH ₂) ₂ | 90-95 |
| 97. | 2,3,4-Cl ₃ C ₆ H ₂ | Br | (CH ₂) ₂ | 58-59 |
| 98. | 2,5-Cl ₂ C ₆ H ₃ | Br | (CH ₂) ₂ | 60-61 |
| 99. | o-ClC ₆ H ₄ | Br | (CH ₂) ₂ | 125-130 |
| 100. | m-ClC ₆ H ₄ | Br | (CH ₂) ₂ | 39-40 |

| COMPUESTO | A | B | D | P.F.(°C) |
|-----------|---|------|--|----------|
| 101. | p-ClC ₆ H ₄ | Br | (CH ₂) ₂ | 61-62 |
| 102. | p-FC ₆ H ₄ | Br | (CH ₂) ₂ | 48-49 |
| 103. | p-NO ₂ C ₆ H ₄ | Br | (CH ₂) ₂ | 130-131 |
| 104. | p-BrC ₆ H ₄ | Br | (CH ₂) ₂ | 78-80 |
| 105. | C ₆ H ₅ | Br | (CH ₂) ₂ | 60-61 |
| 106. | p-ClC ₆ H ₄ | Br | (CH ₂) ₂ | 75-76 |
| 107. | p-FC ₆ H ₄ | Br | (CH ₂) ₂ | 50-51 |
| 108. | o-CH ₃ C ₆ H ₄ | Br | (CH ₂) ₂ | 44-45 |
| 109. | m-CH ₃ C ₆ H ₄ | Br | (CH ₂) ₂ | 58-59 |
| 110. | p-CH ₃ C ₆ H ₄ | Br | (CH ₂) ₂ | 135-137 |
| 111. | o-CH ₃ OC ₆ H ₄ | Br | (CH ₂) ₂ | 102-103 |
| 112. | m-CH ₃ OC ₆ H ₄ | Br | (CH ₂) ₂ | 60-61 |
| 113. | p-CH ₃ OC ₆ H ₄ | Br | (CH ₂) ₂ | 71-72 |
| 114. | p-ClC ₆ H ₄ | Br | CH(CH ₃)CH(CH ₃) | 65-66 |
| 115. | 2-Tienil | 1-Im | (CH ₂) ₂ | 163-164 |
| 116. | 2,3,4-Cl ₃ C ₆ H ₂ | 1-Im | (CH ₂) ₂ | 195-196 |
| 117. | 2,5-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 1-Im | (CH ₂) ₂ | 185-186 |
| 118. | p-BrC ₆ H ₄ | 1-Im | (CH ₂) ₂ | 212-213 |
| 119. | o-ClC ₆ H ₄ | 1-Im | (CH ₂) ₂ | 207-208 |
| 120. | m-ClC ₆ H ₄ | 1-Im | (CH ₂) ₂ | 174-175 |
| 121. | p-ClC ₆ H ₄ | 1-Im | (CH ₂) ₂ | 199-200 |
| 122. | p-FC ₆ H ₄ | 1-Im | (CH ₂) ₂ | 197-198 |
| 123. | p-NO ₂ C ₆ H ₄ | 1-Im | (CH ₂) ₂ | 189-191 |
| 124. | C ₆ H ₅ | 1-Im | (CH ₂) ₂ | 77-78 |
| 125. | p-ClC ₆ H ₄ | 1-Im | (CH ₂) ₂ | 205-206 |
| 126. | p-FC ₆ H ₄ | 1-Im | (CH ₂) ₂ | 194-195 |

| COMPUESTO | A | B | D | P.F.(°C) |
|-----------|--------------------------------------|------|--|----------|
| 127. | $o\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ | 1-Im | $(\text{CH}_2)_2$ | 218-219 |
| 128. | $m\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ | 1-Im | $(\text{CH}_2)_2$ | 161-162 |
| 129. | $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ | 1-Im | $(\text{CH}_2)_2$ | 186-187 |
| 130. | $o\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ | 1-Im | $(\text{CH}_2)_2$ | 158-159 |
| 131. | $m\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ | 1-Im | $(\text{CH}_2)_2$ | 161-162 |
| 132. | $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ | 1-Im | $(\text{CH}_2)_2$ | 213-214 |
| 133. | $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$ | 1-Im | $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)$ | 199-200 |
| 134. | $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$ | 1-Im | $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ | 195-196 |

Los compuestos numerados del 1 al 14, se obtuvieron a partir de la reacción de Anilbromoalquicetonas con exceso de imidazol en un disolvente como MeCN o dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente. Este método se mejoró al bromar con anterioridad la acetofenona requerida antes de hacerla reaccionar con el exceso de imidazol.

El compuesto I, derivado alcohólico, se obtuvo entre los derivados del 15 al 27, se obtuvo a partir de la reacción catalizada de imidazol y óxido de estireno. También se determinó que la reducción directa con NaBH_4 de cetonas tenía un rendimiento excelente al obtener alcoholes.

Se utilizó la reacción de la sal de sodio del imidazol con alcoholes para obtener algunos compuestos, específicamente el compuesto 19, que a partir del alcohol α -bromometil- p -cloro bencilico, se obtiene dicho compuesto al hacerlo reaccionar con la sal de sodio del imidazol en medio aprótico.

Cuando la oxima del compuesto 8 se hidrogenó en presencia de Niquel-Raney se obtuvo la molécula I pero de igual forma se obtiene el derivado aminorico. A partir de esta reacción se intentó seguir la ruta de reducciones catalíticas de derivados halogenados para obtener las respectivas oximas e iminas.

Otro tipo de acercamiento que se realizó en estos experimentos, consistió en la brominación de acetofenonas con sus respectivos 1,2 o 1,3-dioles para obtener los compuestos de la serie 96 en adelante. Este camino resultó en la serie de dichos compuestos con buenos rendimientos, sin embargo, en algunos casos fue necesario hacer una remoción azeotrópica de agua con benceno para lograr una reacción con buen rendimiento.

Una vez que se obtuvieron esta impresionante cantidad de compuestos, entre ellos las moléculas deseadas, se hicieron pruebas para determinar su actividad biológica. A continuación se presentan los resultados de dichas pruebas :

Las pruebas in vitro se realizaron principalmente contra el *Aspergillus fumigatus*, *Candida Albicans*, *Microspurm Canis*, *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes*, también se realizaron estudio en bacterias gram-positivas como *Erysipelotrix insidiosa* y *Staphylococcus hemolyticus* y bacterias gram-negativas como la *Escherchia coli*.

Se determinó que los compuestos se mencionados en la Tabla IA⁽⁴²⁾, son moderadamente activos contra los dermatofitos, pero inactivos contra el resto de microorganismos. Sin embargo en algunos casos se incrementó la potencia de acción al momento de crear derivados fenilicos, principalmente p-fenilicos.

También se determina que los compuestos mencionados en la Tabla IIA⁽⁴²⁾, son activos frente a dermatofitos, pero inactivos frente al resto de microorganismos. Sustituciones aromáticas mostraron un incremento en la efectividad contra los dermatofitos, pero no contra el

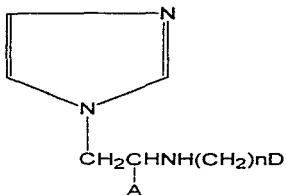
resto de microorganismos.

Los compuestos de la Tabla IIIA⁽⁴²⁾ mostraron ser un grupo extremadamente más activo y no solamente frente a dermatofitos. La mayor parte de estos compuestos mostraron inhibir totalmente a los dermatofitos, parcialmente la *Candida Albicans* y bacterias *Gram-positivas*, pero esencialmente inactivos frente a la *Escherichia coli*.

Se descubrió que las sustituciones fenílicas en compuestos aminicos y cetálicos presentaban un incremento moderado en su actividad, sin embargo, este mismo tipo de sustituciones en los éteres incrementaban considerablemente su actividad.

A partir de estos resultados, se determinó que el programa se debería continuar por la ruta de compuestos activos frente a la *Candida Albicans* ya que en esos momentos no existía una droga completamente efectiva contra la *Candida Albicans*.

TABLA IA
ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA



Derivados de la molécula

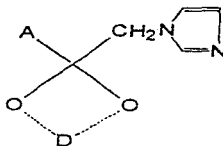
DOSIS MÍNIMA PARA INHIBICIÓN TOTAL (mg/ml)

| COMPUESTOS | M. Canis | T. Mentagrophytes | T. Rubrum |
|---|----------------|-------------------|-----------|
| 39 | ¹ x | x | x |
| 30,36,37,51,52,33,35 .41,42,43,44,46 | x | 100 | 100 |
| 49,53,54 | 100 | 100 | 100 |
| 31,38,45,47,48 | 100 | 10 | 100 |
| 32 | 100 | 100 | 10 |
| 28,29 | 100 | 10 | 10 |
| 40,50 | 10 | 10 | 10 |
| 34 | 10 | ² <1 | 10 |

¹ Existencia de crecimiento parcial a 100 µg/ml

² El valor después de "²<" denota la dosis mínima que se evaluó.

TABLA IIA
ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA

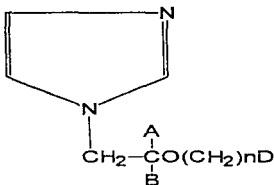


Derivados de la molécula

DO SIS MÍNIMA PARA INHIBICIÓN TOTAL (mg/ml)

| COMPUESTO | M. Canis | F. Mentagrophytes | T. Rubrum |
|---------------------------------|----------|-------------------|-----------|
| 131 | x | x | x |
| 115,123,124,126,129 ,130,132 | 100 | 100 | 100 |
| 120,127,128 | 100 | 10 | 100 |
| 118,122,125,133 | 100 | 10 | 10 |
| 117,119,121,134 | 10 | 10 | 10 |
| 116 | 10 | 10 | <1 |

TABLA IIIA
ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA Y BACTERIANA



Derivados de la molécula

DOSIS MÍNIMA PARA INHIBICIÓN TOTAL (mg/ml)

| COMPUESTO | C. | | T. | | A. | | E. | S. |
|-----------|----------|-------|----------------|--------|-----------|-----------|-------------|----|
| | Albicans | Canis | Mentagrophytes | Rubrum | Fumigatus | Insidiosa | Hemolyticus | |
| 56 | x | x | 100 | 100 | 10 | x | x | |
| 58 | x | 100 | 100 | 100 | 10 | 10 | x | |
| 78 | x | 100 | 10 | 10 | 100 | 10 | 10 | |
| 82 | x | 100 | 10 | 10 | x | 10 | 100 | |
| 79 | x | 10 | 10 | 10 | 100 | 10 | 10 | |
| 90 | x | 10 | <1 | <1 | 100 | 10 | 10 | |
| 94 | x | 10 | <1 | <1 | 10 | 10 | 10 | |
| 92 | x | <1 | <1 | <1 | <1 | 10 | 10 | |
| 74 | 100 | 100 | 10 | 10 | 100 | 10 | 10 | |
| 80 | 100 | 100 | 10 | 10 | 100 | 10 | 100 | |
| 83 | 100 | 100 | 10 | 10 | 100 | 10 | 100 | |
| 88 | 100 | 100 | 10 | 10 | 100 | 10 | 10 | |

| COMPUESTO | C. | M. | T. | T. | A. | E. | S. |
|-----------|----------|-------|----------------|--------|-----------|-----------|-------------|
| | Albicans | Canis | Mentagrophytes | Rubrum | Fumigatus | Insidiosa | Hemolyticus |
| 89 | 100 | 100 | 10 | 10 | 100 | 10 | 10 |
| 72 | 100 | 100 | 10 | <1 | 100 | 10 | 10 |
| 81 | 100 | 10 | 10 | <1 | 10 | 10 | 10 |
| 95 | 100 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 87 | 100 | 10 | 10 | 10 | 100 | 10 | 100 |
| 86 | 100 | 10 | 10 | 10 | 100 | 10 | 10 |
| 89 | 100 | 10 | 10 | 10 | 100 | 10 | 10 |
| 63 | 100 | 10 | 10 | 10 | 100 | 10 | 10 |
| 62 | 100 | 10 | 00 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 57 | 100 | 10 | 10 | 10 | 100 | 10 | x |
| 55 | 100 | 10 | <1 | <1 | 100 | 0.1 | 10 |
| 61 | 100 | 10 | <1 | <1 | 10 | 0.1 | 100 |
| 71 | 100 | 10 | <1 | <1 | <1 | 10 | 10 |
| 77 | 100 | 10 | <1 | <1 | 10 | 10 | 10 |
| 91 | 100 | 10 | <1 | <1 | 100 | 10 | 10 |
| 93 | 100 | 10 | <1 | <1 | 10 | 10 | 10 |
| 60 | 100 | <1 | 0.1 | 0.1 | 10 | 0.1 | <1 |
| 84 | 100 | 10 | 0.1 | 0.1 | 10 | 0.1 | <1 |
| 64 | 100 | 10 | 0.1 | 0.1 | 10 | 0.1 | 10 |
| 68 | 100 | <1 | <1 | <1 | <1 | 10 | 10 |
| 85 | 100 | <1 | <1 | <1 | <1 | 10 | 100 |
| 71 | 100 | <1 | <1 | <1 | 10 | 10 | 10 |
| 75 | 100 | <1 | 0.1 | 0.1 | <1 | 0.1 | 10 |
| 66 | 100 | 0.1 | 0.01 | 0.1 | <1 | 0.01 | <1 |
| 65 | 10 | 100 | 10 | 10 | 100 | 0.1 | 0.1 |

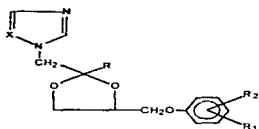
| COMPUESTO | C. | M. | T. | T. | A. | E. | S. |
|-----------|----------|-------|----------------|--------|-----------|-----------|-------------|
| | Albicans | Canis | Mentagrophytes | Rubrum | Fumigatus | Insidiosa | Hemolyticus |
| 59 | 10 | <1 | 0.1 | <1 | 10 | 0.01 | 0.01 |
| 67 | 10 | 10 | <1 | 0.1 | 10 | 0.1 | 10 |
| 70 | 10 | <1 | 0.1 | 0.1 | <1 | 0.01 | 10 |
| 78 | 10 | <1 | 0.1 | 0.1 | 10 | 0.1 | <1 |

A partir de este esfuerzo por sintetizar alguna molécula eficiente frente a la *Candida Albicans*, los laboratorios Janssen redoblaron esfuerzos e invirtieron muchos recursos para llegar a obtener una molécula con dichas propiedades.

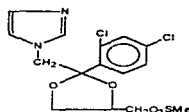
Finalmente en el año de 1977 se registran dos moléculas cuyas características encajan perfectamente en el perfil deseado, una de ellas es el Ketoconazol. Se registran bajo el número de patente⁽⁴⁶⁾ 764.263 el 31 de Enero de 1977, dicha patente pertenece a Heeres, Jan; Backx, Leo J. J.; Mostmans, Joseph H. de Janssen Pharmaceutica N.V.

El registro marca que estas moléculas son efectivas contra la Candidiasis vaginal dosificándose 2 x 5 mg/kg oralmente.

Las moléculas registradas se muestran a continuación :



En donde X = N, CH; R = Fenil; R1 = NCS, NH2;
R2 = H, NO2



Molécula base para
Ketoconazol.

Después de dicho registro, en el año de 1979, aparece la publicación⁽⁴⁷⁾ Journal of Medical Chemistry, Vol 22, No. 8, pg. 1003. "Antimycotic Imidazoles. Part 4. Synthesis and Antifungal Activity of Ketoconazole, a New Potent Oral Active Broad-Spectrum Antifungal Agent.", escrito por el equipo de investigación de los laboratorios Janssen (dueños de la patente).

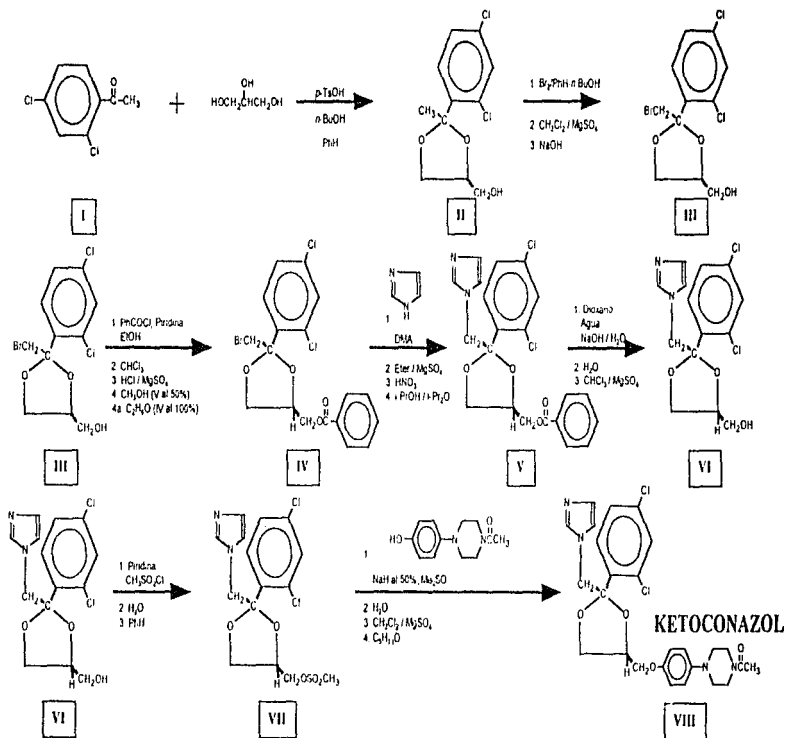
En este artículo se describe detalladamente la síntesis del Ketoconazol, y sus propiedades. En esos momentos, los mejores antifúngicos que existían (derivados de imidazoles) eran el Miconazol, Econazol y Clotrimazol, actualmente se siguen utilizando por su alta eficiencia. Sin embargo al momento que aparece el Ketoconazol se compara la dosis necesaria y muestran que la dosis es significativamente menor que con respecto al resto. "La mayor desventaja del Miconazol, Econazol y Clotrimazol es que en la onna y lliquidos corporales los niveles de químico después de dosificarse son extremadamente bajas y esto normalmente no logra evitar una reinfección"^(67, 47).

La síntesis del Ketoconazol reportada en dicho artículo se muestra a continuación :

RUTA DE OBTENCION DE KETOCONAZOL

Reportada por Janssen Pharmaceutica, Research Laboratoria,

B-2340 Beerse Bélgica, 1979.



A continuación se presenta una tabla en donde se describe la nomenclatura de cada compuesto involucrado en la síntesis del Ketoconazol.

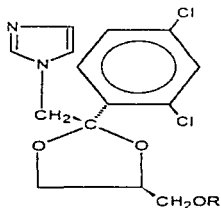
| COMPUESTO | NOMENCLATURA |
|-----------|--|
| I | 2,4-Dicloroacetofenona |
| II | cis/trans-2-(metil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-metanol |
| III | cis/trans-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-metanol |
| IV | cis-[2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-il]metil benzoato |
| V | Nitrato de cis-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metil benzoato |
| VI | cis-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-metanol |
| VII | cis-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metil metansulfonato |
| VIII | cis-1-acetil-4-[[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxil]fenil]piperazina o |

KETOCONAZOL

Esta ruta reportada ⁽⁴⁷⁾, comienza la síntesis a partir de la 2,4-dicloroacetofenona (I). Esta molécula se trata con glicerina, Benceno y n-Butanol a reflujo en presencia de ácido p-toluensulfónico monohidratado y con remoción azeotrópica de agua para obtener la cetona correspondiente (II). La cetona se enfría a 40 °C y se broma. La mezcla se evapora a presión reducida para obtener la bromocetona correspondiente (III) que se disuelve en diclorometano (CH₂Cl₂) y se extrae con NaOH. La fase orgánica se seca con MgSO₄ y se vuelve a evaporar a presión reducida hasta obtener un aceite (bromocetona III). Para obtener la mezcla racémica cis/trans del compuesto IV, se hace reaccionar la bromocetona (III) con Cloruro de Benzoilo (PhCOCl) disuelto en Piridina seca. La mezcla se diluye en agua y se realizan extracciones con Cloroformo (CHCl₃). La fase orgánica de la extracción, la cual contiene el compuesto deseado (IV), se lava con HCl y se seca con MgSO₄, para posteriormente evaporar el disolvente a presión reducida y obtener el concentrado cuyo tratamiento con Metanol (CH₃OH) lleva a obtener el compuesto (V) al 50%. Sin embargo un par de cristalizaciones con Etanol (C₂H₅OH) lleva a obtener el compuesto (IV) puro. Se disuelve el compuesto (IV) con DMA anhidro y se mantiene a reflujo con exceso de Imidazol. La mezcla de reacción se enfría y diluye con agua, posteriormente se extrae el compuesto (V) con éter. La fase orgánica (rica en V) se seca con MgSO₄ y se trata con un pequeño exceso de HNO₃, del cual se obtiene un precipitado que se filtra y se cristaliza con una mezcla de i-Propanol/Éter Propanoico (i-PrOH/i-Pr₂O) para obtener

el compuesto V. Una mezcla del compuesto V, Dioxano y agua se mantienen a reflujo en presencia de una solución de NaOH con agua al 50%. La mezcla de reacción se enfría, una vez frío, se cristaliza mediante disolución con agua, el precipitado obtenido se filtra y se diluye con CHCl_3 . Esta solución se seca y se evapora a presión reducida el disolvente para obtener el compuesto VI. Al compuesto obtenido del paso anterior (VI) se diluye con Piridina anhidra y se añade por goteo en hielo, Cloruro de Metansulfonilo ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$). La mezcla de reacción se cristaliza con agua, el precipitado filtrado y recristalizado (disuelto y evaporado el disolvente) con benceno para obtener VII. Al compuesto VII se le añade una suspensión del Hidruro de Sodio (NaH) al 50% en Sulfonato de Metilo (Me_2SO), posteriormente se añade el 4-acetil-1(4-hidroxi)fenil piperazina y se hace reaccionar a 80°C . La mezcla de enfría y se diluye en agua. Se realiza una extracción con CH_2Cl_2 . La fase orgánica (rica en Ketoconazol) se seca con MgSO_4 , el residuo se evapora hasta obtener un residuo aceitoso que se cristaliza con 4-metil-2-pentanona ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}$) para obtener Ketoconazol al 59% de pureza.

Sin embargo ésta no es la única ruta con la que se puede obtener el Ketoconazol, el hecho que la molécula se encuentre patentada, representó un problema para los grupos que desearan producir dicha molécula, por lo que el grupo chino compuesto por Yang, Jiqu; Liu, Litin; Wang, Xiaoyan; Lu, Jiaguo; Sun, Changsheng; Zhang, Huanxiang; Zhou, Younjun; Zhang, Zhong, publicaron en Science Pharm., Second Mil. Med. Coll., Peop. Rep. China el artículo⁽⁵³⁾ llamado "Yiyao Gongye" en 1984 cuyo contenido describe otra ruta de síntesis para el Ketoconazol. Esta ruta es a partir de la condensación de la molécula A (mostrada al final del párrafo) con el mismo derivado de la piperazina utilizado en el ruta de Janssen.



MOLECULA A.

En donde : R = p-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil.

Por lo anterior expuesto, la urgencia de varios grupos para poder sintetizar la molécula lo más eficientemente posible se observa mucho tiempo después de que el grupo Janssen había perfeccionado su ruta de obtención. Esto le proporcionó el liderazgo en el mercado de dicho producto. Cabe mencionar que hasta la fecha dicho mercado no ha disminuído, sino que se encuentran mayores usos para el Ketoconazol.

Concretamente podemos decir, que el Ketoconazol es un hallazgo maravilloso contra un hongo que hasta el momento del descubrimiento no se había podido combatir con alta eficiencia, el grupo farmacéutico de investigación de los laboratorios Janssen invirtió sabiamente mucho dinero y recursos para su descubrimiento, el grupo Chino que encontró otra ruta de síntesis reportada tardó aproximadamente 5 años más en perfeccionarla. Sin embargo considero que muy probablemente existan vanas rutas más de síntesis que no han sido reportadas por razones de confidencialidad industrial. Siempre existirá el miedo de las industrias, especialmente farmacéuticas, de la fuga de información confidencial.

CAPÍTULO 3

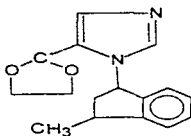
TEMAS AFINES AL KETOCONAZOL

Lo que se pretende mostrar en este capítulo, son algunos temas en los que el Ketoconazol se encuentra involucrado. Estos temas se seleccionaron de tal forma que apoyarán y afectarán las conclusiones a las que esta tesis llegará.

Como anteriormente se expuso, el Ketoconazol es una molécula descubierta por casualidad, como la mayoría de moléculas, y fue resultado de varios años de experimentación y perfeccionamiento se ruta de obtención antes de patentarla y producirla a nivel industrial.

Recordemos que el equipo de investigación de las laboratorios Janssen comenzó este esfuerzo el intentar descubrir alguna molécula con poder hipnótico.⁽⁴³⁾ Después de realizar el primer intento, descubre una molécula cuyas características diferían mucho de lo esperado, sin embargo las propiedades antifúngicas de esta molécula fueron, en su momento, mucho más atractivas.

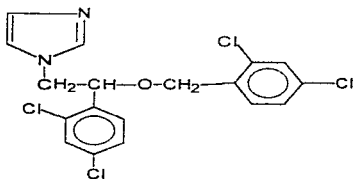
En 1967 Janssen descubre dentro de un largo grupo de moléculas la siguiente molécula, la cual podemos llamar como el molécula padre del Ketoconazol :⁽⁴³⁾



JANSSEN LABORATORIOS 1967.

Como anteriormente se demostró esta molécula es la que mejor eficiencia presentó frente a diversos microorganismos.

Posteriormente en el año de 1969, el equipo de trabajo de Janssen laboratorios, enfocan su esfuerzo y recursos en el intento por descubrir una molécula altamente eficiente contra hongos y bacterias, esta molécula deberá ser derivada del Imidazol, como en años anteriores descubrieron. Durante 1969, se reportó una serie de experimentos en los cuales lograron sintetizar y aislar dicha molécula. Como anteriormente se dijo, esta molécula es derivada del Imidazol, sin embargo entre un grupo similar fue la que presentó las propiedades más atractivas. Se presenta a continuación dicha molécula :⁽⁴²⁾



JANSSEN LABORATORIOS 1969

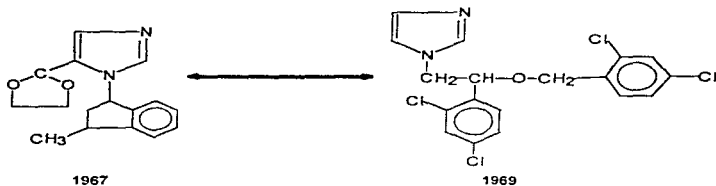
Finalmente en el año de 1979, 10 años después del último reporte, los laboratorios Janssen registran una molécula con el nombre de Ketoconazol, cuyas propiedades son antifúngicas.⁽⁴⁷⁾

Como se puede observar el Ketoconazol es una fusión entre sus dos precursores sin embargo el propio Ketoconazol tiene su aportación única.

Originalmente los laboratorios Janssen se encontraron por error con el padre del Ketoconazol, esto no debemos descartarlo, y a pesar de creer que no existe mayor evolución dentro de una molécula, es posible cambiar el curso del desarrollo hacia otro fin de mayor beneficio tanto humano como financiero.

A simple vista se observan diferencias entre la primer y segunda molécula, la segunda con mayor poder antifúngico. A continuación se presenta una tabla comparativa entre igualdades y diferencias.

IGUALDADES Y DIFERENCIAS ENTRE MOLÉCULA 1967(M1) Y MOLÉCULA 1969(M2)



| IGUALDADES | DIFERENCIAS |
|--|--|
| Ambas moléculas son derivadas del Imidazol | En M2 se eliminan los grupos cíclicos no aromáticos |
| Poseen sustituyentes en nitrogeno Imidazólico | Los grupos aromáticos en M2 contienen como sustituyentes halógenos (cloro) |
| Poseen por lo menos un grupo perteneciente a los ésteres | La molécula M2 se probó frente a C. Albicans, A. Fumigatus, E. Insidiosa, S. Hemolyticus. |
| Poseen por lo menos un grupo aromático | Las propiedades antifúngicas de las molécula M2 son mucha más específicas y poderosas que la M1. |
| Ambas son constituidas por cadenas cortas. | |
| En ambas moléculas se hicieron pruebas frente M. Canis, T. Metagrophytes y T. Rubrum | |

Como anteriormente se describió, las diferencias e igualdades entre las moléculas M1 y M2 son varias, de igual forma se presenta una tabla comparativa entre las moléculas M2 y el Ketoconazol (1979) para demostrar la evolución que presentó dicha molécula inicial (M1).

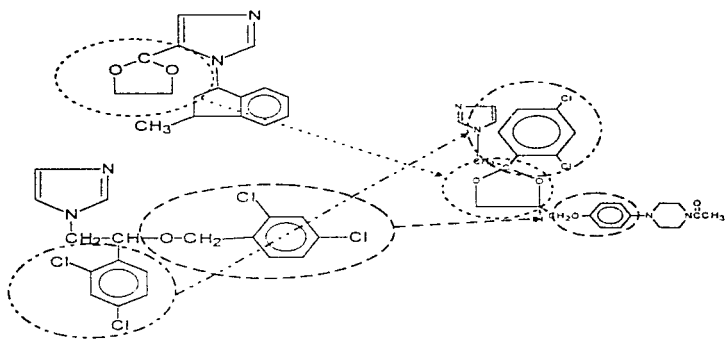
A partir de estas modificaciones se pueden llegar a varias conclusiones, las cuales seguramente el grupo de investigación de laboratorios Janssen debieron llegar para lograr estos resultados. Los aprendizajes que se logran con el análisis anteriormente expuesto son :

1. El comienzo de una molécula no necesariamente debe ser estudiado, es posible lograrlo accidentalmente.
2. Los derivados del Imidazol son moléculas antifúngicas de amplio espectro.
3. Los sustituyentes en el átomo de nitrógeno del Imidazol se caracterizan por dar a las moléculas propiedades antifúngicas.
4. Las moléculas compuestas por cadenas cortas son antifúngicas más eficientes que moléculas de cadenas largas.
5. Los grupos aromáticos combinados con cadenas cortas aumentan el poder antifúngico.
6. Las moléculas cuyos grupos funcionales sean ésteres tienen mayor poder antifúngico.
7. Los halógenos contribuyen a incrementar las propiedades antifúngicas.
8. Todas las moléculas deben ser fácilmente obtenidas a fin de lograr la producción industrial.
9. El Ketoconazol es la única molécula, hasta el momento, cuyas dosis contra *Candida Albicans* es la más baja.

El Ketoconazol es una molécula cuyas características son inigualables, sin embargo como se puede notar en la estructura de dicha molécula, ésta proviene de la combinación de tanto la molécula de 1967 y la molécula de 1969.

Ya que la molécula M1 contiene el grupo cíclico dioxigenado que contiene el Ketoconazol, y el molécula M2 contiene los grupos aromáticos halogenados que dan mayor efectividad el Ketoconazol. A continuación se presentará un esquema en donde se mostrará la fusión de ambas moléculas para lograr la obtención del Ketoconazol.

FUSION PARA OBTENER KETOCONAZOL



Como lo describieron los diagramas anteriores, la derivación del Ketoconazol efectivamente viene de ambas moléculas, sin embargo se puede observar claramente que la propia molécula tiene su contribución sin provenir de ninguna otra molécula.

El grupo Imidazólico es común en las tres moléculas, el grupo cíclico dioxigenado proviene de la primer molécula y tanto el grupo estérico aromático y el grupo aromático clorado provienen de los resultados experimentales de 1969.

Una vez que el Ketoconazol entró en el mercado como antifúngico por excelencia, es importante notar que necesariamente se debe mantener la evolución e investigación alrededor de dicha molécula, ya que el mercado es cambiante. A continuación se presentará un pequeño estudio realizado a todas las investigaciones hechas entre los años 1977 y 1991, a fin de poder determinar el camino que recorrerá el Ketoconazol para lograr mantener su liderazgo dentro del mercado de productos antifúngicos.

Entre los años de 1977 y 1981, se tienen registrados los siguientes números de estudios (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 19)

- Estudios enfocados a efectividad antifúngica del Ketoconazol : 16
- Estudios enfocados a efectividad frente a Candida Albicans : 7
- Estudios enfocados a evolución o posibles modificaciones al Ketoconazol : 1.

A partir de estos datos y del análisis de algunos estudios principales, deducimos que el 66 % de estudios se dedicaron a analizar las propiedades del Ketoconazol, el 30 % se dedicó a analizar el potencial existente frente a C. Albicans y el 4 % del esfuerzo de investigación se dedicó a buscar alguna molecula analoga el Ketoconazol.

Es extremadamente lógico que el 66 % de los esfuerzos se enfocaran e analizar las propiedades ya que como sabemos, el Ketoconazol aparece formalmente en 1979, 3 años antes de cerrar el ciclo de análisis, y tanto el mercado consumidor, la competencia de Janssen y el mismo Janssen se dedicaron a corroborar y estudiar los alcances, usos y posibilidades que ofrece el Ketoconazol.

Es muy probable que el mismo grupo de investigadores que analizaron las propiedades del Ketoconazol, también analizaran el alcance frente a la Candida Albicans, la cual hasta el momento necesitaba altas dosis de los antifúngicos descubiertos. Algún equipo tuvo la intención de realizar alguna comparación del Ketoconazol frente a los fungicidas protoácidas. Este estudio lógicamente no rindió ningún fruto, ya que el Ketoconazol es principalmente destructor de hongos y bacterias, no de protozoarios. A partir de estos estudios, 24 es tan solo 3 años, se prevé una ola de estudios en busca de análogos y alcance máximo del Ketoconazol.

Efectivamente como se predijo, durante los siguientes 5 años, la cantidad de estudios referentes al Ketoconazol aumento impresionantemente, el incremento fue en un 1200 %; es decir, entre 1977 y 1981, se realizaron 24 estudios y entre 1982 y 1986 se realizaron 301 estudios.^(20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28)

Entre estos estudios encontramos desde estudios referentes a la actividad antifúngica que presenta el Ketoconazol, aproximadamente el 57% de los estudios, su eficiencia frente a la Candida Albicans, un 42% de el total, hasta estudios para encontrar derivados eficientes, 1% entre el total de estudios. Como anteriormente se menciona este esfuerzo por analizar las propiedades del Ketoconazol es muy lógico, ya que la dosis necesaria para eliminar una infección de Candida Albicans se redujo notablemente y toda la población usuaria de este medicamento debió realizar el grupo de estudios pertinentes para corroborar los resultados y no tener ningún problema con efectos secundarios.

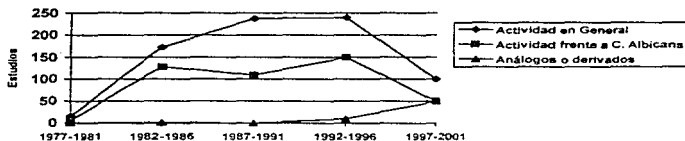
Durante los siguientes 5 años (1987-1991) hubo un incremento en el número de estudios que se le realizaron al Ketoconazol, se realizaron 347 estudios nuevos al Ketoconazol, 238 de ellos fueron relacionados a la actividad como molécula antifúngica, 109 relacionados a su actividad frente a la Candida Albicans. A partir de estos datos, encontramos una incongruencia con respecto a la tendencia que presentaba la población investigadora en esos años, lo esperado sería que el número de investigaciones relacionadas a la actividad del Ketoconazol, ya sea frente a bacterias en general o frente a la Candida Albicans fueran disminuyendo y la investigación relacionada a encontrar moléculas similares o análogas fueran incrementando. Sin embargo la tendencia que los datos indican es todo lo contrario a lo esperado. Esto se puede interpretar como si el grupo investigador líder en esos años hubiera descubierto otras propiedades al Ketoconazol. De hecho esta aceveración es muy acertada, ya que el Ketoconazol, como en estos días se conoce, no solamente es altamente efectivo frente a la Candida Albicans, sino que frente a otro sinnúmero de bacterias y principalmente hongos tiene una efectividad en la eliminación inigualable.^(29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37)

A continuación se presenta un gráfica en donde la tendencia entre "tipos" de estudios realizados se compara a lo largo de los años y así se podrá realizar un estimado para determinar el camino que seguirá la evolución del Ketoconazol.

ESTUDIOS REALIZADOS AL KETOCONAZOL

| ANOS | Actividad en general | Actividad frente a C. Albicans | Análogos o derivados |
|-----------|----------------------|--------------------------------|----------------------|
| 1977-1981 | 16 | 7 | 1 |
| 1982-1986 | 172 | 128 | 1 |
| 1986-1991 | 238 | 109 | 0 |
| Total | 426 | 244 | 2 |

TENDENCIA Y PROYECCIÓN DE ESTUDIOS AL KETOCONAZOL



Como anteriormente se mencionó, la tendencia que presentó el Ketoconazol a lo largo de prácticamente 10 años fue principalmente estudios alrededor de la actividad que presenta frente a varios tipos de hongos y bacterias, sin embargo la proyección a la que se llegó fue la siguiente (gráficamente se mostró anteriormente) :

- Una vez que se logró el mayor crecimiento de estudios relacionados a actividades en general del Ketoconazol, se prevé una disminución prácticamente total de los mismos.
- A pesar de el alto número de estudios de actividad en general del Ketoconazol, se dedicó un especial esfuerzo a analizar su actividad frente a *Candida Albicans*, ya que este hongo requería altas dosis de antifúngicos antes de descubrir el Ketoconazol, sin embargo estos estudios igual que los estudios de actividad en general, deberán disminuir ya que se logrará determinar totalmente y predecir con exactitud su efecto frente dicho hongo
- Dado que la patente del Ketoconazol se libera en 1997, la producción y presencia en el mercado de dicho producto se regulará en base a la oferta-demanda del mismo. Sin embargo después de perfeccionar su obtención, la competencia de precios que

existirá hacia Janssen será menor, sin embargo el camino a seguir para existir en el mercado de antifúngicos será el descubrimiento de otra molécula, probablemente derivada del Ketoconazol, cuya actividad y propiedades sustituyan al Ketoconazol y mejoren su eficiencia, por esto mismo se prevé una oía de estudios dedicados a esta actividad.

Sin embargo los números esperados no debemos considerarlos como absolutos, ya que predecir la conducta del hombre es imposible. Pero es posible abrir un poco el camino del futuro basándose en criterio y experiencia relacionadas con el tema.

Una vez que se analizan los datos y estudios realizados al Ketoconazol, se puede concluir en lo siguiente, a fin de identificar cual será el camino que recorrerá la molécula :

- I. Una vez liberada la molécula comenzará una batalla mercadotécnica para dominar el mercado del Ketoconazol. Se prevé un dominio continuo del grupo belga debido al perfeccionamiento en la síntesis e infraestructura de la empresa.
- II. Cuando el mercado se estabilice, se iniciará una carrera para determinar un análogo y derivado con igual o mayor potencia que el Ketoconazol. No creo que Janssen tenga un avance significativo al respecto, ya logró obtener estupendos dividendos a partir del Ketoconazol, cuya vigencia en el mercado será prácticamente inalienable.

El derivado esperado será lógicamente algún derivado imidazólico, con grupos aromáticos halogenados.

CAPÍTULO 4

INTRODUCCIÓN ECONÓMICA

Los objetivos de este capítulo son el demostrar la viabilidad económica de la producción en escala industrial del Ketoconazol, así mismo; determinar una mezcla de la mercadotecnia tal que, logre definir con mayor precisión el tipo de negocio y establezca una orientación hacia la estrategia mercadotécnica que deberá seguir este proyecto. Para lograr esta demostración y análisis, es necesario presentar un estudio de mercado, una propuesta de equipos para producción y finalmente un análisis financiero que justifique dicha inversión.

ESTUDIO DE MERCADO

El Ketoconazol es un producto que se consume en grandes cantidades en nuestro país, ya que por el hecho de ser un país localizado en zona tropical las infecciones dermatológicas son muy comunes en la población. A continuación se presentarán datos que mostrarán dicho consumo.

El mercado en el que el Ketoconazol es consumido es un mercado de empresas farmacéuticas. Esto es debido a que el Ketoconazol no puede ser consumido directamente por el público, si no que es necesario formularlo para crear medicamentos con dosis apropiadas para el ser humano.

Este mercado nacional de consumo del Ketoconazol lo podemos dividir en dos grupos principales : el mercado de productores privados (Sector Privado) y el mercado de productores públicos (Sector Público).

El sector privado es un mercado de venta directa al público consumidor, este sector es controlado y monitoreado por la ley de la oferta y la demanda. Las empresas se deben valer de sus recursos mercadotécnicos para incrementar sus ventas, por lo mismo el volumen de ventas puede variar.

En contraposición, el sector público es un mercado que no se rige por la mercadotecnia en ventas, sino que este sector lo cubren las empresas que abastecen a las dependencias gubernamentales de productos farmacéuticos para el público que depende de dichas dependencias. Estas empresas que proveen de producto son seleccionadas a través de un concurso cuyas variables son precio y capacidad de producción. Si tanto el precio, comparado con el resto de concursantes, y la capacidad de producción comprometida concuerdan con las necesidades de las dependencias, estas empresas se reparten la producción destinada al sector público. Por esta razón este mercado es seguro y estable, ya que una vez penetrado la venta de producto está asegurada. Los resultados de dicho concurso se publican en el documento llamado "Resultados del Concurso Consolidado del IMSS" cada trimestre.

La siguiente tabla muestra los productos farmacéuticos que contiene Ketoconazol y su posición en el mercado (basada en niveles de ventas reportados) ⁽⁵¹⁾

SECTOR PRIVADO

| Presentación | Laboratorio productor |
|--------------|-----------------------|
| NIZORAL | Janssen |
| TRIATOP | Janssen |
| FUNGORAL | Cilag |
| CONAZOL | Liomont |

Las industrias en México que producen o distribuyen el Ketoconazol como activo para los laboratorios se presentan a continuación :^{(1), (5)}

- a) QUIMICA FINA FARMEX MÉXICO
- b) SINTEFARM (JANSSEN) MÉXICO
- c) ACIC CANADA (DISTRIBUIDOR)
- d) MAYPRO INDUSTRIES INC USA (DISTRIBUIDOR)
- e) SCHWEIZERKALL (DISTRIBUIDOR)
- f) JANSSEN BÉLGICA
- g) ATABAY TURQUÍA.

Las industrias en México que produzcan y formulen medicamentos a partir de Ketoconazol se presentan a continuación :⁽¹⁾

PRODUCTORES DE KETOCONAZOL

| INDUSTRIA | Número de presentaciones |
|--------------|--------------------------|
| COLINS | 1 |
| LIOMONT | 2 |
| CILAG | 2 |
| SANOFI W | 2 |
| GALEN | 1 |
| KENER | 1 |
| QUIMICA SONS | 1 |
| DIBA | 1 |
| JANSSEN | 4 |
| FUSTERY | 1 |

En resumen, los nombres comerciales del Ketoconazol en el sector tanto público como privado, laboratorios que lo producen, sus consumos y posiciones en el mercado privado, se presentan a continuación :

| Producto | Laboratorio | Consumo (Kg.) |
|--------------|-------------|--------------------------------|
| Nizoral | Janssen | 5,365.12 |
| Fungoral | Cilag | 177.20 |
| Total | | 5,542.32⁽⁵¹⁾ |

El resto de laboratorios y productores, contribuyen menos del 1% al mercado, por esta razón sus consumos no se consideran.

Los consumos en los sectores público y privado así como sus importaciones de los últimos 3 años, dieron los siguientes resultados :

| PRODUCTO | PRECIO ^(50, 51, 52, 53, 54) (USD/Kg.) | IMPORTACIONES | | | CONSUMO | |
|-------------|---|---------------|------|------|---------|---------|
| | | 1993 | 1994 | 1995 | Privado | Público |
| KETOCONAZOL | 390 | 3318 | 8741 | 6909 | 5542 | 5000 |

El precio del Ketoconazol se cotiza en USD por ser una moneda estable, y el mercado internacional exige dicha cotización. El valor del Ketoconazol se obtuvo a partir de varias cotizaciones de laboratorios nacionales e internacionales.

En tabla anterior, se observa que el volumen posible de producción del Ketoconazol es atractivo por sus importaciones y consumos nacionales. Dentro del sector público observamos un consumo de 5000 kg.

Una parte importante del consumo del mercado local proviene de importaciones por parte de los laboratorios productores del medicamento como lo muestra la tabla anterior.

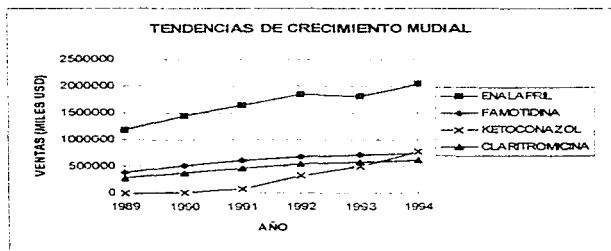
Dentro de ambos mercados es imprescindible mantener el precio y la calidad necesaria para poder llegar a un nivel competitivo.

El incremento de la producción del Ketoconazol es función del precio, calidad, disponibilidad y tendencia de crecimiento de su consumo.

Aunado al mercado que el Ketoconazol representa a nivel nacional, tanto mercado público como privado, es importante mencionar que el Ketoconazol es un producto que a nivel mundial continúa incrementándose sus ventas. Esto asegurará que la permanencia del negocio de producción de Ketoconazol sea estable y en un futuro a largo plazo mayor.

A continuación se presentarán los datos que basan dicho estudio.

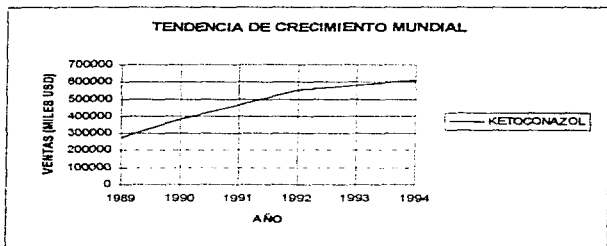
En la siguiente gráfica se presenta la tendencia de crecimiento mundial del Ketoconazol frente a varios productos farmoquímicos.



¹ Dato Obtenido del PMSI International Pharmaceutical Review 1995.

A pesar que tanto el Enalapril, Famotidina y Claritromicina no pertenecen al grupo de antifúngicos, esta selección de productos muestra la tendencia de crecimiento del mercado global de productos farmoquímicos. Como se puede observar tanto el Enalapril, farmoquímico utilizado para control cardíaco, como el Ketoconazol tienden a incrementar sus ventas a partir de los años 90's.

En la siguiente gráfica siguiente se puede observar la tendencia de crecimiento en ventas de solamente el Ketoconazol a nivel mundial :



Basándonos en la información anterior se puede decir que la entrada inicial al mercado local debe ser con una producción de Ketoconazol del orden de los 6000 kg. al año, considerando que adicionalmente existe un mercado internacional grande y en crecimiento, lo que permite incrementar éste volumen de producción a corto plazo.

² Dato Obtenido del PMSI International Pharmaceutical Review 1995.

Los productores de Ketoconazol son : Química Fina Farmex México, Sinterfarm (Janssen) México. En el mercado mundial se sabe que existen fabricantes en Turquía (Atabay) e Italia. Es importante señalar que Janssen Farmacéutica tiene varios fabricantes de último paso de Ketoconazol en el mundo.

El Ketoconazol (Nizoral) es uno de los productos líderes en el tratamiento antifúngico, ya que en 1994 se encontraba en 2º lugar a nivel mundial por su volumen de ventas, alcanzando los 350,000,000 USD.⁽¹¹⁾

Adicionalmente a lo anteriormente mencionado, dentro de las ventajas terapéuticas que amplían el mercado del Ketoconazol, el Boletín Estadounidense de Ciencias Médicas de Septiembre de 1994, publicado por la Asociación de Información Farmacéutica, Ltd., señala lo siguiente :

"Para las infecciones reseca el mejor tratamiento es con imidazoles en forma de espuma y que contengan antibacteriales dentro de su espectro de acción."⁽⁵⁴⁾

"Para infecciones extensas, el paciente toma tabletas con 200 mg de Ketoconazol. Los pacientes deben someterse periódicamente a pruebas de funcionamiento hepático".⁽⁵⁴⁾

En conclusión se puede decir que el Ketoconazol es un producto cuya presencia en el mercado tanto nacional como internacional se mantendrá durante varios años más, el hecho que se libere la patente en países como Estados Unidos, México, Francia, España, Inglaterra, entre otros, ofrece la oportunidad de producir dicho fármacoquímico con mayor facilidad.

⁽¹¹⁾ Dato Obtenido del PMSI International Pharmaceutical Review 1995.

Como anteriormente se mencionó, la competencia en el mercado no se regirá por una patente sino por el nivel de calidad, precio y disponibilidad ofreciendo una oportunidad única.

Una vez definido el estudio de mercado alrededor del Ketoconazol, es posible llegar a una definición más precisa de la mezcla de la mercadotecnia. Consecuentemente se definirá dicha mezcla a fin de cumplir con uno de los objetivos principales de este capítulo :

- I. **Producto** : El producto, anteriormente definido, se trata una una materia prima para las empresas farmacéuticas, ya que es el activo del medicamento consumido por el mercado. La calidad de dicho producto debe ser suficientemente buena para cumplir con por lo menos los requerimientos legales para el consumo humano. Este producto se distribuirá a granel, ya que se introducirá a un proceso de manufactura del medicamento y un empaque complicaría el proceso farmacéutico.
- II. **Precio** : El precio será determinante dentro de este mercado ya que se espera que el mercado se rija principalmente por este factor. Este factor de la mezcla se analizará con mayor profundidad posteriormente a lo largo del estudio financiero final.
- III. **Promoción** : La promoción que el Ketoconazol tendrá en el mercado es muy específica, ya que este producto tiene un mercado muy claro y muy determinado: La Industria Farmacéutica que no sea autosuficiente en la producción de sus activos. La promoción de ventas se hará a través de una fuerza muy enfocada y la publicidad será prácticamente nula ya que este producto no está destinado a la venta directa al consumidor final. Sin embargo; la mercadotecnia alrededor de la promoción del Ketoconazol será fundamental para atacar eficientemente el mercado objetivo y lograr la proyección de ventas deseada a lo largo del tiempo.

IV. Plaza : Los canales de distribución son muy simples para un producto como el Ketoconazol :

a) Distribución directa a granel a industria farmacéutica de forma continua.

b) Distribución directa a granel a industria farmacéutica de forma esporádica.

Sin embargo la clave de este elemento de la mezcla de la mercadotecnia es la cobertura que la fuerza de ventas pueda lograr alrededor de todo el mercado farmacéutico, ya que siendo este el único mercado objetivo e igualmente muy reducido la cobertura deberá ser lo más amplia y veloz posible a todos los niveles, desde nacionales hasta internacionales.

A continuación se presentará la propuesta de equipo necesario para producir Ketoconazol, basándose en la ruta de obtención utilizada por Janssen.

MATERIAS PRIMAS Y EQUIPOS UTILIZADOS

En función al estudio y síntesis del mercado tanto nacional como internacional, a continuación se hace la propuesta de equipos necesarios para producir 1 ton/mes de Ketoconazol con expectativas de crecimiento a corto plazo.

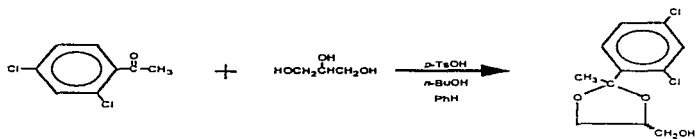
El detalle por paso de síntesis, basada en la síntesis descrita por Janssen Laboratorios en 1979, se indica a continuación:

PASO 1.

Las características que debemos considerar en este paso son las siguientes :

- Equipo vidriado, ya que disolventes y materiales son derivados clorados y ácidos.
- Se realizan reflujos y destilación azeotrópica de agua in situ.
- No se obtiene sólido como producto sino aceite.
- Se deben adicionar tanto disolventes (CH_2Cl_2) como materias primas a través de tanques independientes.
- Se utiliza presión reducida para concentrar licor madre y obtener el producto deseado.

La reacción es la siguiente :



Rendimiento de reacción : El rendimiento molar de dicha reacción no se ha determinado, ya que la siguiente reacción se realiza prácticamente paralelamente a este paso.

Equipo propuesto para realizar esta reacción :

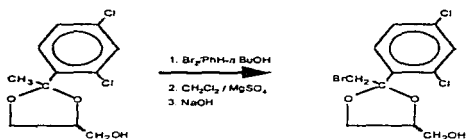
- Reactor vidriado con chaqueta, agitador y equipo para reflujo y/o destilación.
- Tanque vidriado adicionador de materia prima.
- Tanque acero inoxidable adicionador.

PASO 2.

Las características de este paso a considerar :

- Se utiliza el mismo equipo del paso anterior.
- Se utiliza equipo adicionador independiente, para adicionar Br_2 .

La reacción es la siguiente :



Rendimiento de reacción : El rendimiento de este reacción está calculado a partir de la adición de la materia prima del paso 1, ya que como anteriormente se indicó este reacción se realiza prácticamente simultánea al paso 1. El rendimiento molar de este reacción es 91%, rendimiento másico es 164%.

Equipo propuesto para esta reacción :

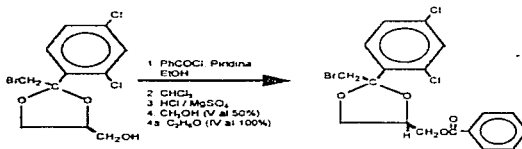
- Tanque adicionador vidriado para Bromo
- Tanque receptor de disolvente de lavado y condensados de destilación.
- Equipo de vacío.

PASO 3

Las características a considerar en este paso son las siguientes :

- Es necesario equipo vidriado, ya que se utilizan materiales clorados y ácidos.
- Tanto el producto como subproductos de reacción, se deben obtener sólidos.
- Es necesario equipo de vacío para evaporar disolventes de lavados y cristalización.
- Se necesitan 2 tanques para recibir las fases orgánicas de lavado.

La reacción es la siguiente :



Rendimiento de la reacción : El rendimiento de esta reacción es bajo, ya que los lavados y cristalizaciones producen mucha pérdida de producto. Sin embargo estos métodos son necesario para obtener la pureza necesaria. El rendimiento molar es 50% y másico 72%.

Equipo propuesto para esta reacción :

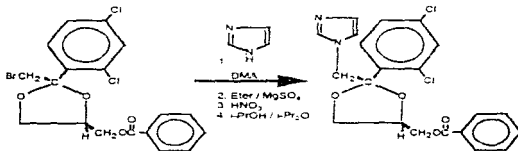
- Reactor vidriado con chaqueta, agitación y equipo de destilación a presión reducida.
- 2 Tanques receptores de fases orgánicas.
- 3 Tanques adionadores de materia prima y disolventes.
- Secador y centrifuga para producto terminado.

PASO 4

Características de este paso :

- Se debe tener un tanque especial para mantener seco el DMA.
- El producto que se obtiene debe ser cristalizado y secado para el siguiente paso.
- Es necesario equipo de reflujo para mantener la reacción.
- Para obtener el producto, primero se filtra el precipitado y posteriormente se recristaliza.

El esquema de reacción es el siguiente :



Rendimiento de reacción : El rendimiento, igual que en el paso anterior, se ve afectado por la necesidad de recristalizar el producto para obtenerlo sólido y puro. El rendimiento molar es 55% y másico 61%.

El equipo propuesto para esta reacción es el siguiente :

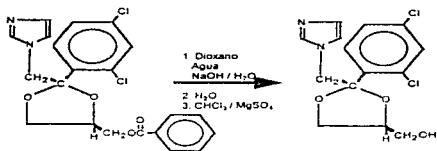
- Reactor de acero inoxidable con chaqueta, equipo para reflujo y agitación.
- 2 Tanques para cristalización y recristalización.
- Equipo para filtrado de precipitado.
- Equipo de secado de producto.

PASO 5

Características a observar en este paso :

- Es necesario mantener a reflujo la reacción.
- Se realiza una cristalización y una recristalización.
- El disolvente utilizado de la recristalización se evapora mediante presión reducida..

La reacción se esquematiza a continuación :



Rendimiento de la reacción : A diferencia de los pasos anteriores, el rendimiento no varía en función al número de cristalización y recristalizaciones realizadas en el paso, por esta razón el rendimiento molar reportado es 96%, sin embargo el rendimiento másico es 64%.

Equipo propuesto para realizar este paso :

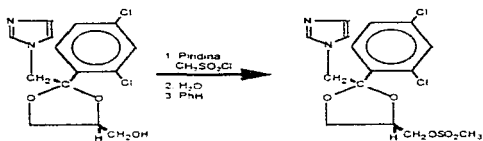
- Reactor de acero inoxidable con chaqueta, agitación y equipo para reflujo.
- 2 Tanques para realizar cristalización y recristalización.
- Equipo para evaporar a presión reducida.

PASO 6

Las características a considerar en este paso son :

- Es necesario un tanque para adicionar materia prima durante periodos largos.
- Se realizan dos recristalizaciones de diferentes disolventes.
- El producto se debe obtener sólido y seco.

El esquema de la reacción es el siguiente :



Rendimiento de la reacción : En los últimos pasos de obtención del Ketoconazol, el rendimiento no se ve afectado por el número de cristalizaciones y recristalizaciones realizadas a lo largo de la reacción, el rendimiento molar de esta reacción es 87% y másico 106%.

Equipo propuesto para la reacción :

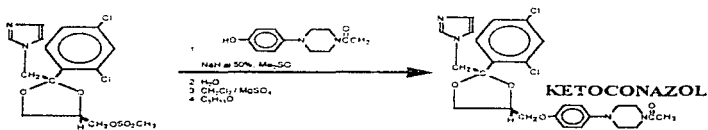
- Reactor de acero inoxidable con chaqueta y agitación.
- Tanque para adicionar materia prima
- 2 Tanques para recibir lavados de cristalizaciones y recristalizaciones.

PASO 7

Características de reacción :

- El equipo de reacción debe ser vidriado debido a materiales clorados.
- Se realizan dos cristalizaciones.
- El producto de esta reacción es el producto final deseado, Ketoconazol, por esta razón se necesita centrifugar y secar.

El esquema de reacción es el siguiente :



Rendimiento de reacción : Es importante recalcar que el rendimiento reportado es únicamente para este último paso, es necesario calcular el rendimiento de los 7 pasos, para obtener el global. El rendimiento molar de este paso es 59% y másico 133%.

Equipo propuesto para este paso :

- Reactor vidriado con chaqueta y agitación.
- 2 Tanques de acero para recibir lavados de cristalizaciones
- Equipo de secado para obtener Ketoconazol seco.

Las tablas siguientes ayudarán al cálculo de materias primas necesarias para producir tanto 1 kg. de Ketoconazol como 1 ton de Ketoconazol. Todas estas cantidades están basadas en el mismo experimento en que se basaron los criterios necesarios para determinar el tipo de equipo a utilizar. La experimentación en donde Janssen registra la patente de su molécula Ketoconazol.

La siguiente tabla especifica las materias primas para producir 1000 kg. de Ketoconazol, a partir de estos valores es posible escalar la producción a cualquier cantidad.

| Materia Prima | Contenido Reportado (kg. ó lt) | Cantidad Necesaria (kg. ó lt) | Costo Intermediario (USD/kg.) | Costo en planta (USD/unidad) | Costo Total (USD) |
|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------|
| Glicena | 0.1100 | 4.4305 | | \$ 1.23 | \$ 5.45 |
| 2,4-Dicloroacetofenona | 0.1690 | 7.6124 | | \$ 12.36 | \$ 94.09 |
| Benceno | 0.0004 | 0.0161 | | \$ 0.35 | \$ 0.01 |
| Butanol | 0.0002 | 0.0081 | | \$ 0.87 | \$ 0.01 |
| Ácido p-Toluensulfónico | 0.0060 | 0.2417 | | \$ 5.18 | \$ 1.25 |
| Bromo | 0.1920 | 7.7332 | | \$ 2.46 | \$ 19.02 |
| CH ₂ Cl ₂ | 0.0005 | 0.0201 | | \$ 0.43 | \$ 0.01 |
| NaOH | 0.0480 | 1.9333 | | \$ 0.52 | \$ 1.01 |
| MgSO ₄ | 0.5000 | 20.1386 | | \$ 1.00 | \$ 20.14 |
| Paso 2 | 0.3112 | 12.5343 | \$ 11.25 | | \$ 140.98 |
| Cloruro de Benzoilo | 0.1405 | 5.6589 | | \$ 2.76 | \$ 15.62 |
| Paso 2 | 0.3112 | 12.5343 | \$ 11.25 | | \$ 140.98 |
| Piridina | 0.0006 | 0.0242 | | \$ 5.00 | \$ 0.12 |
| CHCl ₃ | 0.0010 | 0.0403 | | \$ 0.50 | \$ 0.02 |
| HCl (6N) | 0.0010 | 0.0403 | | \$ 0.05 | \$ 0.00 |
| MgSO ₄ | 0.5000 | 20.1386 | | \$ 1.00 | \$ 20.14 |
| Metanol | 0.0010 | 0.0403 | | \$ 0.19 | \$ 0.01 |
| Etanol | 0.0020 | 0.0806 | | \$ 1.00 | \$ 0.08 |
| Paso 3 | 0.2250 | 9.0624 | \$ 19.53 | | \$ 176.97 |
| Paso 3 | 0.2200 | 9.0624 | | \$ 19.53 | \$ 176.97 |
| DMA | 0.0005 | 0.0206 | | \$ 1.29 | \$ 0.03 |
| Imidazol | 0.1000 | 4.1193 | | \$ 13.20 | \$ 54.37 |
| Eter | 0.0020 | 0.0824 | | \$ 0.50 | \$ 0.04 |
| MgSO ₄ | 0.5000 | 20.5963 | | \$ 1.00 | \$ 20.60 |
| HNO ₃ (65%) | 0.0010 | 0.0412 | | \$ 1.00 | \$ 0.04 |
| Paso 4 | 0.1349 | 5.5569 | \$ 45.36 | | \$ 252.05 |

| Materia Prima | Contenido Reportado (kg. ó lt) | Cantidad Necesaria (kg. ó lt) | Costo Intermediario (USD/kg.) | Costo en planta (USD/unidad) | Costo Total (USD) |
|--|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------|
| Paso 4 | 0.1310 | 5.5569 | | \$ 45.36 | \$ 252.05 |
| Dioxano | 0.0010 | 0.0424 | | \$ 10.00 | \$ 0.42 |
| NaOH | 0.0100 | 0.4242 | | \$ 0.52 | \$ 0.22 |
| CHCl ₃ | 0.0010 | 0.0424 | | \$ 0.50 | \$ 0.02 |
| MgSO ₄ | 0.5000 | 21.2094 | | \$ 1.00 | \$ 21.21 |
| Paso 5 | 0.0834 | 3.5377 | \$ 77.43 | | \$ 273.92 |
| Paso 5 | 0.0100 | 707.5472 | | \$ 77.43 | \$ 54,784.51 |
| Pindina | 0.0001 | 3.5377 | | \$ 5.00 | \$ 17.69 |
| Cloruro de metilsulfonio | 0.0050 | 353.7736 | | \$ 13.20 | \$ 4,659.81 |
| Benceno | 0.0005 | 35.3774 | | \$ 0.35 | \$ 12.38 |
| Paso 6 | 0.0106 | 750.0000 | \$ 79.31 | | \$ 59,484.39 |
| NaH | 0.0006 | 187.5000 | | \$ 25.00 | \$ 4,687.50 |
| Me ₂ SO | 0.0005 | 156.2500 | | \$ 5.00 | \$ 781.25 |
| Paso 6 | 0.0024 | 750.0000 | | \$ 79.31 | \$ 59,484.39 |
| 4-Acetil-1-(4-hidroxifenil)-piperazina | 0.0041 | 1281.2500 | | \$ 38.59 | \$ 49,443.44 |
| CH ₂ Cl ₂ | 0.0003 | 78.1250 | | \$ 0.43 | \$ 33.59 |
| MgSO ₄ | 0.0020 | 625.0000 | | \$ 1.00 | \$ 625.00 |
| 4-Metil-2-pentanona | 0.0003 | 78.1250 | | \$ 2.50 | \$ 195.31 |
| Ketoconazol | 0.0032 | 1000.0000 | \$ 115.25 | | \$ 115,250.49 |

La tabla anterior (producción de 1 ton. de Ketoconazol) también incluye los precios de las materias primas y una aproximación al costo de intermediarios de la secuencia de obtención.

Con estos datos, tamaño de equipos y cantidades de materias primas, se puede realizar el análisis financiero que determinará la rentabilidad de dicho proyecto.

A continuación se presenta la lista de equipos necesaria para producir la cantidad de Ketoconazol antes mencionada.

| EQUIPO | DESCRIPCIÓN | TAMANO | MATERIAL | COSTO (USD) |
|------------|---|-------------------|------------------|--------------|
| Centrifuga | Centrifuga sencilla | 300 kg. | Acero al carbón. | \$ 60,000.00 |
| EV | Equipo de vacío. | 1 mmHg de 4 pasos | Acero al carbón | \$ 20,000.00 |
| R1 | Reactor con chaqueta, agitación y reflujo | 2000 gal | Vidriado | \$ 75,000.00 |
| R2 | Reactor con chaqueta, agitación y reflujo | 2000 gal | Acero Inoxidable | \$ 75,000.00 |
| Secador | Estufa de secado | 300 kg. | Acero al carbón | \$ 10,000.00 |
| TA1 | Tanque adicionador con agitación. | 200 gal | Vidriado | \$ 20,000.00 |
| TA2 | Tanque adicionador con agitación | 200 gal | Acero Inoxidable | \$ 19,000.00 |
| TA3 | Tanque adicionador sencillo | 200 gal | Vidriado | \$ 15,000.00 |
| TR1 | Tanque receptor con chaqueta | 500 gal | Acero Inoxidable | \$ 15,000.00 |
| TR2 | Tanque receptor con chaqueta | 500 gal | Acero Inoxidable | \$ 15,000.00 |

Con los datos anteriormente expuestos, se puede realizar una proyección suficientemente acertada, para poder tomar una decisión acertada con respecto a este proyecto. Sin embargo es necesario considerar algunas otras variables para poder obtener un resultado acertado.

A continuación se presentarán las consideración que se harán para realizar la proyección financiera y obtener los Estados Proforma.

CONSIDERACIONES

| Concepto | Valor | Explicación |
|-----------------------------------|---|--|
| Proyección | Se realizará a 10 años | Valor más común para lograr estabilidad |
| Moneda | Se proyectará en USD | Moneda más estable |
| Costo de Capital | Se considerará 12% | El hecho que la inversión sea hecha en dólares, nos lleva a un camino en donde una inversión a saldo fijo (tasa Libor + 8%) rinde 8% anual, inversiones a saldo variable rinde 9% anual y el hecho que se haga la inversión en México se considera un porcentaje de riesgo (3%) llegando a un 12% de costo de capital para inversión en México en usd. |
| Crecimiento | Se considerará un crecimiento del 10 % anualmente tanto en producción como en precio del producto | La participación en el mercado actual es casi totalmente Janssen, sin embargo conforme se conozca y mejore la obtención, la facilidad de operación mejorará hasta obtener el deseado 40% de participación. |
| Depreciación | Se depreciarán los equipos a 10 años. | Considerando que el tiempo de vida de los equipos es de 10 años. Para fines prácticos. |
| Caja y Bancos | 30% sobre ventas totales | Valor obtenido a partir de otras proyecciones, has mostrado representar con mayor exactitud la realidad. |
| Ventas | Se cobrará a 30 días y se mantendrán 10% en cobro pendiente. | Idem a Caja y Bancos |
| Inventarios de materia prima | Se tendrán 15 días de inventario | Tiempo en que llegará la materia prima a pie de planta en condiciones normales. |
| Inventario de producto en proceso | Se tendrán 3 días de inventario | Considerando tiempo necesario para completar reacciones y secar productos intermedios y final. |
| Inventario de producto terminado | Se consideraran 10 días. | Se considera que para mercado nacional 10 días será el tiempo mayor con el que lograremos hacer llegar el producto a cualquier parte del país y en algunos casos al extranjero. |
| Terreno | La extensión considerada es 10,000 m2. a \$ 20 USD/m2. Con valor total de \$ 200,000.00 USD | La extensión se basa en la extensión de otras industrias del ramo y así se puede proyectar el crecimiento establecido. |
| Edificios | Se considerara 150% del valor del terreno. Con valor de \$ 300,000.00 USD | Dato obtenido a partir de experiencia en otras industrias del ramo. |
| Maquinaria y Equipo | Valor total de los equipos propuestos anteriormente | Cotizaciones obtenidas de "Pfaudler de México, S.A. de C.V." |
| Compras | Se considerara pagar a 30 días con 10% de compras de Materia Prima mensual en deuda | Idem a Ventas. |

| Concepto | Valor | Explicación |
|----------------|---|--|
| Inversión Fija | Se considera \$ 900,000.00 USD. | Se toma en cuenta equipos (\$ 324 MUSD), terrenos y edificios (\$ 500 MUSD) contingencias y extras (\$ 76 MUSD). |
| Financiamiento | No se considerará ningún préstamo para inversión. | |

Las consideraciones que a continuación se presentarán, se obtuvieron a partir de la experiencia de varias industrias que expusieron sus casos y se documentaron en varias publicaciones como: Chemical Engineering, Tesis en Facultad de Química.

CALCULO DE COSTOS ANUALES DE OPERACIÓN

| Concepto | Valor (%) | |
|-----------------------------------|-----------|-------------------|
| Contingencias | 3 | Ventas Anuales |
| Costos indirectos de planta | 60 | Mano de Obra |
| Gastos de administración | 50 | Mano de Obra |
| Gastos de mercadeo y distribución | 15 | Ventas Anuales |
| Gastos de planeación y desarrollo | 3 | Ventas Anuales |
| Impuestos sobre activos fijos | 15 | Activos Fijos |
| Impuestos sobre utilidades | 48 | Utilidades Brutas |
| Laboratorios | 15 | Mano de Obra |
| Mano de obra | 15 | Ventas Anuales |
| Mantenimiento y reparaciones | 6 | Inversión Fija |
| Reparto de utilidades | 8 | Utilidades Brutas |
| Seguros | 1 | Inversión Fija |
| Servicios y Auxiliares | 12.5 | Ventas Anuales |
| Supervisión y administración | 15 | Mano de obra |

A partir de toda la información mostrada anteriormente se presentará la siguiente proyección financiera, en donde se considera lo siguiente :

- Balances Generales Anuales
- Estado de Resultados Anuales
- Flujos de Efectivo
- Análisis Financiero de los 3 reportes anteriores (Tasa Interna de Retorno, Valor Presente Neto y Tiempo de Recuperación de inversión).

Una vez presentado el estudio financiero se observan las siguientes características con respecto a una inversión de este tipo.

El proyecto es **TOTALMENTE** rentable, ya que :

- a) Se obtuvo una Tasa Interna de Retorno del 14% lo cual es aceptable ya que es mayor al costo de capital al que se estimó.
- b) El análisis arroja un Valor Presente Neto positivo, indicando que el valor del proyecto en 10 años será mayor que actualmente.
- c) El tiempo de repago de la inversión es en aproximadamente 5 años después de realizar la inversión.

Sin embargo con la consideración hecha para el incremento en el precio del producto 10% anual, se realizó un estudio de sensibilidad con respecto al precio del producto en el mercado, arrojando un resultado confirmativo a la aseveración antes hecha. El proyecto es **TOTALMENTE** rentable, ya que aún sin un crecimiento del precio del producto en el mercado, y considerando que se mantenga estable a 390 usd/kg. Tenemos una Tasa Interna de Retorno sobre la inversión de 16% y una Valor Presente Neto de \$ 149,149.77 usd.

Con esto valores se recomendaría continuar con una proyección con mucho mayor detalle, ya que los índices y el mercado indican que la rentabilidad y viabilidad de una industria de este tipo es alta en estos momentos. La una variable que se debe mantener en conocimiento constante para lograr el crecimiento proyectado es el precio del Ketoconazol en el mercado y la aceptación y crecimiento del mismo.

Proyección de Ventas del Ketoconazol con Precio Variable

| Año | Producción (kg/mes) | Producción (Ton/año) | Precio de Venta (USD/kg) | Ventas Totales (USD/mes) | Ventas Totales (USD/año) | Costo Materias Primas (USD) |
|-----|---------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 1 | 1000.00 | 12.00 | \$ 350.00 | \$ 350.000.00 | \$ 4.200.000.00 | \$ 1.383.005.86 |
| 2 | 1100.00 | 13.20 | \$ 385.00 | \$ 423.500.00 | \$ 5.082.000.00 | \$ 1.673.437.09 |
| 3 | 1210.00 | 14.52 | \$ 423.50 | \$ 512.435.00 | \$ 6.149.220.00 | \$ 2.024.858.88 |
| 4 | 1331.00 | 15.97 | \$ 465.85 | \$ 620.048.35 | \$ 7.440.556.20 | \$ 2.450.079.25 |
| 5 | 1464.10 | 17.57 | \$ 512.44 | \$ 750.258.08 | \$ 9.003.073.00 | \$ 2.964.595.89 |
| 6 | 1610.51 | 19.33 | \$ 563.68 | \$ 907.809.86 | \$ 10.893.718.33 | \$ 3.587.161.02 |
| 7 | 1771.56 | 21.26 | \$ 620.05 | \$ 1.098.449.93 | \$ 13.181.399.18 | \$ 4.340.464.84 |
| 8 | 1948.72 | 23.38 | \$ 682.05 | \$ 1.329.124.42 | \$ 15.949.493.01 | \$ 5.251.962.45 |
| 9 | 2143.59 | 25.72 | \$ 750.28 | \$ 1.608.240.55 | \$ 19.298.888.54 | \$ 6.354.874.57 |
| 10 | 2357.95 | 28.30 | \$ 825.28 | \$ 1.945.971.06 | \$ 23.351.652.72 | \$ 7.689.398.23 |

Estado de Resultados Proyectados al año

1 °

Ingresos

Ventas Totales por año \$ 4,200,000.00

Costos Directos de Operación

Materias Primas \$ 1,383,005.86

Mano de Obra \$ 830,000.00

Supervisión y Administración \$ 94,500.00

Servicios \$ 525,000.00

Mantenimiento y Reparaciones \$ 54,000.00

Suministros de Operación \$ 8,100.00

Laboratorios \$ 94,500.00

Patentes y Regalías \$ 0.00

Depreciación \$ 32,400.00

Impuestos sobre activos \$ 118,740.00

Seguros \$ 9.00

Costos Directos Totales \$ 2,940,254.86

Gastos de Administración \$ 315,000.00

Gastos de Mercado y Distribución \$ 630,000.00

Gastos de Planeación y Desarrollo \$ 126,000.00

Costos y Gastos Totales \$ 4,011,254.86

Utilidad Bruta \$ 188,745.14

Impuestos sobre Utilidad \$ 90,597.67

Reparto de Utilidades \$ 15,099.61

Utilidad Neta \$ 83,047.86

Balance General Projectado al año

1°

| ACTIVO | | PASIVOS | |
|-----------------------------------|------------------------|---|------------------------|
| Circulante | | Circulante | |
| Caja y Bancos | \$ 1,260,070.00 | Documentos por pagar a corto plazo | \$ 11,525.05 |
| Documentos por cobrar | \$ 35,000.00 | Total de Pasivo Circulante | \$ 11,525.05 |
| Producto Terminado | \$ 38,416.82 | | |
| Producto semiterminado | \$ 11,525.05 | | |
| Materia primas | \$ 57,625.24 | Fijo | |
| Inventario Total | \$ 107,567.12 | Financiamiento | \$ 0.00 |
| Otros | \$ 0.00 | Otros | \$ 0.00 |
| Total de Activo Circulante | \$ 1,402,567.12 | Total de Pasivo Fijo | \$ 0.00 |
| Valores | \$ 1,192,546.30 | | |
| | | Total Pasivos | \$ 11,525.05 |
| Fijo | | | |
| Terrenos | \$ 200,000.00 | | |
| Edificios | \$ 200,000.00 | | |
| Muebles y Equipo | \$ 324,000.00 | | |
| Depreciacion | (\$ 32,400.00) | | |
| Depreciacion acumulada | (\$ 32,400.00) | | |
| Otros | \$ 0.00 | | |
| Total de Activo Fijo | \$ 791,600.00 | | |
| Diferido | | | |
| Gastos Prepagados | \$ 0.00 | | |
| Otros | \$ 0.00 | | |
| Total Activo Diferido | \$ 0.00 | | |
| | | CAPITAL | |
| | | Capital Social | \$ 874,000.00 |
| | | Utilidades del ejercicio | \$ 83,047.86 |
| | | Utilidades Acumuladas | \$ 83,047.86 |
| | | Total Capital Contable | \$ 990,095.72 |
| Total de Activos | \$ 1,001,620.77 | Total Pasivos más Capital Contable | \$ 1,001,620.77 |

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

Estado de Resultados Proyectados al año

2 °

| | | |
|--|-----------------|------------------------|
| Ingresos | | |
| Ventas Totales por año | \$ 5.082.000 00 | |
| Costos Directos de Operación | | |
| Materias Primas | \$ 1.673.437 09 | |
| Mano de Obra | \$ 762.300 00 | |
| Supervisión y Administración | \$ 114.345 00 | |
| Servicios | \$ 635.250 00 | |
| Mantenimiento y Reparaciones | \$ 54.000 00 | |
| Suministros de Operación | \$ 8.100 00 | |
| Laboratorios | \$ 114.345 00 | |
| Patentes y Regalías | \$ 0 00 | |
| Depreciación | \$ 32.400 00 | |
| Impuestos sobre activos | \$ 113.880 00 | |
| Seguros | \$ 9 00 | |
| Costos Directos Totales | | \$ 3,508,066.09 |
| Gastos de Administración | \$ 381.150 00 | |
| Gastos de Mercado y Distribución | \$ 762.300 00 | |
| Gastos de Planeación y Desarrollo | \$ 152.460 00 | |
| Costos y Gastos Totales | | \$ 4,803,976.09 |
| Utilidad Bruta | | \$ 278,023.91 |
| Impuestos sobre Utilidad | | \$ 133,451.48 |
| Reparto de Utilidades | | \$ 22,241.91 |
| Utilidad Neta | | \$ 122,330.52 |

**Balance General Proyectado al año
2º**

| ACTIVO | | | PASIVOS | |
|-----------------------------|------------------------|--|---|------------------------|
| Circulante | | | Circulante | |
| Caja y Bancos | \$ 1,524,000.00 | | Excedente de venta de combustibles | \$ 13,945.31 |
| Excedente de venta de otros | \$ 45,253.00 | | Total de Pasivos Circulante | \$ 13,945.31 |
| Productos Terminados | \$ 45,484.96 | | | |
| Productos semiterminados | \$ 13,545.31 | | | |
| Materia prima | \$ 19,750.55 | | Fijo | |
| Inventarios fijos | \$ 15,956.22 | | Terminaciones | \$ 0.00 |
| Otros | \$ 0.00 | | Otros | \$ 0.00 |
| Total de Activos Circulante | \$ 1,697,106.22 | | Total de Pasivos Fijo | \$ 0.00 |
| Cuentas | (\$ 1,713,695.61) | | | |
| | | | Total Pasivos | \$ 13,945.31 |
| Fijo | | | | |
| Terminos | \$ 20,000.00 | | | |
| Edificios | \$ 99,000.00 | | | |
| Maquinas y Equipo | \$ 24,000.00 | | | |
| Equipos de Of. | (\$ 2,400.00) | | | |
| Equipos de Mantenimiento | (\$ 64,800.00) | | | |
| Otros | 0.00 | | | |
| Total de Activos Fijos | \$ 758,200.00 | | CAPITAL | |
| | | | Capital Social | \$ 824,000.00 |
| Derivado | | | Utilidades del ejercicio | \$ 122,330.52 |
| Cuentas Prepagadas | \$ 0.00 | | Utilidades Acumuladas | \$ 122,330.52 |
| Otros | \$ 0.00 | | | |
| Total Activos Derivado | \$ 0.00 | | Total Capital Contable | \$ 1,068,661.04 |
| | | | | |
| Total de Activos | \$ 1,082,606.35 | | Total Pasivos más Capital Contable | \$ 1,082,606.35 |

Estado de Resultados Proyectados al año

3 °

| | | |
|--|-----------------|------------------------|
| Ingresos | | |
| Ventas Totales por año | \$ 6,149,220.00 | |
| Costos Directos de Operación | | |
| Materias Primas | \$ 2,024,858.88 | |
| Mano de Obra | \$ 922,383.00 | |
| Supervisión y Administración | \$ 138,357.45 | |
| Servicios | \$ 768,652.50 | |
| Mantenimiento y Reparaciones | \$ 54,000.00 | |
| Suministros de Operación | \$ 8,100.00 | |
| Laboratorios | \$ 138,357.45 | |
| Patentes y Regalías | \$ 0.00 | |
| Depreciación | \$ 32,400.00 | |
| Impuestos sobre activos | \$ 109,020.00 | |
| Seguros | \$ 9.00 | |
| Costos Directos Totales | | \$ 4,196,138.28 |
| Gastos de Administración | \$ 461,191.50 | |
| Gastos de Mercado y Distribución | \$ 922,383.00 | |
| Gastos de Planeación y Desarrollo | \$ 184,476.60 | |
| Costos y Gastos Totales | | \$ 5,764,189.38 |
| Utilidad Bruta | | \$ 385,030.62 |
| Impuestos sobre Utilidad | | \$ 184,814.70 |
| Reparto de Utilidades | | \$ 30,802.45 |
| Utilidad Neta | | \$ 169,413.47 |

Balance General Proyectado al año

3 °

| ACTIVO | | PASIVOS | |
|--------------------------------------|------------------------|---|------------------------|
| Circulante | | Circulante | |
| Caja y Bancos | \$ 1,144,769.60 | Reservas para pagar a corto plazo | \$ 19,873.82 |
| Excedentes por cobrar | \$ 51,243.50 | Total de Pasivos Circulante | \$ 19,873.82 |
| Provisiones por cobrar | \$ 59,249.00 | | |
| Provisiones por cobrar a largo plazo | \$ 10,873.85 | Fijo | |
| Multicuentas por pagar | \$ 84,969.12 | Equipos | \$ 0.00 |
| Inventarios totales | \$ 117,454.00 | Terrenos | \$ 0.00 |
| Otros | \$ 0.00 | Total de Pasivos Fijos | \$ 0.00 |
| Total de Activos Circulante | \$ 2,053,498.52 | Total Pasivos | \$ 19,873.82 |
| Valores | \$ 1,164,527.72 | | |
| Fijo | | CAPITAL | |
| Terrenos | \$ 200,000.00 | | |
| Equipos | \$ 9,000.00 | | |
| Muebles y Enseres | \$ 6,400.00 | | |
| Depreciacion | (8,240.00) | | |
| Depreciacion acumulada | (2,500.00) | | |
| Otros | \$ 0.00 | | |
| Total de Activos Fijos | \$ 176,660.00 | Capital Social | \$ 8,100.00 |
| | | Utilidades del ejercicio | \$ 9,973.47 |
| Diferido | | Utilidades Acumuladas | \$ 9,973.47 |
| Costos diferidos | \$ 0.00 | | |
| Otros | \$ 0.00 | Total Capital Contable | \$ 1,162,828.95 |
| Total Activos Diferidos | \$ 0.00 | | |
| Total de Activos | \$ 1,179,700.77 | Total Pasivos más Capital Contable | \$ 1,179,700.77 |

**Estado de Resultados
Proyectados al año**

4 °

Ingresos

Ventas Totales por año **\$ 7,440,556.20**

Costos Directos de Operación

Materias Primas **\$ 2,450,079.25**

Mano de Obra **\$ 1,116,083.43**

Supervisión y Administración **\$ 167,412.51**

Servicios **\$ 930,069.53**

Mantenimiento y Reparaciones **\$ 54,000.00**

Suministros de Operación **\$ 8,100.00**

Laboratorios **\$ 167,412.51**

Patentes y Regalías **\$ 0.00**

Depreciación **\$ 32,400.00**

Impuestos sobre activos **\$ 104,160.00**

Seguros **\$ 9.00**

Costos Directos Totales \$ 5,029,726.23

Gastos de Administración \$ 558,041.72

Gastos de Mercado y Distribución \$ 1,116,083.43

Gastos de Planeación y Desarrollo \$ 223,216.69

Costos y Gastos Totales \$ 6,927,068.06

Utilidad Bruta \$ 513,488.14

Impuestos sobre Utilidad \$ 246,474.31

Reparto de Utilidades \$ 41,079.05

Utilidad Neta \$ 225,934.78

Balance General Proyectado al año

4º

| ACTIVO | | PASIVOS | |
|----------------------------|------------------------|---|------------------------|
| Circulante | | Circulante | |
| Caja y Bancos | \$ 2,732,168.58 | Documentos por pagar a corto plazo | \$ 20,417.33 |
| Documentos por cobrar | \$ 92,093.64 | Total de Pasivo Circulante | \$ 20,417.33 |
| Producto Terminado | \$ 83,067.76 | | |
| Producto semiterminado | \$ 20,417.33 | | |
| Materias primas | \$ 102,086.64 | Fijo | |
| Inventario Total | \$ 190,561.72 | Financiamiento | \$ 0.00 |
| Otros | \$ 0.00 | Otros | \$ 0.00 |
| Total de Activo Circulante | \$ 2,494,733.21 | Total de Pasivo Fijo | \$ 0.00 |
| Valores | (\$ 1,822,846.32) | | |
| Fijo | | Total Pasivos | \$ 20,417.33 |
| Terrenos | \$ 200,000.00 | | |
| Edificios | \$ 200,000.00 | | |
| Maquinaria y Equipo | \$ 324,000.00 | CAPITAL | |
| Depreciación | (\$ 32,400.00) | | |
| Depreciación acumulada | (\$ 129,600.00) | | |
| Otros | \$ 0.00 | Capital Social | \$ 824,000.00 |
| Total de Activo Fijo | \$ 694,400.00 | Unidades del ejercicio | \$ 225,934.78 |
| Diferido | | Unidades Acumuladas | \$ 225,934.78 |
| Gastos Prepagados | \$ 0.00 | | |
| Otros | \$ 0.00 | Total Capital Contable | \$ 1,275,869.56 |
| Total Activo Diferido | \$ 0.00 | | |
| Total de Activos | \$ 1,296,286.89 | Total Pasivos más Capital Contable | \$ 1,296,286.89 |

**Estado de Resultados
Proyectados al año**

5 °

Ingresos

Ventas Totales por año \$ 9.003.073.00

Costos Directos de Operación

Materias Primas \$ 2.964.595.89

Mano de Obra \$ 1.350.460.95

Supervisión y Administración \$ 202.569.14

Servicios \$ 1.125.384.13

Mantenimiento y Reparaciones \$ 54.000.00

Suministros de Operación \$ 8.100.00

Laboratorios \$ 202.569.14

Patentes y Regalias \$ 0.00

Depreciación \$ 32.400.00

Impuestos sobre activos \$ 99.300.00

Seguros \$ 9.00

Costos Directos Totales \$ 6.039,388.25

Gastos de Administración \$ 675.230.48

Gastos de Mercado y Distribución \$ 1.350.460.95

Gastos de Planeación y Desarrollo \$ 270.092.19

Costos y Gastos Totales \$ 8,335,171.86

Utilidad Bruta \$ 667,901.14

Impuestos sobre Utilidad \$ 320,592.55

Reparto de Utilidades \$ 53,432.09

Utilidad Neta \$ 293,876.50

**Estado de Resultados
Proyectados al año**

6 °

Ingresos

Ventas Totales por año

\$ 10.893.718.33

Costos Directos de Operación

Materias Primas

\$ 3.587.161.02

Mano de Obra

\$ 1.634.057.75

Supervisión y Administración

\$ 245.108.66

Servicios

\$ 1.381.714.79

Mantenimiento y Reparaciones

\$ 54.000.00

Suministros de Operación

\$ 8.100.00

Laboratorios

\$ 245.108.66

Patentes y Regalías

\$ 0.00

Depreciación

\$ 32.400.00

Impuestos sobre activos

\$ 94.440.00

Seguros

\$ 9.00

Costos Directos Totales

\$ 7.262.099.89

Gastos de Administración

\$ 817.028.87

Gastos de Mercado y Distribución

\$ 1.634.057.75

Gastos de Planeación y Desarrollo

\$ 326.811.55

Costos y Gastos Totales

\$ 10,039,998.06

Utilidad Bruta

\$ 853,720.27

Impuestos sobre Utilidad

\$ 409,785.73

Reparto de Utilidades

\$ 68,297.62

Utilidad Neta

\$ 375,636.92

Balance General Projectado al año

6°

| ACTIVO | | PASIVOS | |
|------------------------------------|------------------------|---|------------------------|
| Circulante | | Circulante | |
| Caja y Bancos | \$ 3,268,110.50 | Proveedores por pagar a corto plazo | \$ 29,893.01 |
| Documentos por cobrar | \$ 0.00 | Total Pasivos Circulante | \$ 29,893.01 |
| Proveedores Terminales | \$ 29,623.36 | | |
| Proveedores semiterminales | \$ 29,623.01 | | |
| Materias primas | \$ 146,476.04 | Fijo | |
| Inventarios físicos | \$ 2,019,814.41 | Equipamiento | \$ 0.00 |
| Utile | \$ 0.00 | Edificios | \$ 0.00 |
| Total de Activos Circulante | \$ 3,837,897.90 | Total de Pasivos Fijos | \$ 0.00 |
| Valores | (5,200,331.94) | | |
| Fijo | | Total Pasivos | \$ 29,893.01 |
| Terreno | \$ 0.00 | | |
| Edificios | \$ 0.00 | CAPITAL | |
| Mobiliario y equipo | \$ 0.00 | | |
| Explotación | (5,354,800.00) | Capital Social | \$ 624,000.00 |
| Explotación acumulada | (5,200,331.94) | Reservas del ejercicio | \$ 375,000.00 |
| Otros | \$ 0.00 | Reservas acumuladas | \$ 375,000.00 |
| Total de Pasivos Fijos | \$ 629,600.00 | Total Capital Circulante | \$ 1,578,273.04 |
| Diferido | | | |
| Gastos Prepagados | \$ 0.00 | | |
| Otros | \$ 0.00 | | |
| Total Activos Circulante | \$ 0.00 | | |
| Total de Activos | \$ 1,605,166.84 | Total Pasivos más Capital Contable | \$ 1,605,166.84 |

Estado de Resultados
Proyectados al año

7 °

Ingresos

Ventas Totales por año \$ 13,181,399.18

Costos Directos de Operación

Materias Primas \$ 4,340,464.84

Mano de Obra \$ 1,977,209.88

Supervisión y Administración \$ 296,581.48

Servicios \$ 1,647,674.90

Mantenimiento y Reparaciones \$ 54,000.00

Suministros de Operación \$ 8,100.00

Laboratorios \$ 296,581.48

Patentes y Regalías \$ 0.00

Depreciación \$ 32,400.00

Impuestos sobre activos \$ 89,580.00

Seguros \$ 9.00

Costos Directos Totales \$ 8,742,601.58

Gastos de Administración \$ 988,604.94

Gastos de Mercado y Distribución \$ 1,977,209.88

Gastos de Planeación y Desarrollo \$ 395,441.98

Costos y Gastos Totales \$ 12,103,858.37

Utilidad Bruta \$ 1,077,540.81

Impuestos sobre Utilidad \$ 517,219.59

Reparto de Utilidades \$ 86,203.27

Utilidad Neta \$ 474,117.96

Balance General Proyectado al año 7º

ACTIVO

| Cuentas | Cantidades |
|---------------------------------|------------------------|
| Caja/Banco | \$ 3.554.475,25 |
| Inventarios (P.O. de Compra) | \$ 10.241,00 |
| Provisiones | \$ 1.529,42 |
| Provisiones de deudores | \$ 3.310,54 |
| Reserva por impagos | \$ 10.005,20 |
| Reserva por impagos | \$ 16.571,41 |
| Reserva por impagos | \$ 0,00 |
| Reserva por impagos | \$ 3.164,00 |
| Total | \$ 4.601.826,46 |

Fijo

| | |
|------------------------|---------------|
| Terrénos | \$ 307.000,00 |
| Edificios | \$ 60.000,00 |
| Maquinaria y equipo | \$ 24.000,00 |
| Transportación | \$ 3.340,00 |
| Equipamiento | \$ 3.340,00 |
| Reserva por impagos | \$ 3.340,00 |
| Reserva por impagos | \$ 0,00 |

Derechos

| | |
|-------------------------|------------------------|
| Reserva por impagos | \$ 0,00 |
| Reserva por impagos | \$ 0,00 |
| Total de Activos | \$ 4.601.826,46 |

PASIVOS

| Cuentas | Cantidades |
|------------------------------|---------------------|
| Exigencias de corto plazo | \$ 3.510.254 |
| Exigencias de largo plazo | \$ 36.000,00 |
| Total | \$ 3.546.254 |

Total Pasivos

\$ 3.546.254

CAPITAL

| | |
|-------------------------------|------------------------|
| Capital Social | \$ 4.500.000,00 |
| Reserva por impagos | \$ 40.000,00 |
| Reserva por impagos | \$ 40.000,00 |
| Total Capital Contable | \$ 4.980.000,00 |

\$ 4.980.000,00

\$ 1.000.000,00 Total Pasivos más Capital Contable

\$ 1.000.000,00

Estado de Resultados Proyectados al año

8 °

| | | |
|--|------------------|-------------------------|
| Ingresos | | |
| Ventas Totales por año | \$ 15,949,493.01 | |
| Costos Directos de Operación | | |
| Materias Primas | \$ 5,251,962.45 | |
| Mano de Obra | \$ 2,392,423.95 | |
| Supervisión y Administración | \$ 358,863.59 | |
| Servicios | \$ 1,993,686.63 | |
| Mantenimiento y Reparaciones | \$ 54,000.00 | |
| Suministros de Operación | \$ 8,100.00 | |
| Laboratorios | \$ 358,863.59 | |
| Patentes y Regalias | \$ 0.00 | |
| Depreciación | \$ 32,400.00 | |
| Impuestos sobre activos | \$ 84,720.00 | |
| Seguros | \$ 9.00 | |
| Costos Directos Totales | | \$ 10,535,029.22 |
| Gastos de Administración | \$ 1,196,211.98 | |
| Gastos de Mercado y Distribución | \$ 2,392,423.95 | |
| Gastos de Planeación y Desarrollo | \$ 478,484.79 | |
| Costos y Gastos Totales | | \$ 14,602,149.93 |
| Utilidad Bruta | | \$ 1,347,343.08 |
| Impuestos sobre Utilidad | | \$ 646,724.68 |
| Reparto de Utilidades | | \$ 107,787.45 |
| Utilidad Neta | | \$ 592,830.95 |

**Balance General Projectado al año
8°**

| ACTIVO | | PASIVOS | |
|-----------------------------|------------------------|---|------------------------|
| Circulante | | Circulante | |
| Caja y Bancos | \$ 4,750,841.99 | Exercicios por pagar a corto plazo | \$ 43,768.35 |
| Exercicios por cobrar | \$ 12,911.24 | Total Pasivo Circulante | \$ 43,768.35 |
| Créditos Terminales | \$ 18,667.85 | | |
| Deuda por el ejercicio | \$ 43,768.35 | Fijo | |
| Materia prima | \$ 219,031.77 | Establecimientos | \$ 0.00 |
| Inventarios Total | \$ 436,429.57 | Terrenos | \$ 0.00 |
| Otros | \$ 0.00 | Total Pasivo Fijo | \$ 0.00 |
| Total de Activos Circulante | \$ 5,228,242.31 | | |
| | | Total Pasivos | \$ 43,768.35 |
| Fijo | | | |
| Terrenos | \$ 201,000.00 | CAPITAL | |
| Edificios | \$ 80,000.00 | | |
| Muebles y Equipo | \$ 24,000.00 | Capital Social | \$ 8,240,000.00 |
| Equipamiento | (\$ 32,400.00) | Reservas del ejercicio | \$ 502,830.95 |
| Equipamiento en renta | (\$ 250,200.00) | Reservas Acumuladas | \$ 562,830.95 |
| Otros | \$ 0.00 | Total Capital Contable | \$ 2,008,661.91 |
| Total de Activos Fijos | \$ 564,800.00 | | |
| Diferido | | | |
| Créditos Prepagados | \$ 0.00 | | |
| Otros | \$ 0.00 | | |
| Total Activos Diferido | \$ 0.00 | | |
| Total de Activos | \$ 2,053,428.26 | Total Pasivos más Capital Contable | \$ 2,053,428.26 |

**Estado de Resultados
Proyectados al año**

9 °

Ingresos

Ventas Totales por año \$ 19,298,886.54

Costos Directos de Operacion

Materias Primas \$ 6,354,874.57

Mano de Obra \$ 2,894,832.98

Supervisión y Administración \$ 434,224.95

Servicios \$ 2,412,360.82

Mantenimiento y Reparaciones \$ 54,000.00

Suministros de Operación \$ 8,100.00

Laboratorios \$ 434,224.95

Patentes y Regalías \$ 0.00

Depreciación \$ 32,400.00

Impuestos sobre activos \$ 79,860.00

Seguros \$ 9.00

Costos Directos Totales \$ 12,704,887.26

Gastos de Administración \$ 1,447,416.49

Gastos de Mercado y Distribución \$ 2,894,832.98

Gastos de Planeación y Desarrollo \$ 578,966.80

Costos y Gastos Totales \$ 17,626,103.33

Utilidad Bruta \$ 1,672,783.21

Impuestos sobre Utilidad \$ 802,935.94

Reparto de Utilidades \$ 133,822.66

Utilidad Neta \$ 736,024.61

Balance General Proyectado al año

9º

| ACTIVO | | PASIVOS | |
|-----------------------------|------------------------|---|------------------------|
| Circulante | | Circulante | |
| Caja y Bancos | \$ 5,729,023.96 | Deudores por pagar a corto plazo | \$ 52,957.29 |
| Préstamos por cobrar | \$ 1,018,834.09 | Total de Pasivos Circulante | \$ 52,957.29 |
| Proveedores | \$ 1,615,429.29 | | |
| Préstamos recibidos | \$ 2,195,739.39 | Fijo | |
| Multas pagadas | \$ 264,789.44 | Financiamiento | \$ 0.00 |
| Inventarios | \$ 434,258.02 | Otros | \$ 0.00 |
| Otros | \$ 0.00 | Total de Pasivos Fijos | \$ 0.00 |
| Total de Activos Circulante | \$ 8,444,756.04 | | |
| | | Total Pasivos | \$ 52,957.29 |
| Fijo | | | |
| Terreno | \$ 310,000.00 | | |
| Edificios | \$ 930,000.00 | | |
| Maquinaría y Equipo | \$ 3,410,000.00 | | |
| Explotaciones | \$ 22,000.00 | | |
| Depreciación acumulada | \$ (3,204,000.00) | | |
| Otros | \$ 0.00 | | |
| Total de Activos Fijos | \$ 512,000.00 | | |
| | | CAPITAL | |
| Diferido | | Capital Social | \$ 874,000.00 |
| Cuentas Prepagadas | \$ 0.00 | Utilidades del ejercicio | \$ 130,024.61 |
| Otros | \$ 0.00 | Utilidades Acumuladas | \$ 179,024.61 |
| Total Activos Diferidos | \$ 0.00 | Total Capital Contable | \$ 2,296,049.21 |
| Total de Activos | \$ 2,349,006.51 | Total Pasivos más Capital Contable | \$ 2,349,006.51 |

Estado de Resultados Proyectados al año

10 °

Ingresos

Ventas Totales por año \$ 23.351.652.72

Costos Directos de Operación

Materias Primas \$ 7.689.398.23

Mano de Obra \$ 3.502.747.91

Supervisión y Administración \$ 525.412.19

Servicios \$ 2.918.956.59

Mantenimiento y Reparaciones \$ 54.000.00

Suministros de Operación \$ 8.100.00

Laboratorios \$ 525.412.19

Patentes y Regalias \$ 0.00

Depreciación \$ 32.400.00

Impuestos sobre activos \$ 75.000.00

Seguros \$ 9.00

Costos Directos Totales \$ 15,331,436.10

Gastos de Administración \$ 1.751.373.95

Gastos de Mercado y Distribución \$ 3.502.747.91

Gastos de Planeación y Desarrollo \$ 700.549.58

Costos y Gastos Totales \$ 21,286,107.54

Utilidad Bruta \$ 2,065,545.18

Impuestos sobre Utilidad \$ 991,461.68

Reparto de Utilidades \$ 165,243.61

Utilidad Neta \$ 908,839.88

**Balance General Proyectado al año
10***

| ACTIVO | | PASIVOS | |
|-----------------------------------|------------------------|---|------------------------|
| Circulante | | Circulante | |
| Caja y Bancos | \$ 7,075,426.82 | Documentos por pagar al corto plazo | \$ 64,078.32 |
| Recechos por vender | \$ 154,267.11 | Total de Pasivos Circulante | \$ 64,078.32 |
| Provisiones tenedidas | \$ (13,544.49) | | |
| Tratado de remisión de | \$ 64,078.32 | | |
| México y otras | \$ 230,393.26 | | |
| Inventarios fijos | \$ 568,064.31 | Fijo | |
| Otros | \$ 0.00 | Primas tenedidas | \$ 0.00 |
| Total de Activo Circulante | \$ 7,798,157.23 | Otros | \$ 0.00 |
| Valores | \$ (5,292,359.15) | Total de Pasivos Fijos | \$ 0.00 |
| | | | |
| Fijo | | Total Pasivos | \$ 64,078.32 |
| Terreno | \$ 34,000.00 | | |
| Edificio | \$ 26,000.00 | | |
| Maquinaria y equipo | \$ 23,000.00 | CAPITAL | |
| Enseres | \$ 12,400.00 | | |
| Inventarios de materias | \$ 24,000.00 | Capital Social | \$ 874,000.00 |
| Otros | \$ 0.00 | Utilidades del ejercicio | \$ 148,932.00 |
| Total de Activo Fijo | \$ 560,000.00 | Utilidades Acumuladas | \$ 590,839.00 |
| | | Total Capital Contable | \$ 2,413,771.00 |
| Dejado | | | |
| Gastos Prepagados | \$ 0.00 | | |
| Otros | \$ 0.00 | | |
| Total Activo Dejado | \$ 0.00 | | |
| | | | |
| Total de Activos | \$ 2,795,758.07 | Total Pasivos más Capital Contable | \$ 2,795,758.07 |

FLUJOS DE EFECTIVO Y ANALISIS FINANCIERO

| Año | Capital de Trabajo | Utilidad Neta | Depreciación | Flujo de Efectivo | Flujo de Efec. Desc. | Flujo Desc. Acum. |
|-----|--------------------|---------------|--------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| 0 | \$ 0 00 | \$ 0 00 | \$ 0 00 | | \$(900 000 00) | \$(900 000 00) |
| 1 | \$ 1 391 042 07 | \$ 83 047 86 | \$ 32 400 00 | \$ 115 447 86 | \$ 103 078 45 | \$(796 921 55) |
| 2 | \$ 1 693 160 91 | \$ 122 330 52 | \$ 32 400 00 | \$ 154 730 52 | \$ 123 350 22 | \$(673 571 33) |
| 3 | \$ 2 036 624 70 | \$ 169 413 47 | \$ 32 400 00 | \$ 201 813 47 | \$ 143 046 84 | \$(529 924 49) |
| 4 | \$ 2 464 315 89 | \$ 225 934 78 | \$ 32 400 00 | \$ 258 334 78 | \$ 164 176 42 | \$(365 748 06) |
| 5 | \$ 2 981 822 22 | \$ 293 876 50 | \$ 32 400 00 | \$ 326 276 50 | \$ 185 138 05 | \$(180 610 01) |
| 6 | \$ 3 608 004 89 | \$ 375 638 92 | \$ 32 400 00 | \$ 408 036 92 | \$ 206 724 20 | \$ 26 114 19 |
| 7 | \$ 4 365 685 92 | \$ 474 117 96 | \$ 32 400 00 | \$ 508 517 96 | \$ 228 123 00 | \$ 255 237 19 |
| 8 | \$ 5 282 479 96 | \$ 592 830 95 | \$ 32 400 00 | \$ 625 230 95 | \$ 252 520 30 | \$ 507 757 49 |
| 9 | \$ 6 391 800 75 | \$ 736 024 61 | \$ 32 400 00 | \$ 769 424 61 | \$ 277 101 62 | \$ 784 859 10 |
| 10 | \$ 7 734 078 91 | \$ 908 839 88 | \$ 32 400 00 | \$ 941 239 88 | \$ 303 054 05 | \$ 1 097 913 15 |

| | |
|-------------------------|-------------|
| Proyección (años) | 10 |
| VPN (usd) | \$98,097.23 |
| CMC | 12% |
| Tiempo de Repago (años) | 5.05 |
| TIR | 14% |

Análisis de Sensibilidad
Proyección de Ventas del Ketoconazol a Precio Fijo

| Año | Producción (kg/mes) | Producción (Ton/año) | Precio de Venta (USD/kg) | Ventas Totales (USD/mes) | Ventas Totales (USD/año) | Costo Materias Primas (USD) |
|-----|------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 1 | 1450.00 | 17.40 | 350.00 | 507.500.00 | 4.567.500.00 | 1.383.005.85 |
| 2 | 1460.00 | 17.52 | 350.00 | 510.500.00 | 4.594.500.00 | 1.521.306.45 |
| 3 | 1470.00 | 17.64 | 350.00 | 513.500.00 | 4.621.500.00 | 1.673.437.05 |
| 4 | 1480.00 | 17.76 | 350.00 | 516.500.00 | 4.648.500.00 | 1.840.780.80 |
| 5 | 1490.00 | 17.88 | 350.00 | 519.500.00 | 4.675.500.00 | 2.024.658.68 |
| 6 | 1500.00 | 18.00 | 350.00 | 522.500.00 | 4.702.500.00 | 2.227.344.77 |
| 7 | 1510.00 | 18.12 | 350.00 | 525.500.00 | 4.729.500.00 | 2.450.079.25 |
| 8 | 1520.00 | 18.24 | 350.00 | 528.500.00 | 4.756.500.00 | 2.695.087.17 |
| 9 | 1530.00 | 18.36 | 350.00 | 531.500.00 | 4.783.500.00 | 2.964.556.89 |
| 10 | 1540.00 | 18.48 | 350.00 | 534.500.00 | 4.810.500.00 | 3.261.055.48 |

Análisis de Sensibilidad
FLUJOS DE EFECTIVO Y ANALISIS FINANCIERO

| Año | Capital de Trabajo | Utilidad Neta | Depreciación | Flujo de Efectivo | Flujo de Efec. Desc. | Flujo Desc. Acum. |
|-----|--------------------|---------------|--------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| 0 | \$ 0.00 | \$ 0.00 | \$ 0.00 | | \$ (900.000.00) | \$ (900.000.00) |
| 1 | \$ 1.404.542.07 | \$ 135.147.85 | \$ 32.400.00 | \$ 171.547.85 | \$ 153.167.73 | \$ (746.832.27) |
| 2 | \$ 1.031.676.79 | \$ 104.564.05 | \$ 32.400.00 | \$ 196.964.00 | \$ 157.034.44 | \$ (589.797.83) |
| 3 | \$ 1.205.085.91 | \$ 102.349.92 | \$ 32.400.00 | \$ 224.749.92 | \$ 159.972.55 | \$ (429.625.27) |
| 4 | \$ 1.424.554.59 | \$ 222.628.59 | \$ 32.400.00 | \$ 256.078.59 | \$ 162.107.05 | \$ (267.718.22) |
| 5 | \$ 2.172.653.95 | \$ 255.435.28 | \$ 32.400.00 | \$ 298.236.28 | \$ 163.547.33 | \$ (104.170.88) |
| 6 | \$ 2.969.253.25 | \$ 221.034.91 | \$ 32.400.00 | \$ 324.474.91 | \$ 164.389.09 | \$ 60.218.20 |
| 7 | \$ 2.626.185.26 | \$ 131.794.55 | \$ 32.400.00 | \$ 364.134.55 | \$ 164.715.98 | \$ 224.934.18 |
| 8 | \$ 2.641.073.61 | \$ 175.146.32 | \$ 32.400.00 | \$ 407.546.32 | \$ 164.601.13 | \$ 389.535.31 |
| 9 | \$ 3.199.194.19 | \$ 222.695.43 | \$ 32.400.00 | \$ 455.695.43 | \$ 164.108.37 | \$ 553.643.68 |
| 10 | \$ 3.439.114.61 | \$ 274.264.61 | \$ 32.400.00 | \$ 507.164.61 | \$ 163.293.43 | \$ 716.937.11 |

| | |
|-------------------------|------------|
| Proyección (años) | 10 |
| VPN (USD) | \$6,840.05 |
| CMC | 12% |
| Tiempo de Repago (años) | 6.16 |
| TIR | 12% |

Análisis de Sensibilidad
Proyección de Ventas del Ketoconazol a Precio Fijo

| Año | Producción (kg/mes) | Producción (Ton/año) | Precio de Venta (USD/kg) | Ventas Totales (USD/mes) | Ventas Totales (USD/año) | Costo Materias Primas (USD) |
|-----|---------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 1 | 1090 02 | 12 08 | \$ 375 00 | \$ 375 009 00 | \$ 4 500 000 00 | \$ 1 383 005 86 |
| 2 | 1109 00 | 13 20 | \$ 375 00 | \$ 412 500 00 | \$ 4 950 000 00 | \$ 1 521 306 45 |
| 3 | 1210 03 | 14 52 | \$ 375 00 | \$ 453 750 00 | \$ 5 445 000 00 | \$ 1 673 437 09 |
| 4 | 1331 03 | 15 97 | \$ 375 00 | \$ 499 125 00 | \$ 5 989 500 00 | \$ 1 840 780 80 |
| 5 | 1464 10 | 17 57 | \$ 375 00 | \$ 549 037 50 | \$ 6 588 450 00 | \$ 2 024 858 88 |
| 6 | 1610 55 | 19 33 | \$ 375 00 | \$ 603 641 25 | \$ 7 243 295 00 | \$ 2 227 344 77 |
| 7 | 1771 53 | 21 26 | \$ 375 00 | \$ 664 335 38 | \$ 7 972 024 50 | \$ 2 450 079 25 |
| 8 | 1948 72 | 23 38 | \$ 375 00 | \$ 730 768 91 | \$ 8 769 226 95 | \$ 2 695 087 17 |
| 9 | 2143 52 | 25 72 | \$ 375 00 | \$ 803 845 80 | \$ 9 646 149 05 | \$ 2 964 595 89 |
| 10 | 2367 95 | 28 30 | \$ 375 00 | \$ 884 250 38 | \$ 10 610 764 61 | \$ 3 261 055 48 |

Análisis de Sensibilidad
FLUJOS DE EFECTIVO Y ANALISIS FINANCIERO

| Año | Capital de Trabajo | Utilidad Neta | Depreciación | Flujo de Efectivo | Flujo de Efec. Desc. | Flujo Desc. Acum. |
|-----|--------------------|---------------|--------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| 0 | \$ 0.00 | \$ 0.00 | \$ 0.00 | | \$ (900.000.00) | \$ (900.000.00) |
| 1 | \$ 1.732.042.07 | \$ 159.367.65 | \$ 32.433.03 | \$ 192.767.65 | \$ 163.185.59 | \$ (738.814.41) |
| 2 | \$ 1.682.256.29 | \$ 176.549.69 | \$ 32.466.07 | \$ 209.376.69 | \$ 169.873.41 | \$ (569.941.00) |
| 3 | \$ 1.632.470.91 | \$ 204.926.12 | \$ 32.499.01 | \$ 218.326.12 | \$ 169.636.82 | \$ (400.365.18) |
| 4 | \$ 1.582.685.43 | \$ 237.612.41 | \$ 32.496.66 | \$ 213.612.41 | \$ 171.597.77 | \$ (228.707.41) |
| 5 | \$ 2.166.169.60 | \$ 272.553.49 | \$ 32.470.60 | \$ 304.653.46 | \$ 172.868.57 | \$ (5.838.84) |
| 6 | \$ 2.433.065.29 | \$ 319.144.83 | \$ 32.481.00 | \$ 342.544.83 | \$ 173.543.87 | \$ 117.705.03 |
| 7 | \$ 2.700.060.91 | \$ 351.611.47 | \$ 32.459.00 | \$ 394.611.47 | \$ 173.707.29 | \$ 291.412.32 |
| 8 | \$ 2.967.056.53 | \$ 397.010.94 | \$ 32.499.00 | \$ 429.410.93 | \$ 173.431.67 | \$ 464.844.19 |
| 9 | \$ 3.234.052.15 | \$ 448.256.50 | \$ 32.459.00 | \$ 479.336.50 | \$ 172.761.43 | \$ 637.625.61 |
| 10 | \$ 3.501.047.77 | \$ 501.250.75 | \$ 32.460.00 | \$ 533.620.75 | \$ 171.811.61 | \$ 809.437.23 |

| | |
|-------------------------|-------------|
| Proyección (años) | 10 |
| VPN (usd) | \$54,276.63 |
| CMC | 12% |
| Tiempo de Repago (años) | 5.83 |
| TIR | 14% |

Análisis de Sensibilidad
Proyección de Ventas del Ketoconazol a Precio Fijo

| Año | Producción (kg/mes) | Producción (Ton/año) | Precio de Venta (USD/kg) | Ventas Totales (USD/mes) | Ventas Totales (USD/año) | Costo Materias Primas (USD) |
|-----|---------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 1 | 1063.00 | 12.00 | \$ 360.00 | \$ 390.000.00 | \$ 4.689.000.00 | \$ 1.383.005.86 |
| 2 | 1309.60 | 15.20 | \$ 360.00 | \$ 429.000.00 | \$ 5.148.000.00 | \$ 1.521.306.45 |
| 3 | 1219.00 | 14.40 | \$ 360.00 | \$ 471.600.00 | \$ 5.662.800.00 | \$ 1.673.437.09 |
| 4 | 1331.00 | 15.90 | \$ 360.00 | \$ 519.000.00 | \$ 6.229.000.00 | \$ 1.840.780.80 |
| 5 | 1464.10 | 17.50 | \$ 360.00 | \$ 570.600.00 | \$ 6.851.985.00 | \$ 2.024.858.88 |
| 6 | 1610.51 | 19.30 | \$ 360.00 | \$ 626.000.00 | \$ 7.537.180.00 | \$ 2.227.344.77 |
| 7 | 1771.56 | 21.20 | \$ 360.00 | \$ 680.600.00 | \$ 8.259.605.48 | \$ 2.450.079.25 |
| 8 | 1946.72 | 23.30 | \$ 360.00 | \$ 749.600.00 | \$ 9.119.593.00 | \$ 2.695.087.17 |
| 9 | 2143.95 | 25.70 | \$ 360.00 | \$ 835.600.00 | \$ 10.011.605.80 | \$ 2.964.565.89 |
| 10 | 2367.65 | 29.30 | \$ 360.00 | \$ 919.600.00 | \$ 11.035.155.19 | \$ 3.261.055.48 |

Análisis de Sensibilidad
FLUJOS DE EFECTIVO Y ANALISIS FINANCIERO

| Año | Capital de Trabajo | Utilidad Neta | Depreciación | Flujo de Efectivo | Flujo de Efec. Desc. | Flujo Desc. Acum. |
|-----|--------------------|---------------|---------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| 0 | \$ 0.00 | \$ 0.00 | \$ 0.00 | \$ | \$(600,000.00) | \$(600,000.00) |
| 1 | \$ 1,652,842.05 | \$ 172,807.66 | \$ 324,013.60 | \$ 209,307.66 | \$ 183,221.30 | \$(716,778.70) |
| 2 | \$ 1,662,248.26 | \$ 201,816.03 | \$ 320,482.03 | \$ 234,018.60 | \$ 186,551.34 | \$(530,227.35) |
| 3 | \$ 1,662,248.91 | \$ 233,878.92 | \$ 320,482.09 | \$ 265,478.52 | \$ 188,562.37 | \$(341,264.99) |
| 4 | \$ 2,048,465.14 | \$ 267,459.05 | \$ 322,403.03 | \$ 296,850.05 | \$ 190,579.10 | \$(150,685.79) |
| 5 | \$ 2,253,311.50 | \$ 305,195.86 | \$ 322,403.09 | \$ 337,607.63 | \$ 191,511.04 | \$ 40,825.25 |
| 6 | \$ 2,478,642.05 | \$ 348,284.67 | \$ 322,403.03 | \$ 378,684.67 | \$ 191,853.44 | \$ 232,678.69 |
| 7 | \$ 2,726,816.92 | \$ 391,369.30 | \$ 322,403.03 | \$ 423,765.30 | \$ 191,689.50 | \$ 424,368.59 |
| 8 | \$ 2,999,157.61 | \$ 440,740.14 | \$ 322,466.09 | \$ 473,140.14 | \$ 191,093.37 | \$ 615,461.95 |
| 9 | \$ 3,293,673.37 | \$ 494,836.61 | \$ 322,466.09 | \$ 527,236.63 | \$ 191,127.54 | \$ 805,589.49 |
| 10 | \$ 3,628,588.70 | \$ 554,133.13 | \$ 322,466.00 | \$ 586,133.13 | \$ 188,847.97 | \$ 994,437.46 |

| | |
|-------------------------|--------------|
| Proyección (años) | 10 |
| VPN (usd) | \$149,149.77 |
| CMC | 12% |
| Tiempo de Repago (años) | 5.26 |
| TIR | 16% |

CONCLUSIONES Y BIBLIOGRAFÍA

CONCLUSIONES

A partir de lo expuesto anteriormente, las conclusiones a las que podemos llegar son :

- Existen únicamente 2 síntesis reportadas hasta la fecha.
- Al momento de buscar información se descubrió que las propiedades antifúngicas y antibacterianas que presenta el Ketoconazol son de mayor utilidad en países tropicales, debido a la alta tasa de infecciones causadas por bacterias y hongos.
- La mayor utilidad reportada hasta el momento del Ketoconazol es su poder contra la *Candida Albicans*, ya que debido a las baja dosis del Ketoconazol lo convierte en un fármaco más efectivo que otros antifúngicos.
- El orden de dosificación utilizada con el Ketoconazol es aproximadamente 10 veces menor que otros antifúngicos que con esto disminuye el riesgo de afectar hígado, riñones o inclusive crear inmunidad al producto.
- Se sospecha que la evolución de la molécula hacia otros productos comercialmente atractivos será realizada por los laboratorios Janssen, ya que por ser ellos los principales investigadores tienen la mayor información publicada hasta el momento (en lo que a síntesis se refiere) y podemos considerar que esto provocará un liderazgo en el mercado.
- El precio del Ketoconazol dentro del mercado, será fijado por el mismo, ya que el mercado objetivo, la Industria Farmacéutica, será el consumidor único del producto.
- Después de realizar un análisis de sensibilidad con respecto al precio del Ketoconazol, encontramos que el precio mínimo posible para hacer rentable el proyecto es de 380 usd/kg., siendo este un precio todavía menor con respecto al mercado actual (390 usd/kg.).

- La penetración al mercado del Ketoconazol es fundamental, ya que se consideró una participación muy agresiva, a pesar que prácticamente el 30% del mercado es autosuficiente hasta el momento por lo que se debe mantener y estudiar con mayor profundidad el mercado potencial para observar y poder predecir sus movimientos con anterioridad.
- Dentro del Estudio Económico que se realizó, no se consideró ni evaluó la posibilidad de la variación de la inversión inicial o costos de totales, debido a la importación de equipos o materias primas necesarias para la producción.
- Se recomienda realizar un estudio con respecto a la posibilidad de usos distintos a los intermediarios obtenidos a partir de la síntesis del Ketoconazol para incluirlo dentro del estudio económico actual. Igualmente cabe mencionar la importancia que se le debe dar a la búsqueda de diferentes opciones para uso de los equipos propuestos, es decir; la opción de producir otros productos distintos al Ketoconazol, ya que esta consideración no se hizo al realizar el estudio actual.

BIBLIOGRAFÍA

1. "Diccionario de Especialidades Farmacéuticas", PLM #42, ISBN : 968-460-115-5, De. Ediciones PLM, S.A. de C.V., Abril de 1996.
2. "Merck Index", ISBN : 911910-27-1, De. Merck & Co., Inc. New Jersey, USA, 1983.
3. Abdelaal, S. M., "Synthesis of Analogs and Precursors of c-2 Analogs of Ketoconazole", Diss. Abstr. Int. B., 1994, 55(5), 1844, Chicago IL (USA). (CAS-187530a)
4. Abernathy, R. S., "Treatment of Systemic Mycoses", Medicine (Baltimore), 1973, 52, 385-394.
5. Banco de Comercio Exterior
6. Beggs, M.H. and Sarosi, G.A., "Combinat Activity of Ketoconazole and S-Fluocytosine on Potentially Pathologic Yeasts", Anti. Microb., Agents Chemotherapy, 1982, 21, 355-357.
7. Bergen, T. and Vargel M., "In-Vitro activity of Antifungal Agents Against Yeast Species", Chemotherapy, 1983, 29, 104-110.
8. Bergers, M., "Mechanism of Action of Antifungal Drugs with Special Reference to the Imidazole Derivates", Rev. Infect. Dis., 1980, 2, 520-534.
9. Cirera, X., "A Piperazine Derivate", Span. ES 539,112, 16 Dec 1985. (CAS-33120z).
10. Chapman, D. R., Bauer, L., Waller, D. P., Zaneveld, L. J. D., "Synthesis of Diastereomeric Ketoconazole Analogs", J. Heterocycl. Chem. 1990, 27(7), 2063-8, Chicago, IL (USA). (CAS-185434h)
11. Chemical Abstracts, 89, P180014b
12. Chemical Abstracts, 90, 48389u
13. Chemical Abstracts, 91, 83209b, 68509g, 220656d.
14. Chemical Abstracts, 92, 34995t, 104975n, 175068e.
15. Chemical Abstracts, 93, 158415a, 215976d, 215969d, 61447t, 62426x, 36946x, 36250q, 38290c, 179337k, 215975c, 107228c, 1365e.
16. Chemical Abstracts, 94, 186113h, 133033a, 131818n, 75435g, R 24554a, 24970h, 41958c, 58122y, 150066f
17. Chemical Abstracts, 95, P 138551f, 109348g, 108524z, 18877n, 215665t, 73029n, 215730k, 181179v, 90897m, 73642g, 214256x, 161680y, 214957c, 18665a, 35646d.
18. Chemical Abstracts, 96, 210482s, 19280s, 62641a, R 135058c, 3546a, 28333s, 62643c, R 77n, 28196z, R 16s, 31517k, 118889g.
19. Chemical Abstracts, 97, 3421e, 123817g, 159421n, 212619d, 88497d, 141578j, 174544y, 174589k, 66051b, 212507y, 20604f, 35961a, 212679y, 212427x, 84718d, 207827y, 178617x, 159414n, 16585h, 203301z, 178937d, 35982b, 158154f, 163020y

20. Chemical Abstracts, 98, 68737z, 27336z, 27336z, 46505v, 137278q, 50244b, 137252b, 191309p, 191308n, 172764s, 100772v, 66998m, B 27927t, 140413k, 172525x, 27370f, 27307r, 154929v, R 46t, 86109a, 14252u, 86079r, 86123a, 137258h, 209626b, 83256k, 27386r, 83276s, 194856a, P 126107g.
21. Chemical Abstracts, 99, P 88224d, P 88229j, 63897n, 207597q, 191495s, 205685t, 172684m, 115653b, 172698u, R 133129a, 136745y, 191559f, 35873h, 19558d, 47589h, 18712m, 187168v, 194006u, 47597j, 155035h, 102160p, 151824b, 35883m, 187116b, 116371v, 169110r, 187170q, 151677w, P 152081j, 191478p, 172726b, 172725a, 146002t, 187141f, 205683r, 100843q, 151761u.
22. Chemical Abstracts, 100, R 17068j, 96194y, 99438s, 17284b, 132128r, 64201c, 134159a, 29350h, 114643a, 48433d, 44788a, 185194f, 99731g, 16126a, 96195z, 117705h, 20345c, 3314z, 132097e, 79404z, 93071i, R 44698w, 135668c, 153729c, 186661b, 171445m, R 114351d, 150579t, 114630u, 17281y, 171433f, 25980f, 132161w, 64801c.
23. Chemical Abstracts, 101, 32867h, 203059w, 163327e, 85541d, 147670f, 203919h, 143646e, 104105h, 226783n, 51588j, 3790x, 3791y, 183517v, 258u, 87294z, 87338s, 16879h, 32863d, 222157z, 183516u, 1269591y, 103682g, R 103360a, 20459p, 126665t, 85535e, 32846a, 65621b, 163387z, 193167c, 203953q, 163375u, 23402a, 99250c, 107229n, 83698m, 143613s, 85535e.
24. Chemical Abstracts, 102, 6419q, 106951p, 182294d, 163610n, 178773s, 210751, 20704k, 72425q, 160058c, 72342k, 214705g, 159996a, 218005b, 214787k, 214654q, 214658h, 241d, R 179104m, 17193n, P 160427x, 214697f, 215480s, 89715g, 125125a, 198v, 92860f, 201060t.
25. Chemical Abstracts, 103, P 141056y, 153372i, 210866h, 47851p, 157164z, 47848f, 19704z, 171583k, 61281n, 98359s, 153375w, 210970n, 189243r, 157166b, 157182d, 153256h, 153419p, 19704z, 153151v, 208551h, 172284g, 31075w, 31972i, 98348n, R 101512u, 157166a, 84885s, 193081d, 34770m, 189234p, 189241p, 34713v, 205682h, 172042b, 84840e, 234z, 205427m, R 205193g, 134466k, 205634b, 115720x, R 81710b, 84748f, 50985r, 119780q, 189237a, 19704z.
26. Chemical Abstracts, 104, 28468y, 102017u, 217s, 218651a, 251y, 141602a, 183129g, 165243k, 98d, 81669r, R 84979c, 122896t, 95558r, 161563s, P 116113j, 81589q, 124854s, P 180219a, 199647k, 17607s, 180319h, 184761u, 102006q, 141802r, R 101759a, 83505h, 122697u, 61635y, 141797i, 10s25n, 141802r.
27. Chemical Abstracts, 105, P 18455y, 90855a, 218350x, 206217w, 187526c, 3366c, 183492r, 102427y, 218246f, 107978p, 202784f, 206210p, 206215y, 111866z, 145747v, 111866f, 126881t, 206067u, 21603a, 206059w, 183729y, 57807j, 111895m, 82q, 126887z, 18440q, 128781k, 35211h, R 218145j, 206058v, 17913j, 202766b, 108017m, 108012f, 17854r, 191z, 205385n, 183448f, 306r, 35224q, 188395f, P 85200c, 126882u, 107927y, P 58343i, 54791p, 203370e, 21548m, 222155e, 39429k, 72160m, 3444v, 111674d, 72142g, 126877w, 111938t, 168809f.
28. Chemical Abstracts, 106, 168544m, 216g, 116392n, 113177p, 97789g, 15645v, 172776f, 192637q, 192597b, R 131063c, 131523c, 94546x, 188478w, 95472z, 209648u, 95468c, 113190n, 63963u, 172766c, 207229j, 131179y, 192609g, 99215v, 14798k, 43466f, 78281u, 43514v, 113172h.
29. Chemical Abstracts, 107, 146890q, 55607m, 70304d, 151098s, P 89892r, 172298x, 193782r, 843e, 17869r, 51784u, 17313c, 472h, 32674s, 14731st, 126464a, 17291v, 151062a, P 214767g, 73215m, 146894u, 112489a, 190373x, 211595p, 51436g, 89347s, P 223280v, 106893k, 146877r, 36493c, 126891n, P 242615z, 190257n, 126456z.

30. Chemical Abstracts, 108, 142891p, 179660p, 87656p, 459e, 15766m, 127494f, 142932e, 231197p, 70335a, 106010s, 183533s, 164604z, 106000p, 142699g, 87623a, 160960d, 145709w, P 132316t, 119077u, 49959g, 31295c, 109597z, 146995y, 3285f, 147043y, 142939k, 87891m, 179668x, 15888t, 15800h, 92060u, 179714j, 87654m, 46683a, 87527x, R 105799u, 49121c.
31. Chemical Abstracts, 109, 125695f, 142121h, 85796f, 51576u, 145733v, 16667c, 85904q, 66467h, R 103975v, 104174v, 187095u, 516s, 226454g, 187106y, 20146z, 167120v, 31572n, 225338k, 224436d, 31710e, 208155f, 121918n, 187108a, 89619y, 183737g, 85804g, 47889f, 125733s, 122045h, P 216019e, 16621h.
32. Chemical Abstracts, 110, 88065z, 51416n, 358n, 249c, 225048m, 107709e, 151182b, 228494q, 191218z, 88847e, 88070w, 120843p, 170315p, 165642p, 185399t, 364m, 199230t, P 199229z, P 237141z, 68937f, 18071y.
33. Chemical Abstracts, 111, 167134u, 70324f, 187114r, 89807z, 166829r, 191313x, 166862t, 126529h, 112212n, 20771r, 146769q, 93358w, 211787k, 224838c, P 63924k, 12589x, 71787h, 186935x, P 63924k, 150438y, 33149u, 224729t, 186991n, 855t, 70357f, 115733u, 91620b, P 754j, P 70952w, P 45290w.
34. Chemical Abstracts, 112, 73660n, R 48105v, 91376x, 151314n, 229341r, 131955u, 191447q, 91444t, 125028c, 155071d, 18947u, 17488u, 131912c, R 171506e, 151321n, 171782s, 194290u, 151312k, 104966s, 191443k, 233041k, 20254v, 225n, 48282b, 104732n, 111602y, 132045j, 15960t, 95333d, P 164969e, 111603z, P 223286e.
35. Chemical Abstracts, 113, 106t, 218006e, 94683b, 227840z, 108895m, 148771z, 168846h, 20807y, 55739e, 94657w, 18045e, 90843f, 204383p, 111213t, 126037n, 144925e, 678d, 148772a, 204475v, 126037n, 224147t, 109101m, 125087s, P 46267x.
36. Chemical Abstracts, 114, 203420g, P 192614v, P 228552q, 199058a, 55333p, 178062g, 135681h, 461y, 20912z, 39808s, 181112d, 35496r, 199079h, 57687f, P 115083u, 235134h, 229d, 199148e, P 235097y, 78918x, 199145b, 35394f, 220606q, P 246961b, 225551c, 185434h, 156663b.
37. Chemical Abstracts, 115, 63970c, 154830k, 228184s, 131776y, 110415a, P 214858c, 174621m, 181075q, 197749y, 228193u, P 779d, P 189747f, 126342z, 126341y, 153827l, 57313b, P 44245f, 228127a, 149781f, 223648j, 270149j, 149643n, 247533w, 247662n, 270453d, 126302m.
38. Droughet, E., "Antifungal Agents", *Antibiot. Chemotherapy*, 1978, 25, 253-283.
39. Drube, C. O., "Antifungal Agents In Annual Reports in Medicinal Chemistry", Vol. 8 (Heinzelmann, R.V., Ed. Academic Press, Inc. New York 1972, pp. 166-127.
40. Fierro, J., Sune, J. M., "Therapeutic Review of Ketoconazole. (I): Physical and Chemical Properties, Synthesis, Pharmacological Activity, Pharmacokinetics, and Therapeutic Use.", *Cienc. Pharm.* 1994, 4(1), 5-16. Span.
41. Gautier, J. C., Thomas, Y., Dantin, F., Pastor, G., "Stable Pharmaceutical Compositions Containing Fungicidal Imidazoles", *Fr. Demande FR 2.609.714*, 22 Jul 1988. (CAS-45290w).
42. Godefroi, E. F., Heeres, J., Van Cutsem, J., Janssen, P. A., "The Preparation and Antimycotic Properties of Derivates of 1-Phenethylimidazole", *J. Med. Chem.*, 12, 791, 1979.

43. Godefroi, E. F., Van Cutsem, J., Van der Eycken, C. A., Janssen, P. A., "1-(1-Indanyl)- and 1-(1-Tetrahydropyridyl)imidazole-5-Carboxylate Esters, a Novel Type of Antifungal Agents", *J. Med. Chem.* **10**, 1160, 1967.
44. Goodman, L. S., Gilman, A., "Bases Farmacológicas Terapéuticas : Texto de Farmacología y terapéutica para Profesionales y Estudiantes de Medicina y Ciencias Afines", De. México Interamericana, 1974, pgs. 1472.
45. Gray, N. M., Woosley, R. L., "Methods and Compositions of (+)-Ketoconazole for Treating Fungal, Yeast and Dermatophyte Infections.", *PCT Int. Appl. WO 94 14,446*, 07 Jul 1994. (CAS-117778t).
46. Heel, R.C.; Brogdan, R.N.; Carmine, A.; Morky, P.A.; Speight, T.M. and Avery, G.S., "Ketoconazole : A Review of its Efficacy in Superficial and Fungal Infections", *Drugs*, 1982, **23**, 1-35
47. Heeres, J., Backx, L. J., Mostmans, J. H., Van Cutsem, J., "Antimycotic Imidazoles. Part 4. Synthesis and Antifungal Activity of Ketoconazole, a New Potent Orally Active Broad-Spectrum Antifungal Agent", *Journal of Medicinal Chemistry*, 1979, Vol. **22**, No. **8**, pp 1003.
48. Heers, J., Backx, L. J., Mostmans, J. H., "Fungicidal and Bactericidal 1-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1H-imidazoles and -1H-1,2,4-Triazoles and their Salts", *Ger. Offen.* 2,804,095, 03 Aug 1978, US Appl. 764,263, 31 Jan 1977, 72 pp (CAS-180014b)
49. Holt, R. J., "Drugs", **9**, 401, 1975.
50. <http://pages.prodigy.com/CT/jakiefa/chemcomp.html>, Junio 1997
51. <http://succeed.che.ufl.edu/WWW/CHE/topics/chemicals.html>, Marzo 1995
52. <http://www.chem.com>, Agosto 1997
53. <http://www.chem.com/links.html#companies>, Agosto 1997
54. <http://www.iot.doe.gov/>, Marzo 1995
55. Janssen, P. A., Symoens, J. E., "Hepatic Reactions during Ketoconazole Treatment", *Am. J. Med.*, 1983, **74**, 80-85.
56. Laugier, J. P., Segot, E., Simonnet, J. T., "Liposome Formulation of Imidazole Fungicides", *PCT Int. Appl. WO 92 19,225*, 12 Nov 1992. (CAS-45785f)
57. Le Clef, B. A., Laub, R., Schrieder, Y. J., "Preparation of Ketoconazole Analogs as Medical Bactericides and Fungicides.", *FR Demande FR 2,593,816*, 07 Aug 1987 (CAS-132318t)
58. Massa, S., Ragno, R., Porreta, G. C., Mai, A., Retico, A., Artico, A., Marco, S. N., "Antifungal Agents. II. Synthesis and Antifungal Activities of aryl-1H-pyrrol-2-yl-1H-imidazol-1-ylmethane Derivates with Unsaturated Chains", *Arch. Pharm.*, 1993, **325**(9), 539-46, Rome, Italy. (CAS-244831j)
59. Pasucci, V. L., Bennet, J., Narang, P. K., Chatterji, D. C., "Quantitation of Ketoconazole in Biological Fluids Using High-Performance Liquid Chromatography", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. **72**, No. **12**, Dec 1983, pp 1467
60. Pierard, G. E., "Method and Pharmaceutical Composition of Ketoconazole for Treating Alopecia". *PCT Int. Appl. WO 92 00,057*, 09JAN1992, Janssen Pharmaceutica N.V. (CAS-113561r)

61. Resultados del Concurso Consolidado del IMSS (1er. trimestre de 1996)

62. Rotstein, D. M., Kertesz, D. J., Walker, K. A. M., Swinney, D. C., "Steroisomers of Ketoconazole: Preparation and Biological Activity", J. Med. Chem, 1992, 35(15), 2818-25, Palo Alto Cal (USA). (CAS-69823x)
63. Schaller, K., Moeschler, H. F., Plempel, M., Hector, R. F., "Synergistic Antimycotic Compositions Comprising a Nikkomycin and an Azole", EUR. Pat. Appl. EP 315,861, 17 May 1989. (CAS-164969e).
64. Stevens, D.A., Stiller, R. L., Williams, P. L., Sugar, A. M., "Experience with Ketoconazole in Three Major Manifestations of Progressive Coccidiomycosis", Am. J. Med., 1983, 74, 58-36.
65. Suzuki, T., "Emulsions Containing Crystallized Pharmaceuticals.", Jpn. Kokai Koho JP 63,150,221, 22 Jun 1988 (CAS-237141z).
66. Symposium (Various Authors), "First International Symposium on Ketoconazole", Session III, Infect. Dis., 1980, 2, 578-598.
67. Van Cutsem, J., "The Antifungal Activity of Ketoconazole", Am. J. Med., 1983, 74, 9-15.
68. Yang, J., Lui, L., Wang, X., Lu, J., Sun, C., Zhang, H., Zhou, Y., Zhang, Z., "Synthesis of an Antifungal Drug Ketoconazole", Sch. Pharm., Yiyao Gongye, 1984, (5), 1-14, China. (CAS-6419q)
69. Kotler P., "Dirección de la Mercadotecnia", Ed. Prentice Hall Hispanoamericana, S.A. de C.V., México, 1993.