



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

"ZARAGOZA"

'ELABORACION DE UNA GUIA PARA EL
DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO'

T E S I N A

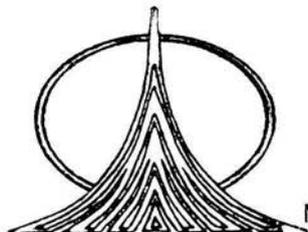
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

SUSANA MARTINEZ LUNA

ASESOR: Q.F.B. IDALIA LETICIA FLORES GOMEZ



MEXICO, D. F.

2004



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.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
I. MARCO TEORICO	2
A Historia del desarrollo de medicamentos	2
B Los medicamentos y su clasificación	5
C El desarrollo de un medicamento y su finalidad	7
D El proceso general de desarrollo de un producto	10
E. Nivel de novedad en el desarrollo de productos	14
F. Ciclo de vida de un producto	16
G Estrategias para el desarrollo de productos	18
H Investigación de mercados	22
I. Obstáculos para el exitoso desarrollo de nuevos productos	25
J. Importancia del desarrollo de productos	26
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
III. OBJETIVOS	30
A Objetivo general	30
B Objetivos específicos	30
IV. METODOLOGÍA	31
V. RESULTADOS	32
A Dos pasos previos antes del ciclo de desarrollo de productos	32
B Búsqueda, identificación de oportunidades y generación de ideas	32
C Selección del blanco terapéutico	35
D Investigación preclínica	38
E. Selección del fármaco	49
F. Transición de estudios preclínicos a clínicos	51
G Estudios clínicos	62
H Selección del nombre, marca y envase	66
I. Aprobación de medicamentos	69
J. Desarrollo de la estrategia de mercadotecnia	72
K Análisis comercial	79
L. Lanzamiento del producto	80
M Supervisión posterior a la comercialización	81
VI. CONCLUSIONES	83
VII. BIBLIOGRAFÍA	84

INTRODUCCIÓN

La investigación y desarrollo de un fármaco es un proceso largo, costoso y extraordinariamente complejo. En efecto, pasan varios años desde el momento en que se decide investigar una determinada sustancia con potencial terapéutico hasta que el medicamento llega a sus destinatarios finales: los pacientes. En este camino van quedándose, como en un proceso de selección natural, muchos compuestos que no alcanzan los niveles de seguridad y eficacia necesarios.

En el desarrollo de un medicamento no solo están involucrados estudios farmacológicos o biológicos, es decir, que el desarrollo de productos no compete a una sola disciplina de estudio. Puesto que se manejan aspectos muy diversos el equipo de desarrollo, en su mayoría, está integrado por profesionales de diversas áreas y formaciones tales como ingenieros, químicos, diseñadores, expertos financieros, mercadólogos, etc.

Debido a que el Químico Farmacéutico Biólogo es uno de los profesionales relacionados directamente con el desarrollo de nuevos medicamentos, se planteó la realización de esta guía con la finalidad de permitirle conocer, de manera rápida y concreta, cada una de las etapas involucradas en este proceso no sólo en el ámbito farmacológico o biológico sino también en el administrativo, regulatorio y de mercadotecnia, ya que uno de los principales retos a los que se enfrenta al incursionar en el mercado laboral es la falta de integración de sus conocimientos de teoría y práctica experimental con los términos y criterios manejados por el resto de las áreas involucradas en el desarrollo de productos.

Esta guía se elaboró presentado, de manera general, algunas de las etapas del camino que sigue un medicamento desde su investigación básica, es decir, desde la búsqueda de la molécula hasta el seguimiento poscomercialización, o bien mercadológicamente hablando, desde la generación de la idea hasta el lanzamiento del producto.

Otra intención fundamental de este trabajo es orientar hacia el qué se hace o qué debe hacerse y no hacia el cómo hacerlo, ya que cada laboratorio tiene su propio proceso para el desarrollo y lanzamiento de productos. Cada una de las etapas aquí descritas pueden variar en extensión y profundidad según las políticas y métodos de trabajo de cada empresa.



I. MARCO TEORICO

A. Historia del desarrollo de medicamentos.

A lo largo de la historia de la humanidad se han utilizado medicinas de origen animal o vegetal para prevenir y curar las enfermedades. La búsqueda de sustancias para combatir las enfermedades y modificar el humor y el estado de conciencia ha sido prioritaria como la búsqueda de víveres y refugio.¹

En tiempos pasados existieron sociedades en que los hombres dedicados a la medicina no sólo ejercían funciones de médicos sino también de sacerdotes. Recolectaban hierbas u órganos animales que procesaban y mezclaban de acuerdo con rituales sagrados y los empleaban en ritos ceremoniales. Las recetas médicas más antiguas, lo mismo que las medievales, mezclaban una diversidad de productos naturales con creencias astrológicas y religiosas.

Hasta tiempos bastante recientes sólo unos cuantos habían dudado de la eficacia de los remedios tradicionales. Uno de ellos fué Paracelso, quien consideraba un fraude la práctica contemporánea de la medicina, condenaba las mezclas herbolarias y señaló que los fármacos útiles se diluían hasta concentraciones sin potencia por la gran cantidad de ingredientes inertes. Reconoció la relación de dosis entre la acción deseable de un fármaco y sus efectos tóxicos. Fué atacado por utilizar "venenos" cuando trató de administrar sustancias simples muy potentes, y contestó que cualquier fármaco activo podría ser tóxico si se administraba a una dosificación excesiva. Introdujo los metales pesados en la terapéutica y utilizó agentes volátiles para anestesiar animales. La era de la medicina científica todavía no llegaba, y Paracelso tuvo impacto pasajero en las tradiciones ya establecidas.²

1. Aislamiento de los primeros ingredientes activos

En el siglo XVIII se vinieron los avances importantes en la terapéutica cuando el médico William Withering conoció una campesina cuya secreta mezcla de hierbas parecía ser sorprendentemente eficaz en casos de fallos cardiacos, tuvo que investigar entre 20 ingredientes distintos para descubrir que eran las hojas de digital las que tenían esa eficacia.



Cuando el Viejo y el Nuevo Mundo se hubieron explorado completamente, el número de sustancias vegetales con acción farmacológica conocida era enorme. Entre ellas estaban el opio, la emetina (remedio contra la disentería amibiana), la quinina y la salicina. También se conocían otras sustancias vegetales de efectos importantes sobre los organismos vivientes, como la belladona, la estricnina y el curare. Utilizadas como venenos, estas sustancias son hoy valiosas en medicina, aunque sus efectos fisiológicos son tan poderosos que deben emplearse en dosis controladas. Sólo cuando se aislaron sus ingredientes activos fue posible emplearlas cuantitativamente.³

2. Técnicas perfeccionadas

Durante el siglo XIX, la química se desarrolló rápidamente como ciencia exacta y se lograron aislar muchas sustancias vegetales en forma de compuestos cristalinos puros. Todas ellas se clasificaron como sustancias químicas orgánicas; y hasta 1828 los científicos no comprobaron que estas sustancias químicas se podían sintetizar en el laboratorio. En dicho año, Fiedrich Wohler sintetizó la urea a partir de cianato de amonio, cambiando radicalmente la química orgánica. Hasta entonces se había creído que esas sustancias sólo se podían producir por procesos vitales. Sin embargo, las estructuras químicas de muchas sustancias vegetales farmacológicamente útiles son tan complejas que incluso hoy es más barato extraerlas de las plantas que sintetizarlas en el laboratorio.³

La complejidad de algunas de estas sustancias no se descubrió hasta bien entrado el siglo XX, cuando se inventaron perfeccionadas técnicas de análisis molecular. Por el método de ensayo y error, los químicos empezaron gradualmente a mejorar los remedios naturales, obteniendo productos análogos a los compuestos naturales pero que eran más seguros, más eficaces o de efectos secundarios menos desagradables. Así se inició la actual industria farmacéutica, que no sólo modifica la naturaleza, sino que ha añadido mucho por sí misma.⁴



3. Orígenes de la industria farmacéutica

A finales del siglo XIX empezó a entenderse la naturaleza de las estructuras químicas y los investigadores, sobre todo en Alemania, sintetizaron centenares de nuevos compuestos moleculares orgánicos basados en átomos de carbono. Así nació la idea de una industria farmacéutica basada en la química.

El primer colorante sintético, la malveína, lo produjo accidentalmente en 1856 William Perkin, mientras intentaba producir quinina. El descubrimiento de Perkin fue el inicio de la industria de los colorantes sintéticos. Irónicamente, fue a partir de esta abundancia de la que nació la quimioterapia, el tratamiento de enfermedades mediante productos químicos.

Otro científico alemán Gerhard Domagk, realizó el segundo gran descubrimiento terapéutico procedente a la industria de los colorantes. A principios de los años 30 descubrió que el colorante rojo prontosil era un eficaz bacteriostático: una sustancia sintética que impedía la proliferación de bacteria en la sangre.

Hasta entonces, la parte más peligrosa de muchas operaciones quirúrgicas había sido el periodo postoperatorio: muchas pacientes morían de septicemia. Los científicos franceses descubrieron enseguida que sólo una parte de la molécula del prontosil, las sulfonamidas habían reducido drásticamente la mortalidad postoperatoria, y en 1938 se dio otro paso más: modificando la molécula de sulfamida se obtuvo la sulfapiridina, eficaz contra la tuberculosis.^{2,3}

Casi al mismo tiempo, las propiedades bacteriológicas del hongo penicílico, descubiertas por Alexander Fleming en 1928, estaban siendo investigadas por Howard Florey y Ernst Chain. La fabricación industrial de la penicilina iniciada durante la Segunda Guerra Mundial, anunció la guerra de los antibióticos. Se descubrió que muchos microorganismos contienen sustancias químicas complejas que podrían combatir a otros microorganismos. En 1943 se descubrió la estreptomina y, desde entonces, se han descubierto y fabricado a escala comercial docenas de antibióticos nuevos.

Actualmente la técnica de modificar moléculas naturales se ha extendido espectacularmente en la industria farmacéutica, se han sintetizado en el laboratorio muchos otros productos naturales, como las vitaminas y la adrenalina, y algunos se fabrican industrialmente por métodos sintéticos.



Por accidente se han descubierto muchos medicamentos completamente sintéticos como los barbitúricos; pero desafortunadamente también se han detectado efectos secundarios imprevistos, como el deterioro del desarrollo de los miembros producido por la talidomida lo cual significó la realización de rigurosos controles de seguridad, siendo muchos los gobiernos que han creado comités de seguridad para comprobar medicamentos nuevos.^{2,3,4}

B. Los medicamentos y su clasificación.

Aunque los fármacos (principios activos) son los responsables de la actividad terapéutica, es un medicamento y no un fármaco lo que recibe el paciente en el tratamiento de una enfermedad. La diferencia que separa a un medicamento de un activo es la presencia en los medicamentos de ingredientes o excipientes inertes, los cuales modifican una amplia variedad de propiedades físicas, fisicoquímicas y fisicomecánicas del activo que pueden llevar a cambios en el desempeño biofarmacéutico del sistema.⁵

Un medicamento se define entonces como toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético con efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.⁶

1. Clasificación de los medicamentos

a. Por su forma de preparación los medicamentos se clasifican en:

- 1) Magistrales:** Cuando sean preparados conforme a la fórmula prescrita por un médico.
- 2) Oficiales:** Cuando la preparación se realice de acuerdo a las reglas de la Farmacopea de lo Estados Unidos Mexicanos.
- 3) Especialidades farmacéuticas:** Cuando sean preparados con fórmulas autorizadas por la Secretaría de Salud, en establecimientos de la industria químico-farmacéutica.

**b. Por su naturaleza:**

- 1) **Alopáticos:** Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas, y se encuentre registrado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para medicamentos alopáticos.
- 2) **Homeopáticos:** Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio y que sea elaborado de acuerdo con los procedimientos de fabricación descritos en la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos, en las de otros países u otras fuentes de información científica e internacional.
- 3) **Herbolarios:** Los productos elaborados con material vegetal o algún derivado de éste, cuyo ingrediente principal es la parte aérea o subterránea de una planta o extractos y tinturas, así como jugos, resinas, aceites grasos y esenciales, presentados en forma farmacéutica, cuya eficacia terapéutica y seguridad ha sido confirmada científicamente en la literatura nacional o internacional.

c. Para su venta y suministro al público:

- I Medicamentos que sólo pueden adquirirse con receta o permiso especial, expedido por la Secretaría de Salud.
- II Medicamentos que requieren para su adquisición receta médica que deberá retenerse en la farmacia que la surta y ser registrada en los libros de control que al efecto se lleven.
- III Medicamentos que solamente pueden adquirirse con receta médica que se podrá surtir hasta tres veces, la cual debe sellarse y registrarse cada vez en los libros de control que al efecto se lleven.
- IV Medicamentos que para adquirirse requieren receta médica, pero que pueden resurtirse tantas veces como lo indique el médico, que prescriba.



- V Medicamentos sin receta, autorizados para su venta exclusivamente en farmacias.
- VI Medicamentos que para adquirirse no requieren receta médica y que pueden expendirse en otros establecimientos que no sean farmacias.⁷

C. El desarrollo de un medicamento y su finalidad

Por desarrollo entendemos la acción de crear un nuevo producto o de perfeccionar un producto existente con el fin de comercializarlo para así obtener la satisfacción de las necesidades o deseos de los consumidores y generar ingresos para que las empresas puedan operar, actualizarse y crecer.⁸

La definición de desarrollo de un medicamento es establecida como un proceso que empieza con la identificación de una enfermedad o un blanco terapéutico de interés e incluye la metodología, y desarrollo del ensayo, identificación y caracterización *in vitro*, la formulación, estudios de farmacología animal, farmacocinética y estudios de seguridad en animales, seguidos por los estudios clínicos de fase I y fase II en humanos.⁹

El diseño de medicamentos tiene como finalidad la búsqueda de productos eficaces y seguros. Un buen fármaco debe tener características determinadas entre las que destaca la de ser selectivo, es decir, que afecte sólo a las células enfermas y no actúe también contra sanas. Además de esto, debe tener una baja toxicidad, carecer de efectos colaterales, no tener que ser administrado durante un periodo largo de tiempo para que surta efecto y es preferible que cure la enfermedad en vez de únicamente paliar los síntomas.⁹

1. Etapas del desarrollo de un medicamento

Muchos de los procesos del descubrimiento, desarrollo y soporte postventa de un medicamento son descritos como una "Tubería". Este concepto es una estructura para entender visualmente la relación de muchas de las actividades que se siguen durante la vida de un medicamento. A continuación se explican brevemente los tres principales periodos de la vida de un medicamento, estos corresponden a las tres mayores funciones de investigación y desarrollo en la industria farmacéutica y se muestran claramente en la figura 1.



- a. **Periodo del descubrimiento del fármaco:** Este periodo abarca hasta el momento en que un compuesto específico se identifica como un fármaco candidato para sufrir el desarrollo clínico

- b. **Periodo del desarrollo de un medicamento:** Esta etapa incluye estudios de laboratorio avanzado, estudios preclínicos y clínicos, tales como estudios de toxicología, actividades de desarrollo técnico y otras actividades hasta que el medicamento es aceptado para su comercialización y venta.

Antes de que un nuevo medicamento llegue al mercado, transcurre un extenso camino tanto en tiempo como en costo. Estas pruebas son en general divididas en dos etapas; la primera antes de involucrar a pacientes (pruebas preclínicas) y una posterior que incluyen estudios clínicos de investigación en humanos (pruebas clínicas)¹⁰

La etapa preclínica es la primera parte del desarrollo de un nuevo medicamento. Implica pruebas rigurosas en el laboratorio y posteriormente en diversas especies de animales, para asegurar que la administración del medicamento en humanos es segura y a la vez promete ser efectiva en el tratamiento de la enfermedad en cuestión.

Los científicos han desarrollado muchos métodos sofisticados para garantizar que tanto la seguridad como la efectividad de la molécula, sean bien interpretadas antes de llevar a cabo cualquier prueba en humanos. Las especies animales son especialmente escogidas porque padecen enfermedades similares o responden de forma similar al humano ante la enfermedad en cuestión.

Una vez que la fase de pruebas preclínicas ha sido completada y la compañía farmacéutica ha demostrado a satisfacción de la agencia regulatoria competente, que el medicamento es seguro para ser administrado en humanos, la compañía puede iniciar el proceso de estudios de investigación clínica.



El proceso de estudios de investigación clínica, es sujeto a rigurosos controles por las agencias gubernamentales competentes, tanto en Estados Unidos, como internacionalmente. Ningún estudio clínico puede ser llevado a cabo sin la previa autorización de las autoridades locales.¹¹

- c. **Soporte para la comercialización:** Este periodo incluye estudios clínicos después de la comercialización del medicamento, actividades de comercialización y promoción antes de su lanzamiento, así como la continuación de actividades de investigación y desarrollo.¹⁰

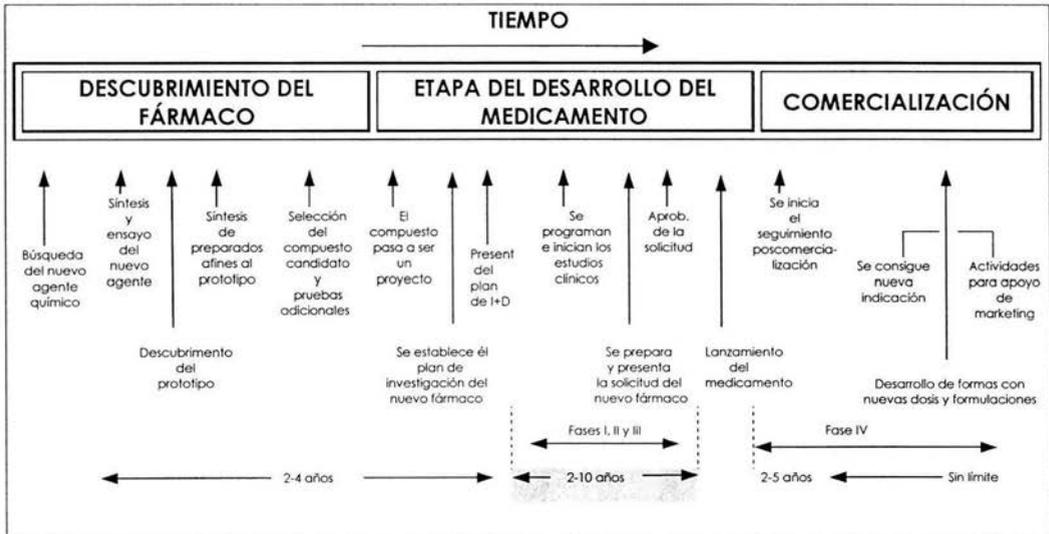


Figura 1. Etapas en el desarrollo de un medicamento [Fuente: Spiker B, Cuatrecasas P. Inside the drug industry. Barcelona: Prous science publishers, 1990]



2. Beneficios de los estudios de investigación clínica

Los estudios de investigación clínica son realizados para demostrar a las agencias regulatorias gubernamentales que el medicamento es seguro y efectivo para indicaciones específicas. La meta primaria de una prueba es la de generar nuevos conocimientos acerca de los medicamentos experimentales.

El establecimiento de un sistema para realizar los estudios de investigación clínica, también puede estimular a los proyectos de investigación biomédica en países en vías de desarrollo, contribuyendo a la instrucción de profesionales en investigación clínica y biomédica, compartiendo el conocimiento de las mejores prácticas para el cuidado de los pacientes.

Los estudios internacionales de investigación clínica son parte vital del proceso de desarrollo de los medicamentos. Sin estos estudios, muy pocos medicamentos podrían ser puestos en el mercado. La industria farmacéutica innovadora tiene el compromiso de realizar los estudios clínicos de acuerdo a los estándares éticos y científicos aplicables, donde quiera que éstos se realicen. Es igualmente importante que el proceso de investigación clínica, no ponga en riesgo a los participantes involucrados, mientras se prueba la seguridad y efectividad del medicamento para ser usado en diversas culturas. Es solamente, en apego a los estándares internacionales, muchos de los cuales son legalmente exigibles, que las compañías de investigación farmacéutica han desarrollado y continuarán desarrollando nuevos e importantes medicamentos, para permitir a los pacientes alrededor del mundo vivir más, con salud, y vidas más productivas.¹¹

D. El proceso general de desarrollo de un producto

El proceso de desarrollo de un producto nuevo puede ser hasta cierto punto rápido y como resultado de un súbito destello de visión, pero en muchos casos, como en la creación de satélites u otros productos altamente técnicos, como los medicamentos, el proceso lleva años. En ciertos casos, como en los productos de consumo, el proceso de desarrollo puede ser largo, no tanto debido a los problemas técnicos, sino a la resistencia del mercado ante los productos nuevos. Puede encontrarse que hay falta de aceptación del cliente aun cuando los nuevos artículos posean una ventaja tecnológica que, eventualmente tiene éxito.¹²



1. Fases del desarrollo de un producto

Existen muchas concepciones del proceso de desarrollo de nuevos productos y estas se presentan conteniendo varios números de pasos, fases y/o actividades. Crawford presenta un proceso de cinco etapas y hasta 67 actividades específicas, Cooper y Kleinschmidt investigaron 13 diferentes fases en este proceso. Esta variedad en conceptos y composiciones, junto con las diferentes terminologías presentan dificultades cuando se investiga el proceso de desarrollo de nuevos productos.¹³

A continuación se mencionan las etapas generales en el proceso de desarrollo de productos nuevos. Los nuevos productos tal vez pasen por estas etapas con ritmos distintos, quizá deteniéndose por algún periodo de tiempo en una de ellas y pasando por otra con tanta rapidez que parecería que se la saltó por completo.

- a. **Generación de ideas:** En muchas empresas, particularmente aquéllas implicadas en industrias donde la tecnología compleja es la regla, generar ideas y buscar avances tecnológicos, son probablemente tareas del departamento de investigación y desarrollo. Aunque la mayoría de los productos nuevos surgen en el departamento de investigación, no se deben ignorar otras fuentes. Las sugerencias de productos nuevos pueden provenir de consumidores o compradores industriales. Los representantes de ventas tal vez descubran u oigan mencionar oportunidades para artículos nuevos. La investigación de mercados puede rendir sugerencias para nuevos productos. Cualquier empleado o cliente de la organización puede sugerir una idea nueva y hasta brillante. En ocasiones, las ideas de productos nuevos son el resultado del deseo de una organización de hacer el uso más completo de sus instalaciones de fabricación o de sus servicios de distribución.^{12,14}
- b. **Tamizado:** La etapa de tamizado del proceso de desarrollo de productos implica el análisis de nuevas ideas para determinar cuáles son razonables, congruentes con las metas de la empresa y apropiadas para los mercados que la organización tiene como objetivo. Este paso es en extremo importante, porque la suposición básica de todo el proceso de desarrollo de productos es que las alternativas riesgosas deberían eliminarse de toda consideración. Los recursos pueden entonces concentrarse en los mejores prospectos, a fin de poder evitar fracasos en el mercado.



La etapa de tamizado es doblemente importante porque es la primera en el proceso de desarrollo de productos en la que se emprende el esfuerzo de separar ideas alternativas. En esta etapa tal vez sea necesario rechazar ideas nuevas. De vez en cuando cualquier equipo administrativo es probable que rechace algunas ideas que más tarde desee haber aceptado. Se cometerán errores y es por tal razón que debe ejercerse gran precaución en la etapa de tamizado, ya que tal vez tenga que lamentarse posteriormente una decisión apresurada. De hecho, debido a que una idea rechazada en esta etapa de evaluación queda eliminada para consideración ulterior, algunas compañías prefieren permitir que una idea marginal progrese hasta etapas de evaluación más avanzadas y no correr el riesgo de rechazarla demasiado prematuramente en el proceso.¹²

- c. **Análisis de negocios:** Una idea de producto que sobrevive al proceso de tamizado entra luego a la fase que se conoce como análisis de negocios, en la que se le amplía para convertirla en una recomendación de negocios más concreta. Esta recomendación incluye cosas tan específicas como una lista de las características del producto, información sobre los recursos que se necesitan para fabricar el producto, y un plan básico de mercadotecnia. En esta etapa se conjunta la creatividad y el análisis.

Todavía continúan siendo importantes las evaluaciones cualitativas del producto y su probabilidad de éxito, pero el análisis de negocios requiere hechos y cifras cuantitativas. La idea de producto nuevo se evalúa con datos cuantitativos cada vez más detallados, respecto a la demanda de mercado, proyecciones de costo, requisitos de inversión y actividad de la competencia. En esta etapa se emprenden estudios de investigación del comprador, pronósticos de ventas y de mercado, análisis de punto de equilibrio y otros esfuerzos de investigación similares.^{12,14,15}

- d. **Desarrollo:** Si el concepto del producto sobrevive a la etapa de análisis del negocio, se continúa con el desarrollo técnico y de mercado. Los departamentos de investigación y desarrollo e ingeniería desarrollan una o más versiones físicas del concepto de producto: prototipos del producto. El prototipo debe incorporar los atributos clave que requieren los clientes meta. También debe estar sujeto a la investigación de métodos de fabricación para determinar el volumen más eficiente de producción.¹⁴



- e. **Prueba de concepto:** Es un término general para muchos procedimientos de investigación diferentes, que se usan para conocer las reacciones de los consumidores a la idea de un producto nuevo. Típicamente se presenta a los consumidores la idea, que aparece en una fotografía o una descripción escrita y se le pregunta si lo usarían, si les agrada, si lo comprarían, etc.¹²
- f. **Pruebas de mercado:** Una prueba de mercado es un procedimiento experimental que ofrece una oportunidad de ensayar un producto nuevo bajo condiciones realistas de mercado, a fin de obtener una medida de las ventas potenciales en distribución nacional. Los mercados de prueba son ciudades u otras áreas geográficas pequeñas en las que se distribuye y vende un producto nuevo en condiciones típicas de mercado y en donde los consumidores en realidad compran este artículo. La mayor ventaja de las pruebas de mercado, es que ninguna otra forma de investigación puede mejorar el mundo real, cuando se trata de ensayar la conducta real de compra y la aceptación que un producto tiene entre los consumidores.
- g. **Comercialización:** Después de pasar por las etapas de filtrado, en el proceso de desarrollo de producto, el nuevo artículo se halla listo para la etapa final, la comercialización. Comercialización se refiere a la decisión de producir y vender un nuevo artículo, lanzarse y emprender la producción y las ventas a plena escala del nuevo artículo.

Una vez que se ha tomado esta decisión, se halla en juego una gran cantidad de dinero, ya que esta etapa implica un serio compromiso de recursos y esfuerzo administrativo.

Como ya se mencionó anteriormente, cada compañía debe tener su propio proceso lógico para desarrollar nuevos productos, ya que éstas fases pueden variar en extensión y profundidad, según las políticas y los métodos de trabajo de cada empresa.^{12,14,15}



E. Nivel de novedad en el desarrollo de productos

El nivel de novedad en el desarrollo de un producto se refiere al grado en el que el producto es desconocido, inédito y original. Entre mayor sea la creatividad, imaginación y aplicación de nuevas tecnologías, mayor será el nivel de novedad del producto con respecto al universo del producto.⁸ Los nuevos productos, se pueden clasificar, según el grado de novedad en tres tipos:

1. **Reposicionados:** con características similares pero con una imagen distinta para el usuario, es decir, el producto es esencialmente el mismo, lo que cambia es su presentación, envase, diseño gráfico y/o marca (producto ampliado), con el fin de posicionarlo en otro u otros mercados o segmentos de mercado. Este tipo de cambios es esencialmente en la presentación del producto (cambio cosmético).
2. **Reformulados (mejorados):** modificaciones en los existentes, sin alterar la función básica, con objeto de bajar los costos, aumentar la fiabilidad, incrementar el campo de aplicación, o bien, imitar a la competencia.

Esta idea de innovación basada en la mejora de productos es calificada como una innovación incremental y se considera básica para el área de diseño de productos, puesto que este enfoque de "rediseño" permite desarrollar nuevos productos con éxito. Se favorece así una innovación basada en pequeños cambios y sostiene que el éxito depende de la mejora continua, más que introducir productos radicalmente innovadores.

3. **Originales:** productos con innovaciones radicales. Son aquellos productos a nivel mercado nacional e internacional, con respecto a los cuales no existe otro similar, estos productos son completamente nuevos y por lo tanto al salir al mercado no habrán de enfrentar competencia.

Desarrollar un producto a este nivel, con respecto en una necesidad convertida en demanda, es haber encontrado una mina de oro, donde la empresa podrá contar con mayores tasas de rentabilidad debido a la posibilidad práctica de fijar precios y determinar volúmenes de producción (en función de la demanda), sin mediar a corto plazo la acción de la competencia.



En muchos países, sólo una minoría de las empresas siguen estrategias ofensivas a través de la innovación mediante lanzar productos realmente originales y aún así, en determinados casos, tan sólo reducidos espacios de tiempo. La mayoría adoptan estrategias defensivas, imitativas o dependientes lanzando productos rediseñados.

4. **Adición a líneas de productos existentes:** En esta categoría se incluyen productos nuevos para la empresa pero no para el mercado, dentro de una familia de productos con que la empresa ha venido operando. Aunque estos productos son nuevos para la empresa, no lo es la línea de productos a la que pertenecen; ya que la empresa ha venido produciendo y comercializando otros productos dentro de la misma línea, además de que en el mercado ya existen otros productos similares elaborados por otras organizaciones.
5. **Nuevas líneas de productos:** comprende el desarrollo de nuevos productos para la empresa, dentro de líneas (familias) de producto también nuevas para la empresa, diferentes a aquellas con las que ha venido operando, sin embargo, los productos no son nuevos para el mercado porque allí ya están presentes otras alternativas contra las cuales habrá que competir.^{8,16}

Otra clasificación más amplia de los nuevos productos, es la hecha por Cooper; R en su artículo " *Winning at new products*", la cual realiza en función del grado de novedad para el mercado y para la propia empresa como se observa en la tabla 1; según él, sólo deberían catalogarse como nuevos productos, en sentido estricto, a aquellos cuya novedad fuese alta, tanto para la empresa como para el mercado.¹⁶

Tabla 1. Clasificación de nuevos productos en función del grado de novedad

Novedad para la empresa	Nuevas líneas de productos ALTA		Nuevos productos
	Mejora de los productos existentes MEDIA	Añadidos a las líneas de productos existentes	
	Reducciones de costo BAJA	Reposicionamientos MEDIA	ALTA
		Novedad para el mercado	



F. Ciclo de vida de un producto

Análogamente a los seres vivos los productos también presentan un ciclo de vida, que va desde la introducción del producto hasta su muerte, la cual es representada con el retiro del producto del mercado. Las etapas del ciclo de vida de un producto se esquematizan en la figura 2 y se describen a continuación.⁸

1. **Etapa de introducción:** Esta etapa significa dar a conocer, posicionar y poner el producto al alcance del consumidor.

Los costos de introducir un producto al mercado suelen ser considerables porque se requiere hacer un doble esfuerzo: darlo a conocer y distribuirlo.

En esta etapa ya se generan ingresos pero las ventas suelen ser relativamente escasas para solventar todos los costos, y por lo tanto, muy probablemente el resultado es deficitario, pero en menor proporción que el periodo de desarrollo.

2. **Etapa de crecimiento:** Esta etapa corresponde al crecimiento en la demanda del producto, después de haber sido introducido al mercado, y concluye cuando la demanda se estabiliza.

En esta etapa se aprecia un aumento en la curva de las ventas y de los beneficios, caracterizándose por:

- Un aumento en la competencia
- Un manejo de calidad de los productos
- Métodos de producción en línea
- Acaparamiento de otro segmento de mercado
- Mejores canales de distribución
- La promoción de otros usos para el producto.



- 3. Etapa de madurez:** Esta es la fase más rentable del producto, donde se registra su máximo nivel de ventas, y también el más alto modo de utilidades.

En este período el éxito del producto suele motivar a otros productores a participar en el negocio desarrollando y comercializando sustitutos (imitaciones y nuevos diseños).

- 4. Etapa de declinación o retiro:** En la última etapa, el paso de la moda es inevitable porque los nuevos productos empezarán un nuevo ciclo de vida para sustituir a los viejos. La mayor parte de las firmas y marcas de productos experimentan al correr del tiempo un período de declinación en las ventas; este puede ser rápido o lento.

Las empresas utilizan diferentes estrategias durante este período; muchas abandonan precipitadamente el mercado para dedicar sus recursos a fines más productivos; otras siguen operando con la ventaja de que, al tener menos competencia, tienen utilidades positivas y hasta mayores.^{8,17,18}

Por lo tanto, este período se caracteriza por:

- Una reducción en el número de empresas que produce el artículo
- Una limitación en la oferta del producto
- Un retiro de pequeños sectores del producto

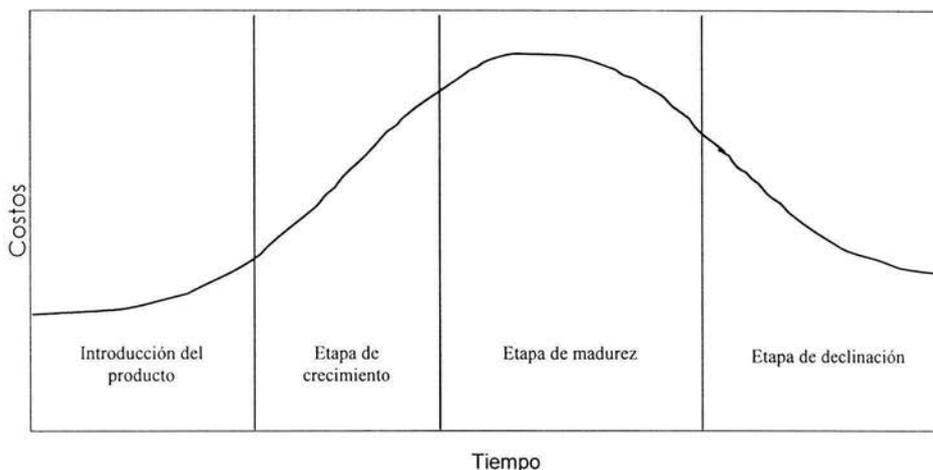


Figura 2. Representación del ciclo de vida de un nuevo producto

G. Estrategias para el desarrollo de productos

1. Estrategias genéricas

Las estrategias genéricas son los medios por los cuales una organización busca alcanzar sus objetivos, el propósito de éstas es determinar y comunicar, a través de un sistema de objetivos y políticas mayores, una descripción del tipo de empresa que se desea o requiere.⁸

Las estrategias definen la estructura de trabajo que ha de servir de guía a pensamientos y actividades. Su utilidad práctica y su importancia como guía de direccionamiento, justifican de todas maneras, la separación de las estrategias como un tipo de plan con propósitos de análisis.¹⁶

Existe una gran diversidad de estrategias a adoptar en la búsqueda de ventajas frente a los competidores, es decir, de ventajas competitivas. Según *Porter*, una empresa puede adoptar tres estrategias genéricas para posicionarse dentro de un sector industrial en búsqueda de ventajas competitivas.¹⁹



- a. **Liderazgo en costos:** El liderazgo en costos requiere de la construcción agresiva de instalaciones capaces de producir grandes volúmenes en forma eficiente, de vigoroso empeño en la reducción de costos basados en la experiencia, de rígidos controles de costo y de los gastos indirectos y la minimización de los costos en áreas como investigación y desarrollo, servicio, fuerzas de ventas, publicidad, etc.

El liderazgo en costos impone cargas severas sobre la empresa para mantener su posición, lo que quiere decir reinvertir en equipo moderno, desechar implacablemente los activos obsoletos, evitar la proliferación de la línea de productos y estar alerta ante las mejores tecnologías.

- b. **Diferenciación:** La segunda estrategia genérica consiste en la diferenciación del producto o servicio que ofrece la empresa, creando algo que sea percibido por el mercado como único. Los métodos para la diferenciación pueden tomar muchas formas: diseño o imagen de marca, en tecnología, en características muy particulares; en servicio al cliente, cadena de distribución, o en otras dimensiones. La diferenciación proporciona un aislamiento contra la rivalidad competitiva, debido a la lealtad de los clientes hacia la marca y a la menor sensibilidad al precio resultante.

La diferenciación también tiene una serie de riesgos:

- El diferencial de costos entre los competidores de costo bajo y la empresa diferenciada resulta demasiado grande para que la diferenciación retenga lealtad a la marca. En esta forma los compradores sacrifican algunas de las características, servicios o imagen prestadas por la empresa diferenciada para obtener grandes ahorros en los costos.
- Decae la necesidad del comprador por el factor diferenciante. Esto puede ocurrir cuando los compradores se vuelven sofisticados.
- La imitación limita la diferenciación percibida, una ocurrencia común a medida que el sector industrial madura.



- c. **Enfoque o alta segmentación:** Consiste en enfocarse sobre un grupo de compradores en particular, en un segmento de la línea del producto, o en un mercado geográfico. El enfoque comprende otro grupo de riesgos:
- Las diferencias en los productos o servicios deseados entre el segmento objetivo estratégico.
 - Los competidores encuentran submercados dentro del segmento objetivo estratégico y ponen fuera de foco a la empresa concentrada en dicho segmento.^{8,16,19}

2. Estrategia tecnológica

La estrategia tecnológica es un concepto que algunos directivos consideran como exclusiva del área de investigación y desarrollo. Las estrategias de nuevos productos van asociadas a la toma de decisiones sobre el uso y desarrollo de tecnologías, lo que incluye por supuesto la función de investigación y desarrollo, pero no de forma aislada de la organización sino teniendo en cuenta el resto de las actividades de la empresa que tengan un contenido tecnológico.

En particular, la estrategia tecnológica de una empresa debe definir tres áreas que afectan el desarrollo de nuevos productos.

- a. **La elección de los productos a desarrollar:** al seleccionar los productos y las tecnologías asociadas, es importante plantear las siguientes cuestiones: ¿cuáles son básicos para la supervivencia, crecimiento y beneficio de la empresa?, ¿qué habilidades se requieren en la empresa en investigación y desarrollo, en ingeniería o en el servicio post venta?, ¿es el nuevo producto innovación total o sólo un conjunto de innovaciones incrementales?

Esta reflexión implica que sólo deben desarrollarse los nuevos productos que contribuyan a la estrategia genérica de la empresa fijada previamente, no los que sean el reflejo de las habilidades técnicas del equipo de ingenieros de investigación y desarrollo. Es decir, debe definirse primero si el objeto estratégico es todo el mercado o un segmento de éste y segundo evaluar los proyectos según su impacto en los costos o en la diferenciación, según sea la estrategia adoptada.



- b. **La búsqueda o no de un liderazgo tecnológico:** La opción de ser líder tecnológico, es decir, el primero en introducir innovaciones técnicas, debe escogerse bajo el marco de una estrategia genérica. Del mismo modo, la decisión opuesta, la de actuar como seguidor, debe ser el fruto de una estrategia consciente y activa por la que la empresa elige no ser la primera en introducir una innovación sino que espera que otros sean pioneros. Sea cual sea el papel que se adopte puede ayudar a reducir costos o a diferenciar a una empresa o producto como se observa en la tabla 2. ^{8,16,19}

Tabla 2. El liderazgo tecnológico y las ventajas competitivas.

LIDERAZGO EN COSTOS	
Líder Tecnológico	Seguidor tecnológico
<ul style="list-style-type: none"> - Ser los primeros en un diseño de costo más bajo. - Ser pioneros en aprovechar la curva de experiencia. - Crear métodos de bajo costo para realizar las actividades de mayor valor. 	<ul style="list-style-type: none"> - Bajar el costo del producto a base de aprender del líder - Reducir los costos de investigación y desarrollo mediante imitación del líder.
DIFERENCIACION	
<ul style="list-style-type: none"> - Ser pionero en un producto único que aumente el valor percibido por el comprador - Innovar en otras actividades que aumenten el valor percibido por el comprador. 	<ul style="list-style-type: none"> - Adaptar el producto a las necesidades del comprador aprendiendo de la experiencia del líder.

- c. **La obtención de licencias:** es uno de los medios de que disponen muchas empresas para ganar acceso a una tecnología específica. Sobre la concesión de licencias de una tecnología propia sólo se deberían conceder sí:

- Existiera una falta de recursos para explotarla
- Pudiéramos obtener dinero de mercados inaccesibles por nuestras dimensiones empresariales.
- Consiguiéramos con ello normalizar nuestra tecnología y con ello garantizar una demanda general, o bien, sí creáramos así buenos competidores que estimularan la demanda y nos ayudaran a crear el mercado.



Una vez que se tengan definidas las tres áreas que abarcan una estrategia tecnológica, es decir, se hayan elegido los productos a desarrollar con base en una estrategia de costos o de diferenciación, se haya decidido adoptar un papel de líder o de seguidor y se haya decidido si se necesita obtener o conceder licencias tecnológicas, deben examinarse todas las tecnologías disponibles en la empresa que puedan afectar a esas áreas a fin de formular una estrategia tecnológica que permita definir a su vez una estrategia de desarrollo de nuevos productos acorde a las posibilidades tecnológicas reales de la empresa. ^{4,16}

H. Investigación de mercados

La investigación de mercados es la recopilación, procesamiento y análisis de información, respecto a temas relacionados con la mercadotecnia. Comienza con la definición del problema y termina con un informe y recomendaciones de acción.

1. El papel de la investigación de mercados

Los problemas que atiende la investigación de mercados son tan variados como sus métodos. Algunos de los más comunes incluyen lo siguiente:

- a. **Pronóstico:** Pronosticar las ventas es una de las tareas más obvias de la investigación de mercados. Desafortunadamente, la manera como se pueden obtener buenos pronósticos es mucho menos evidente.
- b. **Análisis de comprador / segmentación:** otro tipo común de investigación es estudiar a los compradores para encontrar características de los usuarios de diferentes marcas, con el fin de asignar recursos de una manera más eficiente (por ejemplo inversión en publicidad).
- c. **Pruebas de factor:** La base de la mayor parte de la investigación de mercados es seleccionar entre diferentes combinaciones y niveles diversos factores que componen la mezcla de mercadotecnia: precio, publicidad y textos, promoción, envase, etc.
- d. **Pruebas de factor:** La base de la mayor parte de la investigación de mercados es seleccionar entre diferentes combinaciones y niveles diversos factores que componen la mezcla de mercadotecnia: precio, publicidad y textos, promoción, envase, etc.



También es interesante comprender la forma en que el negocio de investigación difiere en diferentes situaciones. La investigación relacionada con productos de consumo envasados con frecuencia involucra investigaciones o experimenta sobre varias muestras, así como el uso de procedimientos de análisis estadísticos multivariado. En la investigación de mercadotecnia industrial es mucho más probable que se utilicen datos existentes o pequeñas muestras de clientes clave, conjuntamente con procedimientos analíticos relativamente sencillos.²⁰

2. Fuentes de información para la investigación de mercados

El propósito de este apartado es señalar las diversas fuentes de información disponibles para realizar la investigación de mercados. Como se ha de saber, existen tantas fuentes, que tratar de estar al tanto de ellas constituye un trabajo de tiempo completo. En la tabla 3, se muestra a continuación la distinción entre las fuentes secundarias (las que ya existen) y las fuentes primarias (las que requieren recopilación de datos).

Tabla 3. Fuentes de información para la investigación de mercados

Fuentes de información secundarias	
	Externas
Internas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Del dominio público ▪ Privadas
Fuentes de información primarias	
Informales	Paneles
Cualitativas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Información continua ▪ Pronóstico especial ▪ Complementarias ▪ Búsqueda
Observaciones	Experimentos
Entrevistas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Laboratorio ▪ De campo
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Personales ▪ Telefónicas ▪ Por correo 	Modelos/simulaciones



- a. **Fuentes secundarias internas:** Una fuente de datos importantes está representada por la información disponible dentro de la compañía. Los registros de ventas clasificados por territorios, embarques de fábricas y programas de mercadotecnia están normalmente disponibles.
- b. **Fuentes secundarias externas:** Posiblemente, la fuente de información más subutilizada es la biblioteca, tanto de la compañía (si existe), como la pública, a continuación se hace mención a las fuentes secundarias externas más útiles para la investigación de mercados.
- 1) **Asociaciones comerciales:** Las asociaciones comerciales mantienen, con frecuencia, una información amplia respecto a ventas y utilidades. Además a menudo mantienen un archivo de investigaciones reportadas que se relacionan con su industria.
 - 2) **Publicaciones generales de negocios y publicaciones académicas:** Además de las publicaciones específicas hacia la industria, varias publicaciones generales contienen, con frecuencia, información útil. Además, existe una variedad de revistas profesionales que contienen valiosos artículos para la investigación de mercados. Estas revistas proporcionan medios de comunicación entre académicos y entre académicos profesionales.
 - 3) **Publicaciones del gobierno:** La mayor parte de los datos encontrados en este tipo de documentos son condensados por naturaleza. Su principal valor es poder aquilatar el potencial del mercado.^{14,16}



I. Obstáculos para el exitoso desarrollo de nuevos productos

La senda a la comercialización de un producto nuevo, puede ser muy ardua y dura, por lo menos en términos del cuidado y esfuerzo que es necesario hacer. Sin embargo, a pesar de las precauciones, con cierta regularidad ocurren fracasos de productos nuevos. Pero ¿Cuáles son las razones más comunes por las que fracasan los productos nuevos?. A continuación se enlistan brevemente algunas de estas razones.

1. **Falta de compromiso de los involucrados:** Un grave error durante las actividades preliminares de un proyecto es la falta de una carta o documento en la que por escrito se garantice (por decirlo de alguna forma) que los participantes y los involucrados hagan lo que necesitan hacer cuando se necesita que lo hagan. En el documento es importante señalar las actividades de cada uno de los participantes y quién es el responsable, las fechas de inicio y término de cada una.
2. **Desviarse de la destreza de la organización:** Se juzga que algunos productos nuevos fracasan debido a que no pueden ejercer los puntos fuertes de producción y mercadotecnia de la organización, sobre esas clases particulares de productos.
3. **Asignación de los recursos inadecuados al desarrollo de mercado:** Las compañías pueden dedicar una enorme cantidad de dinero y esfuerzo al desarrollo de un producto, más no suficiente para el desarrollo de la distribución y la promoción, pensando que el producto es tan bueno que "se venderá por sí solo".
4. **Superioridad o exclusividad inadecuadas del producto:** Si un producto que es copia de otros es una burda imitación de otros que ya se encuentran en el mercado y no ofrece a los consumidores una ventaja relativa, es posible que esté condenado a fracasar desde el arranque.
5. **Subestimación de la competencia:** Los fabricantes de un "buen" producto nuevo, que estén evaluando cómo se encuentra en el mercado, en el momento en que éste se introduce, tal vez subestimen las reacciones de los competidores.
6. **Inadecuado conocimiento de los costos:** Las reacciones de la competencia, falta de entusiasmo, costos de mantenimiento de inventario y la necesidad de adecuados presupuestos para promoción, se encuentran entre los muchos factores que pueden subestimar los introductores de productos nuevos.^{12,14}



J. Importancia del desarrollo de productos

El desarrollo de productos es importante para el consumidor, indispensable para la empresa y estratégico para la nación.

1. Beneficios del desarrollo de productos para un país

El desarrollo y producción interna de los productos en los que un país posee ventajas competitivas, produce los siguientes resultados:

- a. **Aumenta el nivel de preparación** científica y tecnológica en la población que se aplica a la generación de nuevos productos
- b. **Incrementa el empleo interno**, generando puestos de trabajo tanto en investigación y desarrollo tecnológico aplicado, como en la labor de apuntalar una planta de producción creciente dentro del país.
- c. **Mejora la balanza comercial** reduciendo las importaciones de aquellos productos que en forma competitiva se producen en el país y por otro lado, incrementado exportaciones con base en la disponibilidad de producción exportable tanto en calidad como en volumen.
- d. **Promueve la imagen del país** en el interior y exterior incrementado la estima y autoestima como una nación capaz y progresiva.
- e. Como lógico resultado de los puntos anteriores, con el desarrollo de productos un país **incrementa el nivel de vida y bienestar** de sus habitantes.

2. Beneficios del desarrollo de productos para una empresa

- a. La supervivencia de la empresa implica:
 - Incrementar la capacidad competitiva.
 - Reemplazar o revitalizar sus productos en declive.



- Integrar avances tecnológicos.
 - Observancia de las regulaciones gubernamentales.
 - Buscar otras alternativas debido a escasez de insumo o incremento en costos.
- b. **Incrementar utilidades:** a medida que la empresa cuenta con más productos competitivos que comercializar, los ingresos por venta tienden a aumentar. Al incrementarse la cantidad producida y vendida los costos fijos unitarios son menores, con lo que necesariamente las utilidades aumentan, al tiempo que la empresa crece, y mejora su estabilidad financiera.

Dentro de los mecanismos de incremento de las utilidades, relacionados con el desarrollo de productos están:

- Adaptación de productos con el fin de reducir costos.
 - Aprovechar oportunidades generadas por cambios de gustos y costumbres de los consumidores o por la detección de necesidades insatisfechas.
 - Adaptarse a las nuevas condiciones de la demanda producidas por la dinámica demográfica.
- c. **Conservar la participación de mercados:** La empresa que no ofrezca nuevos productos al mercado, ineludiblemente irá perdiendo participación en el mercado, debido a la obsolescencia de sus productos, en contraste con aquellos que la competencia lance y contemplen los avances tecnológicos y las tendencias en la moda.
- d. **Promoción de la imagen de la empresa:** el desarrollo de nuevos productos, cuando la empresa utiliza su propia marca, tiende a generar en los consumidores una imagen positiva, posicionando a la empresa en la mente de los compradores como innovadora y vanguardista.



3. Beneficios del desarrollo de productos para el consumidor.

Para el consumidor, el desarrollo de buenos productos le proveerá de mejores satisfacciones para sus necesidades y deseos.

Cuando los productos han sido diseñados (en su propio país) tomando en cuenta sus particulares características y patrones de consumo, muy probablemente el consumidor obtendrá mayor satisfacción con los productos nacionales que podrá superar a los importados, tanto en precio como idoneidad en su presentación, formulación y/o funcionamiento.

Los individuos, las empresas y las naciones poseen un conjunto variable y diferenciado de fuerzas y debilidades; potencialidades y limitaciones; que se deberán identificar y aplicar al desarrollo de productos (en el sentido más extenso), que los hagan más competitivos y exitosos, mejorando la calidad de vida de los consumidores. En resumen, podemos afirmar sin riesgo de equivocarnos que el crecimiento y desarrollo de las empresas y los países, pasa por la tarea de desarrollo de productos.⁸



II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El desarrollo de un medicamento no compete a una disciplina de estudio. Puesto que se manejan aspectos muy diversos el equipo de desarrollo, en su mayoría, está integrado por profesionales de diversas áreas y formaciones, tales como diseñadores, expertos financieros, ingenieros, mercadólogos, etc.

El Químico Farmacéutico Biólogo, en particular, está muy relacionado con el desarrollo de nuevos fármacos y/o medicamentos y a pesar de que en su preparación profesional se le capacita para participar en situaciones técnicas como manejo de principios activos, procedimientos, especificaciones, obtención de formulaciones estables, etc. uno de los retos a los que se enfrenta al integrarse al mercado laboral, específicamente al área de desarrollo, es la falta de integración de sus conocimientos de teoría y práctica experimental con los términos y criterios manejados por el resto de las áreas involucradas en el desarrollo de productos.

Por estas razones se considera la elaboración de esta guía para el desarrollo de un medicamento, la cual le permita al Químico Farmacéutico Biólogo conocer, de manera general, cada una de las etapas involucradas en este proceso, así como facilitar la integración de sus conocimientos con los de otras áreas relacionadas con la distribución, mercadotecnia, venta y publicidad de un medicamento a desarrollar.



III. OBJETIVOS

A. Objetivo general

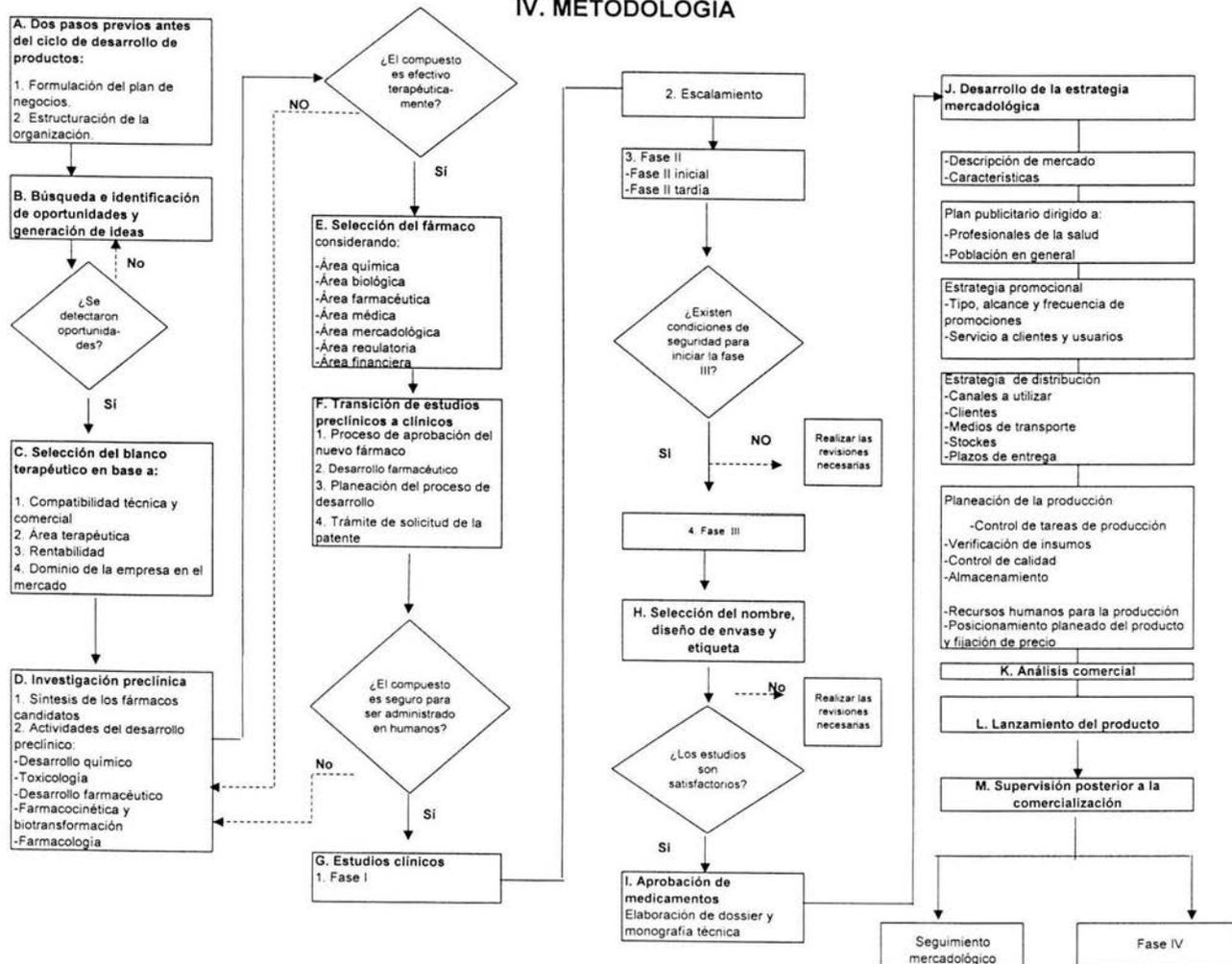
1. Elaborar una guía para el desarrollo de un medicamento.

B. Objetivos específicos

1. Describir, de manera general, cada una de las etapas involucradas en el desarrollo de un medicamento.
2. Proveer una guía la cual facilite al Químico Farmacéutico Biólogo, de recién ingreso al área de desarrollo, integrar sus conocimientos teórico-experimentales con el resto de las actividades y disciplinas involucradas en el desarrollo de un medicamento.



IV. METODOLOGÍA





V. RESULTADOS

A. Dos pasos previos antes del ciclo de desarrollo de productos

1. **Formulación del plan de negocios:** El proceso se inicia con la formulación del plan de negocios de la empresa donde necesariamente se habrán de incluir una serie de estrategias y objetivos de innovación, tanto de tecnología como de la producción y desarrollo o adquisición de nuevos productos.
2. **Estructuración de la organización:** A continuación, para poder llevar a cabo el desarrollo de productos, se procede a la estructuración de la organización que tendrá a su cargo esta responsabilidad del marco gerencial de investigación y desarrollo.⁸

B. Búsqueda, identificación de oportunidades y generación de ideas

Esta etapa consiste en la tarea de investigar, monitorear y analizar el mercado a fin de detectar oportunidades, necesidades y deseos que induzcan y motiven a la empresa a desarrollar nuevos productos. La empresa debe, pues, como lo hace con las materias primas de fabricación, asegurar el suministro de ideas, manteniendo en continua atención las fuentes posibles, ya que aun en el caso de que la empresa disponga de un departamento propio de investigación y desarrollo resulta sumamente peligroso el confiar exclusivamente en éste como proveedor de ideas.

Se señalan, por lo tanto, dos puntos fundamentales de ideas: ideas externas e internas. Entre las internas debe considerarse todo el personal, desde los cuadros de producción hasta los de administración, cuya creatividad debe fomentar la empresa.

La Dirección general, más que como fuente de ideas, como orientación de la innovación, pues de ella deben emanar las indicaciones generales sobre los campos en los que preferentemente debe actuarse el cambio.



El personal de ventas, por su contacto constante con el mundo exterior, sean clientes, competencia o consumidores, resulta particularmente abierto a la innovación. Esta es una fuente que ha sido considerada principalmente por los especialistas, sobre todo para las empresas pequeñas y medianas, ya que a pesar de que para este personal la panorámica de posibilidades de una idea suele ser bastante reducida, limitándose a menudo a las necesidades locales de la zona que cubre a determinados clientes, no cabe duda de que es una muy buena fuente para identificar y generar ideas.

Los departamentos o servicios de investigación y desarrollo, en aquellas empresas que disponen de ellos, tienen como una de sus misiones la aportación de ideas sobre nuevos productos. Naturalmente, su papel será tanto más importante cuanto mayor sea el grado de novedad técnica o tecnológica presente en el nuevo producto.

También cabría particularizar entre las fuentes internas de personal de asistencia técnica a clientes, en el caso de que éste exista, dado que a través de sus continuos contactos con el mercado entra en conocimiento de los inconvenientes aspectos poco positivos que tienen los productos actuales o de aquellos que el cliente y el consumidor aprecian como tales, lo que indirectamente puede sugerirle modificaciones a introducir o ideas para otros totalmente nuevos.

Como fuentes externas de ideas, tenemos la clientela, que por su contacto permanente con el consumidor, en los casos en que está medianamente dotada de poder de observación y de interés por su función, descubre gran cantidad de posibilidades, fundamentalmente en el aspecto de modificaciones de productos, pero también en el de ideas nuevas para nuevos artículos.

El consumidor, individual o colectivamente considerado es la fuente natural de ideas sobre nuevos productos. La detección de sus necesidades, a través del examen de su comportamiento, opiniones y exigencias, es el origen de la idea del producto que debe satisfacerlas.

Los avances que la ciencia y la tecnología van consiguiendo, aun cuando no se relacionen por el momento directamente con el producto, son fuente primordial de ideas. La empresa puede disponer de laboratorios propios o departamento interno de investigación, pero éstos difícilmente se dedicarán a la investigación de base, y por otra parte el adelanto capaz de ser adoptado a la tecnología y necesidades de la empresa puede producirse en cualquier campo del saber científico.



Por ello las revistas técnicas, los contactos científicos y las actividades de investigación de las asociaciones profesionales de los órganos oficiales deben ser objeto de la debida atención.^{8, 14, 15}

En la tabla 4 se muestran las principales fuentes de que se nutre la búsqueda de ideas y detección de necesidades, fase preparatoria al desarrollo de un producto.

Tabla 4. Fuentes de ideas y detección de necesidades para nuevos productos.

Fuentes internas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Personal de la empresa ▪ Dirección general ▪ Personal comercial ▪ Personal de asistencia técnica ▪ Departamentos de investigación
Fuentes externas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumidores ▪ Público en general ▪ Clientes y distribuidores ▪ Competencia ▪ Mercados extranjeros ▪ Investigación científica y tecnológica

Las principales preguntas que se deberán contestar para la identificación de necesidades con base en la observación y respuestas de las diferentes fuentes son:

- ¿Qué desean o qué necesitan los consumidores?
- ¿Qué le parece mal en un producto?
- ¿Qué le parece bien o qué le parece mal de un determinado producto?
- ¿Cuáles son los problemas o las fallas del producto?
- ¿Qué mejoras requiere un producto existente?
- ¿Qué hace bien o qué hace mal nuestro competidor?
- ¿Cuál es la tendencia?
- ¿Cuál es la moda?
- ¿Qué nuevas disposiciones regulatorias y/o gubernamentales hay que afecten al sector farmacéutico?
- ¿Cuáles son las noticias y sucesos de impacto?⁸



C. Selección del blanco terapéutico

Es aquí en donde la empresa debe decidir la ruta a seguir para el desarrollo, es decir, si esta interesada en el descubrimiento de nuevas entidades químicas que sean totalmente patentables y con las cuales mantenga el potencial de nuevos adelantos terapéuticos, o bien, si desea enfocarse a la modificación de productos ya existentes en el mercado.

En esta fase se seleccionan las ideas y compuestos que tienen, o parecen tener, mayores posibilidades de aprovechamiento para la empresa y que encajen con su idiosincrasia o con sus planes de acción consecuentes a los objetivos que se haya fijado y a los recursos que es capaz de movilizar para atenderlos.²¹ Esta selección se realiza en base a:

1. **Compatibilidad técnica y comercial:** Un procedimiento de selección puede ser exigir la compatibilidad técnica y comercial del medicamento con aquellos que ya se tienen en catálogo o al menos con aquellos que constituyan el volumen fundamental de negocio, por entender que la probabilidad de éxito disminuye de manera directamente proporcional a la distancia que separa las capacidades tecnológicas y comerciales necesarias para el desarrollo de una idea, de aquellas que constituyen patrimonio de la empresa y que por tanto conoce, domina y emplea asiduamente. Por ejemplo, una compañía especializada en cardiovasculares puede enfocarse a seleccionar ideas basadas en medicamentos para la hipertensión o para controlar los niveles de colesterol ya que éstos pueden ser producidos con sus propios medios y manejados a través de los mismos canales de distribución que su gama de productos actual.
2. **Área terapéutica:** Otro medio puede ser establecer previamente un área terapéutica determinada por la que forzosamente deba expansionarse la empresa, rechazando como consecuencia todo blanco que no corresponda a dicho nicho.
3. **Rentabilidad:** Un tercer sistema puede consistir en confrontar la compatibilidad del compuesto en examen con los objetivos generales de la empresa y con los recursos de que dispone. Si nos situamos en unas circunstancias de abundancia de ideas, podemos establecer automáticamente rechazadas aquellas que se muestren incompatibles con cualquiera de los objetivos de la empresa o bien precisen recursos-en cualquiera de sus modalidades- superiores a los que la empresa dispone o es capaz de conseguir a costo conveniente.



En este caso, es posible considerar campos científicos en los cuales la empresa puede adquirir competencia. Es decir, si un proyecto llegara a considerarse de suficiente calidad, cosa muy difícil de valorar en estos estudios iniciales, pero chocara flagrantemente con los objetivos de la empresa, resulta aconsejable la constitución de una sociedad que la desarrollara. Por ejemplo, si una empresa cuya fuerza está en fármacos cardiovasculares llega, en su investigación, a obtener un compuesto útil para la piel u ojos, no necesariamente tendrá que abandonar el proyecto, sino que la compañía puede desarrollar el compuesto hasta un punto razonable y entonces autorizarlo a otra corporación o alternativamente desarrollarlo conjuntamente con ella.

- 4. Dominio de la empresa en el mercado:** Otro sistema es el de establecer una combinación de condiciones mínimas para que la idea sea tomada en consideración, estas condiciones pueden referirse a la rentabilidad esperada, volumen de ventas, gastos necesarios, etc.

Para cualquiera de los procedimientos citados será de valiosa ayuda que la idea se exponga claramente y de manera escrita en formatos normalizados que faciliten una razonada defensa de la misma por el mismo que la propone, fundamentada en la relación que la idea mantiene con las premisas que el sistema establezca, que naturalmente deberán responder a los objetivos generales de la empresa y a los recursos técnicos, financieros y humanos de que dispone o cree poder conseguir.¹⁵

Un resumen de algunos de los factores a considerar para la definición de un área terapéutica de investigación incluye:

a. Medios y/o facilidades disponibles para la fabricación del producto.

- En relación a capacidad técnica
- En relación a materias primas
- En relación a instalaciones

b. Capacidad de investigación de la empresa.

c. Fuerzas y debilidades de la organización en el mercado.



-
- d. Dominio de la empresa en el mercado y una buena reputación en alguna área en particular.
- Relativa a canales de distribución
 - Relativa a segmentación de mercados.
 - Relativa al campo de aplicación del producto.
- e. Una posición con una patente muy poderosa en un producto o un proceso estimularía a desarrollar otros productos para obtener un efecto benéfico. Esta es una de las razones por las que un fármaco, que se introduce al mercado con tanto éxito, tiende a aparecer en muchas presentaciones.
- f. El producto es realmente una contribución a la terapéutica.
- g. Rentabilidad
- Coste estimado
 - Precio probable
 - Coste recursos financieros necesarios



D. Investigación preclínica

Esta fase esta predeterminada normalmente por las etapas antes mencionadas, en las cuales se evalúan aspectos del mercado, necesidades terapéuticas y capacidades internas de la compañía con el objetivo de establecer las áreas de interés primario para investigar. A partir de esta evaluación, se debe decidir finalmente la táctica a seguir, determina los presupuestos y consigue los recursos necesarios para comenzar a buscar -sobre bases preestablecidas-nuevas moléculas que puedan tener actividad terapéutica seleccionada.⁸

1. Síntesis de los fármacos candidatos

El proceso involucra la síntesis de centenares o miles de moléculas blanco antes de que una sea seleccionada para ser administrada en humanos como un medicamento. Para sintetizar esas moléculas se emplean diferentes metodologías:

- a. **El método empírico:** que consiste en pruebas de tamizado o cribado a partir de modelos de farmacología experimental.
- b. **La modificación química:** también conocida como manipulación molecular, con la que se buscan análogos más eficaces o más seguros de fármacos con perfil terapéutico conocido.
- c. **El método racional:** Parte de una hipótesis biológica.
- d. **La serendipia:** Es decir, hallar un compuesto de forma fortuita.

En la actualidad el diseño molecular asistido por ordenador y la química combinatoria son herramientas que se utilizan para aumentar el rendimiento y la productividad en la síntesis de nuevas moléculas.

Una vez identificada y validada el área terapéutica y descubierto un compuesto con potencial terapéutico, es decir, una sustancia prometedora, se realizan una serie de ensayos farmacológicos *in vivo* e *in vitro*. Durante estos ensayos, la incorporación de la robótica y el cribado de alto rendimiento permiten la agilización y precisión de los resultados para continuar con una serie de fases que pueden o no confirmar el perfil preliminar establecido.



2. Actividades del desarrollo preclínico

Cuando un principio activo significativo ingresa a la etapa preclínica, el objetivo inicial más importante es la completa evaluación de su seguridad. La transición en el desarrollo de un nuevo agente terapéutico depende de la entrada colectiva y resultados positivos de varios estudios farmacológicos, farmacocinéticos (ADME), toxicológicos y de formulación. Alrededor de estos estudios gira la decisión acerca de si un compuesto tiene las propiedades esenciales para ser un candidato a desarrollar, y por lo menos algunas de las características impuestas por el equipo multidisciplinario de desarrollo el cual coordina estos estudios. En la tabla 5 se muestra un resumen de las actividades involucradas en el desarrollo preclínico; algunas de estas actividades es necesario continuarlas a lo largo de la evaluación clínica.²¹

Tabla 5. Actividades del desarrollo preclínico

Desarrollo Químico	Toxicología
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Síntesis a gran escala ▪ Ruta de investigación ▪ Proceso de validación 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aguda ▪ Subaguda ▪ Reproductiva ▪ Teratológica ▪ Carcinogénica ▪ Crónica
Farmacocinética/metabolismo	Desarrollo Farmacéutico
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>In vitro</i> ▪ <i>In vivo</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Solubilidad ▪ Estabilidad ▪ Metodología analítica ▪ Preformulación
Farmacológica	



a. Desarrollo químico:

En esta fase, el área química debe asegurar la provisión de cantidades suficientes del material de prueba, ya que, hasta este momento, la síntesis química ha sido conducida solamente en cantidades en gramos o inclusive en miligramos. Por lo tanto, la provisión de grandes cantidades de material y el desarrollo de un proceso robusto requiere la investigación de rutas sintéticas alternas.

El área química debe describir detalladamente la ruta seguida para la síntesis original, a través de un proceso exhaustivo de verificaciones y controles, cuyo inicio es el establecimiento de especificaciones tales como apariencia, punto de fusión, pureza, etc. para todos y cada uno de los compuestos iniciales, tanto de los productos intermedios como del compuesto deseado, evaluando con detalle los rendimientos obtenidos en cada etapa.

La ruta seguida para la síntesis a escala, en muchas ocasiones, necesitará ser modificada substancialmente o incluso abandonada a favor de un proceso más práctico para la obtención del compuesto a gran escala, con el fin de proporcionar mayores facilidades para su producción. Hay numerosos aspectos de la reacción química los cuales no permiten la extrapolación a gran escala. Estos incluyen cambios en el área de superficie, volumen de radio que influye en la transferencia de calor, los cambios resultantes en el gradiente de temperatura, diferencias mecánicas en la agitación y diferencias de tiempo en la manipulación de grandes versus pequeñas cantidades.

Cualquiera que sea el proceso adoptado para la obtención a gran escala, requiere de soporte analítico para monitorear la pureza del producto, el progreso de la reacción y para proporcionar datos del perfil de las impurezas (identidad de impurezas) previo a usarse en estudios toxicológicos y clínicos. El proceso que sea utilizado debe ser validado y documentado de acuerdo con los requisitos establecidos por la organización regulatoria que aplique. Este último también involucra la consideración del impacto ambiental asociado con la producción a gran escala de la sustancia activa.^{4,22,23,24}



b. Toxicología

Los estudios de toxicidad constituyen hoy día una parte muy importante dentro del desarrollo de un nuevo fármaco y se extienden prácticamente a lo largo de todo el mismo. El objetivo de los mismos es "evaluar el riesgo o peligro potencial que un agente químico puede ocasionar sobre la salud humana cuando es objeto de exposiciones agudas o crónicas".

A continuación se indican las características más importantes de los estudios de toxicología que se realizan durante la etapa preclínica.

1. **Toxicidad aguda:** Habitualmente se utilizan por lo menos 3 especies de animales (una de las cuales no es un roedor) y la toxicidad aguda se determina por más de una vía de administración. En los últimos años se ha reducido el número de animales utilizados para determinar la letalidad, lo que también ha disminuido la precisión. Se ha reconocido que esta precisión no es necesaria para la evaluación global de la toxicidad en la especie humana, ya que la DL_{50} o DL_{90} tiene poco valor predictivo si no va acompañada de estudios a largo plazo que valoren otras manifestaciones de la toxicidad que no sean la muerte.
2. **Toxicidad subcrónica:** Los estudios de toxicidad subcrónica se llevan a cabo por lo menos en 2 especies y suelen consistir en la administración diaria del fármaco durante 90 días. En cada especie se estudian por lo menos 3 dosis distintas, desde las dosis supuestamente terapéuticas hasta dosis lo bastante elevadas para producir toxicidad. Idealmente, el fármaco se administra por la vía empleada en los ensayos en humanos. Durante todo el período de observación se realizan exploraciones físicas y análisis de laboratorio. Al finalizar el estudio se sacrifican los animales y se llevan a cabo autopsias para determinar la toxicidad en los órganos diana.



3. Estudios de toxicidad crónica: Los estudios de toxicidad crónica se realizan por lo menos en 2 especies (una de las cuales no es un roedor) y suelen durar toda la vida del animal (hasta 2 años en el caso de un roedor y más tiempo en los que no son roedores), pero su duración depende de la que se prevea para el tratamiento en el hombre. También se prueban 3 dosis, desde una dosis baja –o no tóxica– hasta dosis superiores a las terapéuticas, suficientemente elevadas para producir una respuesta tóxica tras la administración crónica. En este caso también se llevan a cabo análisis de laboratorio y observaciones con intervalos regulares durante todo el tiempo que dura la administración del fármaco. Periódicamente se sacrifican algunos animales para realizar estudios histológicos y macroscópicos postmortem. Los resultados de estos análisis determinan la toxicidad orgánica crónica y si el fármaco es potencialmente carcinógeno.

Además, se llevan a cabo amplios experimentos de reproducción en ratas y conejos para determinar cualquier alteración en el ciclo reproductor o los efectos teratogénicos en el feto. Estos estudios más especializados y los de toxicidad crónica se pueden realizar simultáneamente con los estudios iniciales en la especie humana, en particular cuando el fármaco se va a utilizar durante períodos cortos.²⁴

5. Estudios de carcinogenicidad: Tienen por objeto determinar si la exposición prolongada a la sustancia tiene un efecto promotor de tumores por afectar factores de crecimiento o activar oncogenes. Las entidades regulatorias exigen que estos estudios se realicen en dos especies animales, generalmente ratas y ratones con una duración que oscila entre 18 meses y 24 meses. Como en estos estudios, la cinética de la absorción del producto es menos importante, éste se suele dar mezclado en la dieta.



6. Toxicidad reproductiva: Estos estudios son divididos en tres segmentos del ciclo reproductivo:

Segmento I o Estudios de Fertilidad: Se suelen realizar en la rata y el tratamiento con el producto se extiende desde los 60 días antes del apareamiento en el macho y los 15 días antes del apareamiento en la hembra.

En los estudios de teratogenia (segmento II) la administración de la sustancia tiene lugar desde los días 8 a 21 del embarazo, es decir desde el momento de la implantación del óvulo hasta el parto. Usualmente, se llevan a cabo estos estudios en ratas y conejos.

Finalmente, los estudios de toxicidad peri- y post-natal tienen por objeto determinar posibles efectos sobre el desarrollo de los embriones, el parto y la lactancia (segmento III). En algunos casos determinados, los estudios de toxicidad peri- y post-natal se extienden a varias generaciones, es decir, las hembras procedentes de un primer estudio, una vez en edad de procrear son tratadas desde el día 8 de la gestación hasta el destete, observándose los efectos posibles sobre la generación.

7. Mutagénesis: Existe un gran número de estudios desarrollados para determinar el potencial mutagénico de una sustancia. Sin embargo, las Administraciones exigen un "panel mutagénico" consistente en tres ensayos "in Vitro" y un ensayo "in vivo".

En los ensayos "*in vitro*" se utilizan células bacterianas (*Salmonella typhimorium*) o de mamífero que se incuban con concentraciones crecientes del producto a ensayar en presencia o ausencia de la llamada fracción S-9 (esta fracción consiste en una suspensión de microsomas hepáticos de rata que se añade para favorecer la posibilidad de que un producto, que no sea en principio mutagénico, experimente una metabolización a un producto que sí lo sea). En los ensayos "in vivo" se observan posibles defectos durante la hematopoyesis en el ratón.

Algunos estudios muy especiales (para el caso de productos hormonales y similares) se han desarrollado para determinar efectos específicos sobre la gametogénesis, preimplantación e implantación.



Todos los datos relativos a estos estudios (bitácoras de laboratorio, diskettes de ordenador, registros de aparatos, etc.) así como las muestras de tejidos en formol y las preparaciones microscópicas, deben conservarse un mínimo de 10 años.

Adicionalmente, según el tipo de fármaco, pueden ser necesarias algunas pruebas adicionales como son:

- Toxicidad por inhalación: por ejemplo para un fármaco a administrar vía aerosol.
- Irritación ocular y dermatológica
- Irritación intravenosa, intraarterial o perivenosa
- Fototoxicidad, etc.

Las vacunas, los productos derivados de biotecnología, los fármacos anticancerosos, los productos para la terapia génica, etc., requieren estudios toxicológicos independientes, especialmente diseñados para ellos.^{22,23,24}

c. Desarrollo farmacéutico

Antes de iniciar los estudios de toxicidad, el toxicólogo debe tener un amplio conocimiento de las propiedades fisicoquímicas del compuesto.

1. **Solubilidad:** Muchos compuestos son tan insolubles que no pueden alcanzarse concentraciones tóxicas si se administran i.v, ip., s.c., o en suspensión acuosa. En estos casos hay que preparar emulsiones o disoluciones en agentes orgánicos inertes que pueden limitar su administración a la vía oral o intraperitoneal.

Una limitada solubilidad del fármaco puede obligar a considerar emulsiones o soluciones en aceites vegetales para conseguir administrar dosis capaces de mostrar efectos tóxicos. Sin embargo, el empleo de estos solventes crea diversos problemas como son:



- Una mayor absorción del agente en el tracto digestivo, con una mayor toxicidad sobre los órganos diana.
 - Una retención del agente en el vehículo que permanece en el tracto digestivo.
 - La farmacocinética de un agente poco soluble puede cambiar de forma dramática según el disolvente utilizado (polisorbatos, aceites vegetales, alcohol, etc.).
 - Puede haber interacciones metabólicas entre el vehículo y la sustancia.
 - La absorción transdérmica de algunos fármacos (y por tanto su toxicidad o efectos adversos) depende en gran medida de la formulación empleada y del uso o no de sustancias que favorecen la absorción transcutánea.
2. **Preformulación:** La preformulación comienza cuando una nueva molécula que ha sido sintetizada muestra características farmacológicas satisfactorias en estudios en animales y puede garantizar el éxito de su evaluación en el hombre.

Antes de comenzar los estudios de preformulación, el farmacéutico debe reunirse con los investigadores involucrados en el desarrollo de fármaco para obtener información de las propiedades conocidas del compuesto y del programa propuesto para el desarrollo.

El objetivo de estos estudios es la cuantificación de las propiedades físicas, y químicas las cuales pueden ayudar a desarrollar una formulación estable, segura y efectiva con máxima biodisponibilidad. En la tabla 6, se enlistan algunas de las propiedades que se investigan durante los estudios de preformulación, estos temas varían de acuerdo al tipo de formulación y al fármaco candidato que se esté desarrollando.^{22,23}



Tabla 6. *Propiedades del fármaco que se investigan durante los estudios de preformulación*

Etapas	Propiedades
Caracterización	Cristalinidad y polimorfismo Higroscopicidad Caracterización de partícula fina Densidad Propiedades de flujo
Análisis de solubilidad	Constante de ionización (pKa) Perfil de solubilidad de pH Efecto del ion común Coeficiente de partición Disolución
Análisis de estabilidad	Estabilidad en solución (pH de máxima estabilidad) Estabilidad en estado sólido (compatibilidad fármaco excipiente)

3. **Estabilidad:** La evaluación de la estabilidad física y química de un nuevo fármaco es una función importante del grupo de preformulación. El trabajo inicial debe tener por finalidad identificar aquellos factores que puedan conducir a una alteración del fármaco en estudio. El farmacéutico puede anticipar el tipo de posible degradación al cual estará sujeto un compuesto mediante el análisis de su estructura química. Con este conocimiento preeliminar es posible planificar estudios más eficaces para identificar los problemas en fase temprana. Puede recurrirse a diversas técnicas, tales como la cromatografía en capa fina y el análisis térmico, para obtener datos que permitan evaluar la estabilidad preeliminar.

Es sumamente importante determinar la estabilidad de la sustancia química a granel con la mayor rapidez posible. No se pueden preparar formas farmacéuticas estables con una sustancia química que no era estable en su estado puro. Las muestras de la sustancia química generalmente son expuestas a distintas condiciones de luz, calor y humedad en presencia y ausencia de oxígeno. La sustancia química se coloca en frascos sellados con humedad y sin ella y se le almacena a temperaturas elevadas diversas que pueden variar en cierto grado entre distintos laboratorios.



4. **Metodología analítica:** Deben conocerse métodos analíticos específicos y sensibles del producto y de sus productos metabólicos en fluidos y tejidos orgánicos.

d. Farmacocinética y biotransformación

La farmacocinética se define como el estudio cuali y cuantitativo de la absorción distribución, metabolismo y eliminación de un agente en un organismo intacto. Esta información es útil para:

- Predecir el inicio del efecto después de la absorción del fármaco
- Predecir la persistencia de dicho efecto
- Conocer el destino de fármaco y/o de sus metabolitos en los diferentes Órganos
- Conocer cómo se transforma el fármaco en el organismo
- Determinar las vías de eliminación (renal, pulmonar, intestinal)

Antes de iniciar un estudio de toxicidad, es conveniente realizar algún estudio de farmacocinética en un pequeño número de animales con dosis bajas y moderadas para determinar:

- Si la vía de administración es aceptable (por intubación, con la dieta, por inyección, aplicación sobre la piel, etc). Si el fármaco no se absorbe por vía oral, es inútil hacer estudios de toxicidad por esta vía.
- El rango de dosis y qué concentraciones van a producir
- La frecuencia de las dosis

La biotransformación es el mecanismo por el cual el organismo transforma las sustancias ingeridas para su eliminación. Esta biotransformación tiene por objeto degradar la molécula para originar productos más pequeños y añadir restos que favorezcan su solubilidad y por lo tanto su eliminación.



Aunque inicialmente no es necesario conocer el escenario completo de la biotransformación para decidir un estudio de toxicidad, si es conveniente tener una idea general de cual será, en particular para decidir cual puede ser el órgano implicado en la misma y qué enzimas pueden estar implicados. Según la naturaleza de éstos, puede producir una toxicidad "local" (por ejemplo hepatotoxicidad) que puede aparecer solo a largo plazo y también un aumento de la actividad enzimática (inducción enzimática), generalmente en el citocromo P-450 microsomal hepático, que puede reducir los niveles plasmáticos y por tanto la toxicidad, o una saturación enzimática, que por el contrario, aumente la toxicidad a partir de una ciertas dosis.²³

e. Farmacología

Las siguientes pruebas mostradas en la tabla 7, son requeridas para proveer el perfil farmacológico general y seguro de un nuevo agente terapéutico en la mayoría de los sistemas del cuerpo.^{22,23}

Tabla 7. Lista de pruebas farmacológicas en estudios preclínicos

Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efectos anestésicos generales ▪ Acción analgésica ▪ Acción anticonvulsivante ▪ Temperatura normal del cuerpo
Sistema nervioso autónomo y músculo liso
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contracciones espontáneas en órganos aislados de cobayos ▪ Efectos en contracciones para acetilcolina, histamina y cloruro de bario.
Otras
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Función renal ▪ Sistema digestivo ▪ Sistema cardiovascular y respiratorio ▪ Otras pruebas farmacológicas apropiadas.



E. Selección del fármaco

Hasta este momento se habrán eliminado un número significativo de compuestos pero sólo aquellos que en el rango probado hayan demostrado ser efectivos terapéuticamente, no tener efectos tóxicos y tener poca influencia sobre los procesos corporales normales, serán sujetos al equipo multidisciplinario de desarrollo para poder decidir sobre las sustancias más prometedoras que se utilizarán para su evaluación definitiva.

Este es un paso crítico en la vida de una nueva molécula, pues sólo algunas, de cientos que son sintetizadas, será investigada en humanos.⁴

La decisión acerca de qué sustancias continuarán siendo estudiadas, por tanto, debe ser tomada con base en consideraciones químicas, biológicas, farmacéuticas, médicas, mercadológicas, financieras y regulatorias así como de concordancia con las políticas y objetivos de la empresa. La lista de factores a considerar para la selección de la molécula que seguirá en desarrollo mostrada en la tabla 8, permite de una manera sencilla dar una estructura formal y estandarizada al proceso de decisión.²³



Tabla 8. Factores a considerar para la selección del fármaco que seguirá en desarrollo

AREA QUÍMICA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Impacto en la profesión médica ▪ Modo, frecuencia y duración de dosis
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Viabilidad de la síntesis química ▪ Patentabilidad ▪ Costo de la síntesis 	AREA MERCADOLÓGICA
AREA BIOLÓGICA	<p>Aspectos generales</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Estrategia de ataque en el programa global (por ejemplo; sinergismo, competencia, canibalismo, etc) ▪ Representación y nivel de competencia de la compañía en la indicación terapéutica.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Farmacología; mecanismo de acción de la (s) sustancia (s) ▪ Perfil de toxicidad ▪ Biodisponibilidad ▪ Duración de acción 	<p>Demanda y competencia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Volumen de mercado, crecimiento de mercado, y ventas esperadas. ▪ Número de nuevos productos en desarrollo ▪ Competidores (importancia y representación en la indicación terapéutica) ▪ Nivel de precio ▪ Ventajas y desventajas terapéuticas ▪ Proyecciones económicas, políticas y sociales ▪ Ciclo de vida del producto
AREA FARMACÉUTICA	ÁREA REGULATORIA
<p>Formulación</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Propiedades físicas y químicas ▪ Posibles formas de dosificación y razones de aplicación de esta selección ▪ Proceso de fabricación ▪ Condiciones de almacenaje ▪ Perfil de disolución ▪ Tiempo estimado de desarrollo ▪ Capacidad disponible de recursos y talento <p>Producción</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inversión requerida para el desarrollo ▪ Capacidad de producción ▪ Problemas ambientales ▪ Costos esperados 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Requerimientos de registro ▪ Tiempo Estimado de aprobación y registro ▪ Patentabilidad o exclusividad del descubrimiento
AREA MÉDICA	AREA FINANCIERA
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pruebas clínicas requeridas ▪ Indicaciones y enfermedades que serán tratadas ▪ Rango de dosis por indicación (comparado con productos de la competencia). ▪ Nivel que cubrirá las necesidades terapéuticas 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Flujo de capital ▪ Retorno de inversión ▪ Precio neto del producto ▪ Concordancia con misión, estrategia y políticas de la empresa ▪ Fuentes posibles de financiamiento



F. Transición de estudios preclínicos a clínicos

Esta etapa pertenece aún a los estudios de farmacología clínica y abarca el tiempo que toma la autoridad gubernamental correspondiente en dar la aprobación para realizar estudios en humanos, pues en ella se realizan diversas actividades que tendrán por objeto proveer los recursos y la estructura necesaria para realizar la investigación posterior. (4)

1. Proceso de aprobación del nuevo fármaco

Basándose en los resultados derivados de los estudios preclínicos, una compañía puede tomar la decisión acerca de proceder con los primeros estudios clínicos en humanos. Si la decisión es continuar con el desarrollo, entonces deben recopilarse los resultados obtenidos durante la fase preclínica en informes convenientes para someterlos a las autoridades regulatorias pertinentes.

Por lo general, la información y los datos que deben recopilarse abarcan tres amplias áreas:

- **Farmacología animal y estudios de toxicología:** informes preclínicos que permitan evaluar si el producto es relativamente seguro para iniciar los estudios en seres humanos.
- **Datos de fabricación:** datos sobre la composición, fabricación, estabilidad y controles que se emplean en la elaboración del fármaco. Esta información se evalúa para asegurar que la empresa tiene capacidad de producir y suministrar adecuadamente cantidades uniformes del fármaco.
- **Protocolos clínicos e información sobre los investigadores:** protocolos detallados de los estudios clínicos propuestos para determinar si existe la posibilidad de someter a riesgos innecesarios a los seres humanos que participen en las pruebas de la fase inicial. Además, información sobre la idoneidad de los investigadores clínicos profesionales (por lo general, médicos) que supervisan la administración del compuesto experimental, para asegurar que su capacitación este de acuerdo con las obligaciones asumidas para el estudio clínico.^{25,26}

A continuación se explica brevemente el proceso de aprobación de un fármaco por la FDA, debido a que las compañías farmacéuticas, deben adherirse estrictamente a estos estándares en donde quiera que las pruebas preclínicas y clínicas sean llevadas a cabo, si quieren comercializar los medicamentos en cuestión en los Estados Unidos o Europa.



Después de haber completado las pruebas preclínicas, la compañía solicita la apertura de un expediente IND (Investigational New Drug Application) ante la Food and Drug Administration (FDA) -agencia federal a la que compete la regulación de medicamentos en Estados Unidos- para iniciar las pruebas en humanos. El IND muestra los resultados de experimentos previos; cómo, dónde y por quién serán conducidos los nuevos estudios; la estructura química del compuesto; cuál es su mecanismo de acción en el organismo; los efectos tóxicos encontrados en los estudios en animales; y como se elabora el compuesto. Su objetivo principal es detallar los datos que sustentan la documentación para demostrar que es razonable aplicar el fármaco en ciertos estudios en seres humanos.²⁷

Antes de notificar la aprobación para el uso del fármaco en humanos, las IND'S deben ser sometidas a un proceso de evaluación por diferentes especialistas.

- a. **Evaluación médica:** Se deben realizar revisiones médicas y clínicas a las IND. Los médicos deben evaluar las partes clínicas de las solicitudes, por ejemplo, lo referente a la seguridad de los protocolos clínicos de una IND o los resultados de estos estudios preclínicos. En esta etapa el revisor médico debe evaluar el protocolo del estudio clínico para determinar:
 - Si los participantes estarán a salvo de riesgos innecesarios
 - Si el plan de estudio va a proporcionar datos pertinentes a la seguridad y al valor terapéutico del fármaco.
- b. **Evaluación química:** Se evaluarán los temas referentes a la identidad del fármaco, control de fabricación y análisis, así como procedimientos de fabricación y procesamiento del fármaco para asegurar que el compuesto sea adecuadamente reproducible y estable. Si el fármaco no es estable o reproducible, la validez de cualquier estudio clínico se debilita, porque no se sabría lo que realmente se ha empleado en los pacientes, y lo más importante, puede plantear riesgos significativos a los participantes.



Al comienzo de la parte correspondiente a química y fabricación, el solicitante debe declarar si a su criterio la química del fármaco o del medicamento, o la fabricación del fármaco o del medicamento, presentan o no algún indicio de riesgo para los seres humanos. Es este caso, se deben discutir estos indicios, y proponer medidas para verificar los riesgos.

Los solicitantes deben describir además de todas las diferencias químicas y de manufactura entre el fármaco propuesto para uso clínico y el compuesto empleado en las pruebas de toxicidad animal que sirvan de base a su conclusión de que el fármaco es seguro para seguir adelante con el estudio clínico propuesto. Habrá que analizar el modo en que estas diferencias puedan afectar el perfil de seguridad del fármaco propuesto. Habrá que analizar el modo en que estas diferencias puedan afectar el perfil de seguridad del fármaco. Si no hay diferencias entre ambos productos se dejará constancia de ello.

c. Evaluación farmacológica y toxicológica: Se deben evaluar los resultados de los ensayos realizados en animales, y se debe de relacionar con los posibles efectos que puede producir el fármaco en los seres humanos. Esta parte de la solicitud debe contener los siguientes datos, si se les conoce:

- Descripción de los efectos farmacológicos y de los mecanismos de acción del fármaco en animales.
- Información sobre la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco.

Las reglamentaciones no señalan en mayor detalle la presentación de estos datos, a diferencia de las descripciones más detalladas para la presentación de los datos toxicológicos. Por lo general basta un resumen, sin informes individuales de animales ni de resultados de estudios.

Los estudios que se necesitan dependen de la naturaleza del fármaco y de la fase de la investigación en seres humanos.



- d. **Continuidad del estudio:** Después de examinar la solicitud inicial IND, se tienen 30 días para decidir si corresponde imponer una restricción clínica (es decir, si constituye un riesgo inaceptable, o si no se poseen los datos necesarios para hacer una restricción).

Si se encuentran otras deficiencias en una IND, que a criterio del departamento no son de gravedad suficiente como para justificar el retraso de los estudios clínicos, el departamento debe informar al solicitante que debe continuar con los estudios clínicos planificados, pero que se necesita información adicional para completar o corregir la presentación de la solicitud, o que existen temas que deben discutirse antes de presentar la solicitud de comercialización.

Cuando expira el plazo inicial de 30 días para la evaluación de la IND pueden iniciarse los estudios clínicos, a menos que se haya interpuesto una restricción clínica. Después del plazo de evaluación de 30 días para una IND, se pueden iniciar inmediatamente los estudios clínicos con la presentación del protocolo clínico referente a la IND (es decir, no existe un periodo de espera de 30 días para los estudios clínicos posteriores después de la presentación del primer protocolo de estudios clínicos). Si se notificara al solicitante la existencia de deficiencias que no justifican una restricción clínica, el solicitante se encargará de resolver esas deficiencias mientras continúa el estudio.

- e. **El caso de moléculas ya comercializadas:** Cuando un compuesto ya ha sido estudiado o comercializado, el solicitante puede tener varias opciones para cumplir con los datos indicativos de que el fármaco es razonablemente seguro para su uso en los estudios clínicos:

- Recopilar los datos existentes que no son de carácter clínico y que provienen de estudios *in vitro* o en animales
- Recopilar datos de pruebas clínicas previas o de la comercialización del fármaco en los Estados Unidos de Norteamérica u otros países cuya población sea similar a la de este país.
- Realizar nuevos estudios preclínicos con el compuesto, para buscar las evidencias necesarias que respalden la seguridad de la administración del compuesto en seres humanos.^{26,28}



2. Desarrollo farmacéutico

El desarrollo farmacéutico es el término que se utiliza para describir a la investigación que se realiza con la finalidad de obtener una mejor formulación del medicamento, generalmente para poder aumentar su biodisponibilidad, estabilidad, mejorar su apariencia, etc.

En general, los estudios de desarrollo que se realizan durante el desarrollo de un medicamento comprenden dos etapas: los estudios de preformulación y formulación.

- a. Estudios de preformulación:** La preformulación puede describirse como una fase del proceso de investigación y desarrollo en la que el científico responsable caracteriza las propiedades físicas, químicas y mecánicas de un nuevo fármaco con el fin de desarrollar formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces.

Dado que la probabilidad de que un nuevo fármaco que ingresa a la fase I llegue hasta la solicitud del permiso para su comercialización es menor de 1 en 10, la formulación de fase I no necesita tener los atributos de la forma farmacéutica a comercializar. En la industria farmacéutica actual es imperativo que el fármaco sea evaluado en ensayos clínicos en humanos con la mayor rapidez posible con el fin de establecer si el candidato es un fármaco potencialmente comercializable. En caso afirmativo puede desarrollarse una forma farmacéutica para comercializar después de las pruebas de fase I.

Los estudios típicos de preformulación consisten en un perfil de estabilidad en relación al pH, evaluación de polimorfismos, partición, disolución, tamaño y forma de los cristales, y compatibilidad con los excipientes a utilizar en la formulación de la fase I.

En el proceso de preformulación es importante trabajar en contacto con los químicos analíticos que colaboran con los químicos encargados de la síntesis del fármaco. Los esfuerzos conjuntos pueden acelerar el proceso de desarrollo de los métodos analíticos compartiendo información acerca de las impurezas y los productos de degradación. Se utilizan condiciones aceleradas como calor, luz, humedad, etc para promover la degradación de la sustancia estudiada.



Con el fin de identificar y cuantificar el mecanismo de degradación, los productos de degradación deben ser identificados y separados por procedimientos cromatográficos. Esta información es esencial para la formulación a fin de estabilizar la molécula del fármaco en su forma farmacéutica adecuada.

A medida que progresan los estudios de preformulación, la información recolectada se analiza, se comunica a los miembros del equipo de desarrollo y se utiliza para formular una o varias formas farmacéuticas.

b. Formulación: Durante esta etapa, los especialistas en desarrollo farmacéutico intentarán diversas formulaciones farmacéuticas y procesos de forma seleccionada, hasta llegar a la fabricación a nivel piloto considerando:

- Selección de componentes en base a las características del fármaco y excipientes.
- Definición del proceso o método de fabricación, secuencia de adición de los componentes y definición de condiciones del proceso.
- Definición de especificaciones como producto en proceso y producto terminado.
- Estabilidad del medicamento en diversos materiales de empaque tomando en cuenta cualquier asunto de compatibilidad como oxígeno, humedad o sensibilidad a la luz y cualquier otra idiosincrasia que pudiera considerarse cuando se diseña el empaque.

3. Planeación del proceso de desarrollo

El proceso de Planificación en el marco de la investigación clínica no es más que una previsión metódica y organizada de los pasos a seguir en un estudio. Es el momento en el que se deben definir respuestas a preguntas tales como: ¿Qué se desea averiguar?, ¿Qué características tendrán los pacientes a estudiar?, ¿Qué variables se medirán y cómo?, ¿Qué recursos serán necesarios?, etc. Las preguntas serán distintas en número y tipo dependiendo de cada trabajo en particular. Los diseños de investigación son variados y cada uno se ajusta al objetivo de la investigación.



Para lograr el éxito de un plan de desarrollo se necesita analizar, planificar, coordinar y en una palabra organizar u ordenar el proyecto. También es necesario su control. El método usado debe permitir a los responsables del proyecto tomar decisiones iniciales y evaluar las consecuencias.

También permitir considerar todas las hipótesis para retener la que mejore el uso de los medios materiales y humanos, para lograr un bajo costo en menos tiempo.^{9,15}

Debe ser además flexible que permita las modificaciones necesarias a través de la realización, si éstas son impuestas por factores externos o derivan de una nueva flexión. También debe servir como límite de reflexión en todos los niveles de la jerarquía y en todas las etapas de realización.

La planificación puede iniciarse de forma detallada en fases tempranas de desarrollo, o bien en cualquiera de las siguientes, y puede tener carácter más o menos exhaustivo en el sentido de que las actividades que se recogen en el plan pueden casi siempre desglosarse en otras que las componen y que el plan puede o no tener en cuenta según el grado de detalle que se pretende alcanzar.

Particularmente adecuadas para la planificación de la creación y lanzamiento de nuevos productos resultan las técnicas del CPA (Critical Path Analysis), PERT- Program Evaluation and Review Technique-, CPM- Critical Path Method-, y RSL-Resource Summary and Leveling.^{4,15}

- a. Actividades del plan de desarrollo:** Las actividades que el plan de desarrollo recoja pueden llegar a ser muy numerosas en razón del detalle con que se quiera planificar la acción, y por otra parte dependerá del tipo de producto que se investiga o lanza, de la organización particular de la empresa que lo crea, de las características del segmento de mercado a que se dirige, etc; por ello las actividades que se relacionan a continuación en la tabla 9 responden únicamente a un ejemplo hipotético y tienen valor simplemente orientativo.²⁵



Tabla 9. Actividades incluidas en un plan de desarrollo por fases para un bloqueador de los canales de calcio en hipertensión y angina.

Actividades del área de investigación Químico-Biológicas
<p>Fase 1</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Estudio de tolerancia de dosis múltiples y dosis única 2. Interacción con alimentos. 3. Estudios de interacción entre medicamentos 4. Estudio farmacocinético 5. Estudio farmacodinámico especial 6. Estudio farmacocinético en ancianos 7. Estudio radiológico ADME 8. Estudio dosis proporcionalidad 9. Estudio de biodisponibilidad de la forma farmacéutica final. <p>Fases 2/3 Hipertensión</p> <ol style="list-style-type: none"> 10. Estudio doble ciego, estudio con placebos controlados y dosis establecidas de un mes de duración en hipertensos moderados 11. Estudio doble ciego, estudio con placebos controlados a dosis establecidas con monitoreos de la presión sanguínea cada 24 horas. 12. Estudio doble ciego, estudio con placebos controlados a dosis establecidas con duración de tres meses. 13. Estudio doble ciego, estudio con placebos controlados después de la administración de un diurético. 14. Estudio doble ciego, estudio de eficacia en ancianos con placebos controlados 15. Estudio doble ciego, estudio de eficacia con placebos controlados en hipertensos de moderados a severos 16. Estudio de eficacia con placebos controlados en hipertensos severos. <p>Fase 2/3 Angina</p> <ol style="list-style-type: none"> 17. Estudio a dosis múltiples a pacientes con angina 18. Estudio doble ciego con placebo controlado 19. Estudio doble ciego con placebos controlados administrando otras terapias para el tratamiento de angina 20. Estudio hemodinámico 21. Estudio de eficacia doble ciego con placebo controlado 22. Estudio de eficacia con placebo controlado y un control activo
Otras actividades que se incluyen un plan de desarrollo
<ol style="list-style-type: none"> 23. Determinación del segmento de mercado a que el producto se destina 24. Estudio comercial de envase y embalaje 25. Estimación de volumen de mercado 26. Verificación de la capacidad de la producción 27. Estimación del volumen de inversión necesaria



Tabla 9. Actividades incluidas en un plan de desarrollo por fases para un bloqueador de los canales de calcio en hipertensión y angina (cont....)

Otras actividades (cont...)
28. Nueva consideración de costos de producción
29. Estimación de costos de promoción y distribución
30. Elaboración del Plan general de Marketing
31. Elaboración del plan de ventas
32. Elaboración del plan publicitario
33. Redacción del plan de promoción
34. Preparación del plan de producción (una vez otorgado el registro del producto)
35. Definición de precios de venta al público
36. Elección de los medios publicitarios
37. Preparación del material de promoción
38. Reclutamiento y selección de nuevos vendedores
39. Formación e integración de nuevos vendedores
40. Distribución por zonas de la nueva fuerza de ventas
41. Cálculo de los costes de distribución
42. Establecimiento de los niveles de stock
43. Adquisición de maquinaria necesaria
44. Establecimiento de programas de suministro de materias primas
45. Programa de producción
46. Pedido de materias primas para los primeros lotes de producción
47. Selección, formación e integración de la mano de obra y medios intermedios
48. Iniciación de la producción
49. Actualización del presupuesto de lanzamiento
50. Revisión del Plan de Marketing
51. Actualización de planes parciales
52. Información del lanzamiento a todos los niveles
53. Consecución del stock inicial de lanzamiento
54. Envío del material de promoción a los clientes
55. Entrega de producto a los distribuidores
56. Lanzamiento del producto.

De cada una de estas actividades, como es sabido en la planificación de cualquier proyecto, es preciso determinar el responsable de su ejecución, el tiempo-expresado en términos optimistas, normales y pesimistas y el coste de realización.

Cada una de las actividades citadas resultará susceptible seguramente de un desarrollo posterior, dando origen a nuevas actividades también con necesidades de control y por tanto de planificación, pero cuya inclusión en el Plan General es tan discutible como la presencia en el mismo de algunas de las reseñadas.¹⁵



Obviamente, un plan de desarrollo conciso no puede crearse sin el conocimiento previo de ciertas características del compuesto de interés (tales como datos generados durante los estudios preclínicos). También es obvio el hecho de que tener la información disponible provocará tener un plan más completo y con el cual será más fácil alcanzar las metas propuestas.

4. Trámite de solicitud de la patente

Una patente es un título o certificado de propiedad industrial que el Estado concede al autor de una invención; este certificado confiere a su titular el derecho al uso y explotación exclusiva de la invención, durante un número años preestablecidos a partir de la presentación de la solicitud, a cambio de la divulgación de la misma.

Las consideraciones de patentes son de gran importancia en la industria farmacéutica. Sin importar el tipo de molécula diseñada, el químico, microbiólogo y otros científicos deben estar siempre alertas al flujo continuo de aplicaciones de patentes para proteger las propiedades intangibles e intelectuales que son el resultado de sus esfuerzos.

Los científicos deben presentar nuevas tecnologías, nuevas moléculas candidatos a fármacos, formas de dosificación, métodos de síntesis, etc, ante el organismo correspondiente (oficinas de propiedad industrial) para determinar si a su invención se le puede otorgar una patente. El personal especializado, examinadores y abogados-los cuales han sido entrenados en todas las ramas de la ciencia- examinan concienzudamente cada solicitud para determinar si cumple con los lineamientos generales de los inventos y por consiguiente determinar técnicamente si se otorga la patente, una tarea que incluye investigaciones bastante profundas y exhaustivas.

El proceso de solicitud de una patente puede llegar a ser complejo y, en la mayoría de los casos, las oficinas de propiedad industrial no pueden ayudar en la preparación de los papeles de solicitud, es por eso recomendable que los solicitantes contraten los servicios de un abogado en la materia. Las solicitudes son asignadas a examinadores y abogados que son expertos en diferentes campos tecnológicos.

El invento para ser aprobado deberá ser nuevo, útil y no ser obvio para aquellos en la especialidad pertinente.



Una vez que la solicitud cumple con el examen y transcurrido un tiempo establecido desde la fecha de presentación reclamada en la solicitud de patente, se procede a la publicación de ésta en algún medio informativo del departamento de propiedad industrial. Si la solicitud reúne los requisitos de patentabilidad establecidos, se notifica al solicitante para que proceda a efectuar el pago de la tarifa por expedición de título que incluye la primera anualidad.

Efectuado el pago, se procede a la elaboración y entrega del título correspondiente el cual otorga el derecho a explotar de forma exhaustiva la patente. Deberán pagarse posteriormente las demás anualidades para la conservación de los derechos de propiedad industrial, en el tiempo y forma que señale la tarifa.

Las patentes se otorgan por un periodo que comienza en la fecha de concesión y su tiempo de vigencia varía dependiendo del país de origen de la invención. Asimismo, para la conservación de los derechos que otorga una patente, el titular deberá cubrir los pagos por anualidades por concepto de aprovechamiento por los servicios que presta la oficina de propiedad industrial.²⁹



G. Estudios clínicos

Una vez que la fase de pruebas preclínicas ha sido completada y la compañía farmacéutica ha demostrado a satisfacción de la agencia reguladora competente, que el medicamento es seguro para ser administrado en humanos, la compañía puede iniciar el proceso de estudios de investigación clínica. El proceso de estudios de investigación clínica, es sujeto a rigurosos controles por las agencias gubernamentales competentes, tanto en los Estados Unidos, como internacionalmente. Ningún estudio clínico puede ser llevado a cabo sin la previa autorización de las autoridades locales. Los estudios de investigación clínica, se llevan a cabo en tres etapas. En muchos casos, después de cada etapa, las autoridades de control regulatorio tienen que dar su autorización para poder pasar a la siguiente etapa. Las tres etapas son fase I, fase II y fase III.^{22,23}

1. Fase I

La fase I es la administración inicial de un fármaco nuevo en seres humanos. Estos estudios se vigilan rigurosamente y pueden realizarse en pacientes, pero por lo general se realizan en voluntarios sanos. Su propósito es determinar los efectos metabólicos y farmacocinéticos del fármaco en seres humanos, los efectos colaterales relacionados con dosis máximas toleradas y si fuera posible obtener las primeras pruebas de eficacia. Durante la fase I se debe conseguir suficiente información de los efectos farmacocinéticos y farmacológicos del fármaco para permitir el planteamiento de estudios bien controlados y científicamente válidos en la fase 2.³⁰

El número total de voluntarios que se utilizan en dichos estudios depende del fármaco. Por lo general se emplean entre veinte y ochenta individuos.

Sin embargo, para enfermedades graves en las que los tratamientos suelen tener importantes efectos adversos (como cáncer o SIDA), no se considera ético someter a individuos sanos a los riesgos inherentes a tratamientos agresivos y tóxicos. Teniendo en cuenta, además, que hay muchos pacientes que han agotado sus opciones terapéuticas, suelen llevarse a cabo los estudios de fase I en pacientes con cáncer o SIDA.

Los participantes de la fase I deben dar su consentimiento por escrito, se hospitalizan y se les vigila minuciosamente. Se les realiza examen físico diario, electrocardiogramas, encefalogramas y pruebas de función hepática renal y hematológicas.²⁶



El área administrativa deberá llevar un control estricto de todas las actividades, de los gastos y del tiempo que se esté utilizando; por otro lado, verificará los recursos que se requieran conforme avancen las etapas del proceso.⁴

2. **Escalamiento:** Comprende las actividades dirigidas a permitir la fabricación de lotes del tamaño adecuado a la comercialización en gran escala del producto. Esta etapa es el paso de lotes a escala piloto a lotes de tamaño real.

Durante esta fase, los farmacéuticos deben de trabajar en el escalamiento del proceso, en el desarrollo de especificaciones y métodos para verificar la calidad del producto y deben preparar los materiales que se requieran para los estudios clínicos en la presentación farmacéutica definitiva.

3. Fase II

En muchos aspectos, la fase I puede considerarse de farmacología humana. Una vez que se ha determinado de la fase I, el margen de dosis tolerada y la naturaleza de los posibles efectos adversos, la fase II comprende ya estudios de auténtica farmacología clínica, orientados a evaluar la eficacia terapéutica del nuevo fármaco en aquella enfermedad para la cual se espera que ejerza un efecto benéfico.³⁰

La característica metodológica esencial de la fase II es que se realiza en un número limitado de pacientes afectados de la enfermedad para la que el fármaco podría ser eficaz, no excediendo habitualmente de 200; se les somete a una estrecha vigilancia y se elaboran protocolos rigurosamente controlados de cada uno de ellos.

Los pacientes seleccionados no deben presentar asociadas alteraciones hematológicas, hepáticas, renales, cardíacas u otras enfermedades graves, ni recibir ninguna otra terapia concomitante que impida calibrar con exactitud la eficacia y seguridad del nuevo fármaco para la indicación establecida.²⁴ La fase II se subdivide en dos periodos:

- a. **Fase II inicial:** En la fase II inicial los estudios se llevan a cabo sobre pacientes seleccionados de forma no controlada y exploratoria. El objetivo es determinar el potencial terapéutico del nuevo fármaco y la dosis óptima en la afección a tratar.



Así pues, se hace necesario utilizar a un número seleccionado de pacientes con la enfermedad en cuestión, probando dosis múltiples y realizando, al mismo tiempo, ajustes individuales de la dosis, para, de esta forma, alcanzar en cada uno de ellos el máximo efecto beneficioso con el mínimo de efectos adversos.

- b. Fase II tardía:** Durante la fase II tardía se pretende confirmar la eficacia terapéutica del agente investigado en una población mayor de pacientes y durante periodos de administración más prolongados, en unas condiciones de estrecha supervisión. Estos estudios deben ser controlados, incluyendo en el grupo control en primer lugar un placebo, para posteriormente confrontar el fármaco con otros medicamentos utilizados con propósitos similares.

Al final de la fase II, la información disponible sobre eficacia terapéutica y tolerancia debe ser cuantitativa y cualitativamente suficiente como para permitir una estimación inicial de la relación beneficio/riesgo y establecer una dosis óptima o sus límites de variación.³⁰

Según el procedimiento general de aprobaciones de nuevos fármacos por la FDA, antes del final de la fase II se llevan a cabo reuniones de la empresa investigadora del nuevo fármaco (solicitante) con la FDA con el objetivo principal de determinar si existen las condiciones de seguridad para iniciar los estudios de la fase III. También en estas reuniones se planifican los protocolos de los estudios de la fase III en seres humanos y se discute e identifica toda la información adicional que se necesite para apoyar la presentación de una solicitud de un nuevo fármaco.

Un mes antes de la reunión del final de la fase II, la empresa que lleva a cabo la investigación debe presentar los antecedentes y protocolos para los estudios de la fase III. Esta información debe incluir datos que apoyen las reclamaciones del fármaco nuevo, datos químicos, datos de animales e información adicional sobre animales que se propongan, los resultados de los estudios de las fases I y II, los métodos estadísticos empleados, los protocolos específicos de los estudios de la fase III, y también una copia del etiquetado propuesto para el fármaco, si estuviera disponible.²⁶



4. Fase III

Los estudios de fase III son estudios más extensos, controlados y no controlados. Se realizan después de que los estudios preliminares de la fase II han indicado la eficacia del fármaco, y están concebidos para adquirir información adicional sobre eficacia y seguridad que se necesita para poder evaluar la relación de beneficio y riesgo del fármaco.

Se realiza con un número elevado de personas, (generalmente varios miles) que presentan determinada enfermedad bajo las condiciones en que se presume se utilizará el producto. Son frecuentemente coordinados por especialistas externos familiarizados con el padecimiento, quienes asimismo podrán interrumpir el estudio en el caso de que los efectos adversos observados los ameriten.

En la elección de pacientes se excluirá específicamente a dos sectores de la población-los menores y los ancianos- quienes serán sujetos a una investigación particular posterior, ya sea inmediatamente antes o después del programa de registro médico. En esta etapa los estudios clínicos requieren ser realizados generalmente con métodos "doble ciego" (en los que ni el médico investigador ni el paciente conocen el tratamiento que se está proporcionando) y deben ser controlados.

Uno de los mayores problemas a los que se enfrenta el investigador clínico durante esta etapa, es demostrar el efecto real del producto contra lo que se conoce como placebo (producto similar en apariencia y propiedades físicas al medicamento, pero que no contiene la sustancia activa). En esta etapa solo es posible determinar el efecto real del producto mediante pruebas de significancia estadística sobre el efecto comparativo ocasionado por el placebo, lo cual, en muchos casos, se vuelve sumamente complicado.^{24,25}



H. Selección del nombre, diseño de etiqueta y envase.

1. **Selección del nombre:** El trabajo preliminar llevado a cabo por el área de mercadotecnia en la etapa inicial del desarrollo y muchas de las actividades que se realizan en las etapas posteriores continúan después de transcurridos los estudios clínicos.

Uno de los trabajos realizados por mercadotecnia en etapas tempranas del desarrollo es la selección de un nombre comercial para el producto en cuestión. Esta tarea tan simple puede volverse sumamente importante para el éxito del nuevo medicamento. Hay varias maneras en que puede seleccionarse un nombre comercial; algunos tienen una relación directa al nombre genérico (por ejemplo: Tetraciclina-Tetracin), otros proporcionan una indicación de la actividad terapéutica del producto (Diuril-un diurético), otros intentan incorporar un mensaje para lograr más ventas (Ultran- El tranquilizante efectivo), etc. Algunos nombres tienen una importancia literaria, otros reflejan la estructura química y algunos otros nombres no están relacionados de ninguna manera al uso terapéutico.

El nombre comercial debe ser uno con pronunciación fácil y obvia, fácil de deletrear y recordar. La selección de un nombre comercial que fácilmente pueda hacerse parte del plan de promoción ayudará en la introducción del producto al mercado. Por razones legales el nombre comercial no puede ser igual a cualquiera que ya se encuentre registrado. Por razones prácticas ningún nombre comercial seleccionado debe ser parecido al de otro medicamento ya registrado.²¹

El personal legal o regulatorio también debe estar involucrado al inicio del proceso para investigar nombres de marca potenciales y evitar problemas con el registro de marcas cuando ya esté avanzado el proceso. Antes de que se decida finalmente el nombre, debe revisarse en conjunto con los nombres de productos que ya están en el mercado, para asegurar que no confundirá a los profesionales de la salud. Esta revisión del nombre del fármaco es particularmente importante, ya que se atribuyen muchos errores en la medicación a la confusión de nombres similares de fármacos, lo cual resulta en errores al prescribir o dispensar.³¹



2. **Diseño de etiqueta:** Este es otro proceso de diseño que requiere de acciones creativas que auxilien a la identificación del producto a partir del nombre y marca asignados. Se trata de seleccionar un grafismo, que puede ser desde la creación de logotipos hasta la creación de tipografía para integrarla al envase, así como de pruebas de comprensión de los textos, la legibilidad, las pruebas de color, etc.³²

La información que debe de contener el etiquetado de los medicamentos, según la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993. Etiquetado de Medicamentos es la siguiente:³³

- Denominación distintiva o marca comercial.
 - Denominación genérica internacional del fármaco.
 - Concentración del fármaco
 - Forma farmacéutica
 - Fórmula
 - Declaración de la fórmula
 - Dosis
 - Vía de administración
 - Datos de conservación y almacenaje
 - Leyendas de advertencia y precautorias.
 - Expresión de la clave del registro sanitario.
 - Fecha de caducidad
 - Datos del fabricante
 - Contenido
 - Precio máximo al público
3. **Diseño del envase o empaque:** El diseño del envase es un aspecto fundamental para crear una imagen grata del medicamento, ya que se debe proteger el producto durante el proceso de distribución del consumidor final, sin que pierda sus características originales en cuanto a forma, color, consistencia, efectividad, etc. Cada compañía farmacéutica debe tener su propio proceso de diseño de empaque. La variación dependerá de la cultura de la compañía, el tamaño, el grupo de trabajo y la tradición.^{31,32}



El proceso de diseño de empaque debe iniciar desde el desarrollo del fármaco. Una vez que se ha determinado la forma farmacéutica, se debe estar consciente de cualquier asunto de compatibilidad como oxígeno, humedad o sensibilidad a la luz y de cualquier otra idiosincrasia que pudiera considerarse cuando se diseña el empaque.

La química de un nuevo producto se define típicamente en el departamento de investigación y debe disponerse de ésta mucho antes del inicio de los estudios de estabilidad. El grupo de investigadores puede hacer algunas evaluaciones rápidas de la compatibilidad del material con el producto. Con el conocimiento de la química del producto, puede perfilarse una especificación primaria como preparación para el estudio de estabilidad. Las especificaciones típicamente deben seguir una de dos estrategias:

- Una estructura del empaque con propiedades de barrera máximas para garantizar que pasará los estudios de estabilidad.
- La búsqueda de diversas variaciones del empaque con características de barrera diferentes con el objetivo de identificar una opción de bajo costo que tenga las suficientes propiedades de barrera para asegurar la estabilidad.

Cualquiera de estos dos escenarios pueden resultar en costos de empaque elevados durante la vida del producto.

Conforme avanza el desarrollo de la estructura del empaque en preparación para el estudio de estabilidad, los departamentos de ventas y manufactura deben involucrarse de tal manera que sus requerimientos puedan integrarse en el diseño desde el principio. Este involucramiento también debe facilitar la decisión de si el acondicionamiento se hará localmente en equipo existente o en una nueva línea o si se maquilará.

Con el estudio de estabilidad en proceso, empieza el trabajo con el empaque secundario como son las cajillas y el empaque terciario o de distribución (por ejemplo cajas de cartón corrugado o empaques para embarque). Las consideraciones para el empaque secundario deben incluir el espacio para la información del paciente, impacto en el anaquel etc.



El empaque secundario recibe típicamente una fuerte influencia de ventas. El diseño gráfico generalmente entra en el dibujo en este punto. Aunque con frecuencia se completa de manera local, no es tan poco común que el diseño gráfico sea contratado por fuera.

Una vez que el fabricante recibe los resultados de las pruebas de estabilidad y ha decidido dónde se acondicionará el producto, puede escribirse la sección de acondicionamiento en la solicitud de aprobación de un nuevo medicamento. El personal de acondicionado debe de trabajar con los miembros de los departamentos de ventas, asuntos regulatorios, investigación y etiquetado para finalizar los componentes y escribir las especificaciones terminadas.

Con los detalles finalizados y la solicitud de aprobación preparada, el producto está listo para moverse a la producción y distribución tan pronto como sea aprobado por la entidad regulatoria correspondiente para su comercialización.³¹

I. Aprobación de medicamentos

Con el resultado de las fases II y III, la compañía puede tomar la decisión de someter ante las autoridades la documentación necesaria para solicitar el permiso de comercialización o Registro Sanitario. Para ello se reunirá la suma total de información acumulada acerca del compuesto, en un dossier o monografía técnica, desde el inicio de su investigación.⁴

En México, la Ley General de Salud, establece los requisitos para obtener el registro sanitario de un medicamento, estos incluyen:

1. La información técnica y científica que demuestre:
 - a. La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos.
 - b. La estabilidad del producto terminado conforme a las Normas correspondientes.
 - c. La eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica que corresponda.



2. La información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida y,
3. Proyecto de etiqueta.

La Secretaría, al otorgar el registro sanitario a los medicamentos o insumos, los identifica asignándoles una clave alfanumérica y las siglas SSA, que el titular del registro expresará en el etiquetado de los productos, conforme lo establezca la Norma correspondiente.

Las solicitudes de registro sanitario de medicamentos alopáticos serán resueltas por la Secretaría, conforme a lo siguiente:

- Cuando se trate de medicamentos que incluyan ingredientes activos y con indicaciones terapéuticas ya registradas en los Estados Unidos Mexicanos, la resolución deberá emitirse en un plazo máximo de cuarenta días.
- Cuando se trate de medicamentos cuyos ingredientes activos no estén registrados en los Estados Unidos Mexicanos, pero se encuentren registrados en y se vendan libremente en su país de origen, u bien incluyan nuevas indicaciones terapéuticas para los ingredientes ya registrados, la resolución deberá emitirse en un plazo máximo de sesenta días.
- Cuando se trate de medicamentos con moléculas nuevas, la resolución deberá emitirse en un plazo máximo de noventa días.

Aunque los requisitos exactos dependen de la naturaleza específica de cada fármaco, el dossier debe ofrecer todos los datos y la información aplicable que la empresa haya reunido durante la investigación y el desarrollo del producto.⁷

1. El proceso de aprobación de nuevos medicamentos por la FDA

Durante décadas, la fiscalización y el control de fármacos nuevos en los EE.UU. se ha basado en la Solicitud de Medicamentos Nuevos (Application New Drug, NDA). Desde 1938 cada medicamento nuevo ha estado sujeto a la aprobación de la NDA antes de su comercialización en EEUU. Los datos de un fármaco nuevo en proceso de investigación (IND) procedentes de ensayos en animales y estudios clínicos en seres humanos vienen a formar parte de la NDA.



Cuando la oficina recibe una Solicitud de Medicamento Nuevo (NDA), la debe someter a un examen técnico para verificar que toda la información está incluida. En esta evaluación se asegura que se hayan presentado datos e información suficientes en cada área para justificar la solicitud, es decir, que se justifique la iniciación del trámite de la NDA.

A este tipo de solicitudes se le deben realizar evaluaciones del siguiente tipo:

- Evaluación médica: evaluación de las partes clínicas de las solicitudes presentadas, como por ejemplo, lo que se refiere a la seguridad de los protocolos clínicos.
- Evaluación biofarmacéutica: Se debe verificar la rapidez y la medida en que se proporciona el principio activo del fármaco al organismo, y la manera en que se distribuye, metaboliza y elimina del cuerpo humano.
- Evaluación estadística: Se evalúa la concordancia de los datos estadísticos de la NDA con las tareas principales de evaluar los diferentes métodos de estudio y de análisis de datos. El propósito de estas evaluaciones es ofrecer una mejor idea sobre la importancia de las conclusiones a los médicos para extrapolarlos a la población de pacientes a nivel nacional.
- Evaluación microbiológica: la información microbiológica clínica se requiere solamente para fármacos antiinfecciosos. Puesto que estos fármacos afectan la fisiología microbiana en lugar de la fisiología humana, los informes sobre los efectos *in vitro* e *in vivo* del fármaco sobre los microorganismos a que apuntan son críticos para determinar la eficiencia del producto.

Gran parte de la evaluación inicial apunta a confirmar y validar la conclusión del solicitante de que un medicamento es seguro y eficaz para el uso propuesto. Cuando se completan las evaluaciones técnicas, cada evaluador debe redactar un informe escrito de la solicitud presentando sus conclusiones y recomendaciones sobre esta. El director del departamento o jefe de la oficina luego evaluará los informes y recomendaciones, y determina las medidas que se tomarán sobre la solicitud. El resultado será una carta en la cual se comunica la aprobación, aprobación condicionada o rechazo y la justificación de esa recomendación.



Una vez que la FDA aprueba una NDA, el nuevo medicamento está disponible para que los médicos la prescriban. La compañía debe continuar enviando reportes periódicos a la FDA, incluyendo cualquier caso de reacciones adversas y registros de control de calidad apropiados. Para algunos medicamentos, FDA requiere ensayos adicionales (una fase IV) con el fin de evaluar los efectos a largo plazo.²⁶

J. Desarrollo de la estrategia de mercadotecnia

El plan de mercadotecnia identifica oportunidades de negocios más prometedoras para la empresa y detalla como penetrar, capturar y mantener posiciones deseadas en mercados identificados. Como consecuencia, la estrategia de mercadotecnia es la base sobre la cual los demás planes de la empresa están elaborados. Es efectivo únicamente a medida en que se involucre el compromiso de todas las personas que contribuirán a su éxito (desde el presidente de la empresa hasta el trabajador del último rango), y en la medida en que se mantenga actualizado de acuerdo con el cambiante medio del mercado.²¹

Se ha mencionado el plan de mercadotecnia entre las diferentes fases clínicas del desarrollo del producto, pero si bien la redacción definitiva del mismo se realiza una vez aprobado el medicamento, hay que tener en cuenta que las líneas generales del mismo deben definirse necesariamente mucho antes, pues arrancan de las consideraciones efectuadas en la fase de selección de ideas y adoptan una expresión a escala en la investigación clínica.²³

Los elementos sustanciales de la estrategia de mercadotecnia son:

1. Descripción del mercado.

Con el enunciado y especificación de sus características particulares, haciendo notar con base en ellas, aquellos elementos que pudiesen resultar útiles para la introducción del producto.⁸

2. Plan publicitario

La finalidad primordial de la publicidad en el momento del lanzamiento debe ser la de conseguir la diferenciación del producto si éste tiene ya una competencia activa en el mercado, o bien su fácil localización si es muy elevado el grado de novedad.¹⁴



Es necesario hacer una diferenciación entre publicidad y promoción diciendo, que la publicidad es un proceso de comunicación impersonal que a través del desarrollo de mensajes y la utilización de medios masivos de comunicación, se encarga de establecer comunicación entre el productor o vendedor y el usuario.

La promoción intenta acercar el producto físico al mercado objetivo.³² Las campañas de publicidad son campañas de promoción para la introducción de un nuevo fármaco o para una nueva indicación o dosificación de un fármaco ya comercializado.²⁶ Las campañas por lo general contienen una variedad de piezas promocionales, como por ejemplo, pequeñas muestras, monografías, avisos y elementos para la prensa, etc.

En materia de medicamentos la publicidad se clasifica en:

a. Publicidad dirigida a los profesionales de la salud: Esta debe comprender la información sobre las características y uso de los medicamentos y la difusión con fines publicitarios o promocionales de información médica o científica. La información médica es dirigida a los profesionales de la salud, a través de materiales filmicos, grabados o impresos, mediante demostraciones objetivas, exhibiciones o exposiciones sobre las enfermedades del ser humano, su prevención, tratamiento y rehabilitación.

Este tipo de publicidad únicamente podrá difundirse en medios orientados a dicho sector, incluyendo los diccionarios de especialidades farmacéuticas y guías de medicamentos, y deberá basarse en la información para prescribir medicamentos. En todos los casos, deberá incorporarse la clave del registro sanitario del producto.

La información para prescribir medicamentos sólo será dirigida a los profesionales de la salud, y será autorizada previamente a su publicación al momento de otorgar el registro del medicamento y deberá incluir los siguientes datos:

- La denominación distintiva, en su caso y la denominación genérica
- La forma farmacéutica y formulación
- Las indicaciones terapéuticas



- La farmacocinética y farmacodinamia
 - Las contraindicaciones
 - Las precauciones generales
 - Las restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia
 - Las reacciones secundarias y adversas
 - Las interacciones medicamentosas y de otro género
 - Las precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad.
 - La dosis y vía de administración
 - La presentación o presentaciones
 - Las recomendaciones sobre almacenamiento
 - Las leyendas de protección
 - El nombre y domicilio de laboratorio
 - El número de registro sanitario del medicamento ante la secretaría.
- b. Publicidad dirigida a la población general:** este tipo de publicidad puede incluir la descripción de las enfermedades propias del ser humano, diagnóstico, tratamiento, prevención o rehabilitación expresada en los términos de su registro sanitario y en lenguaje adecuado al público al que va dirigida. Estos mensajes siempre deberán identificar el emisor con la marca del producto o su razón social.

Las campañas de publicidad reciben la máxima prioridad al evaluarse porque crean en los médicos la primera impresión, que suele ser duradera, sobre las propiedades farmacológicas del producto. Por lo general la publicidad se evalúa semanas posteriores a la autorización del registro o permiso de comercialización del producto, o después de que se haya aprobado la etiqueta.⁷



3. Estrategia promocional

En este plan deben recogerse y tratarse detalladamente las acciones de promoción que la empresa piensa realizar tanto en el periodo de lanzamiento como las características que debe reunir su continuidad posterior. El plan de promoción debe incluir la programación de acciones y recursos para dar a conocer y motivar la adquisición del producto. Debe contener así:

- Tipo de promociones a efectuar
 - de lanzamiento
 - de continuidad
- Alcance de las mismas
- Frecuencia de las promociones
 - necesidades
 - características del reclutamiento, selección, formación, integración y remuneración.
 - frecuencia de las visitas
 - premios o incentivos al personal de ventas
- Servicio a clientes y usuarios
 - asesoría técnica
 - garantía
 - atención a reclamaciones

Como objetivos particulares de la promoción, pueden fijarse las ventas atribuidas al nuevo producto, el número de visitas efectuadas por los representantes médicos, el grado de conocimiento que tiene el consumidor acerca del producto, la imagen de servicio alcanzada, etc.^{8.21.20}



4. Estrategia de distribución

Se realiza para hacer llegar el producto al consumidor o usuario final, por medio de la determinación y selección de los canales que sean más adecuados.

El canal de distribución lo constituye un grupo de intermediarios relacionados entre sí que hacen llegar los productos y servicios de los fabricantes a los consumidores y usuarios finales.

El plan de distribución debe contener los elementos de la logística comercial, recopilando las indicaciones sobre:

- Canales a utilizar
- Clientes de dichos canales
- Medios de transporte
- Stocks en los diferentes niveles, fábrica, sucursales o depósitos y clientes
- Plazos de entrega
 - descuentos
 - créditos a clientes
 - cobertura a alcanzar
 - distribución temporal de las acciones a emprender

Los objetivos de este plan vendrán fijados en términos del número de clientes, nivel de stocks, costo de distribución, cobertura del mercado, etc.⁸.

5. Planeación de la producción

En este momento el área de producción requiere de toda la atención, pues es la fuente primaria para la fabricación del medicamento. Se ha llegado al punto de realizar la distribución de los recursos monetarios, humanos y materiales.

Esta planeación varía de acuerdo al tipo de medicamento que se pretende fabricar, no obstante se presentan a continuación varios aspectos que guían la realización física para la comercialización del medicamento.

- a. **Control de tareas de producción:** formular horarios de trabajo y control de inventarios, revisar los costos de mano de obra, materiales y servicios, de acuerdo al tiempo y volumen planeado. Se debe de mantener un sistema de comunicación interna que



indique los datos suficientes para llevar a cabo las tareas y decisiones en la línea de producción. Esta es la única forma de dirigir acertadamente el proceso a partir del conocimiento de los problemas.

- b. **Verificación de insumos:** como su nombre lo indica se trata de verificar con que insumos se cuenta o cuales son necesarios para la fabricación, (materias primas, materiales de envase y empaque), secuencia de entrega, niveles de stock, etc.
- c. **Control de calidad:** se debe verificar que se cuente con todo lo requerido para los análisis que se realizan al producto, contar con los materiales y equipos requeridos así como cumplir con las Buenas Prácticas de Laboratorio.
- d. **Almacenamiento:** determinar los sitios económicamente favorables para almacenar el producto. Se proyectan las condiciones de almacenamiento a partir de los requerimientos del producto. Algunas veces se tiene que determinar la renta de almacenes y determinar las políticas de inventarios de productos terminados, así como el lapso de tiempo y condiciones climatológicas de luminosidad, u otras, que se consideren pertinentes para que el medicamento permanezca en buen estado.
- e. **Recursos humanos para la producción:** saber quién se dedicará a realizar qué tarea y cuánto tiempo se empleará para realizar cada parte del proceso de acuerdo al diagrama de flujo. Es necesario cuestionar si se cuenta con el personal capacitado, se revisan las necesidades de contratación con los responsables del personal, se describen los puestos y los perfiles, etc.

Estas constituyen únicamente las líneas más generales de la programación de la producción que, como es sabido, emplea técnicas específicas de ejecución y control de la misma, pero constituyen los aspectos trascendentales de la función-producción para la comercialización del nuevo producto.¹⁵



6. Posicionamiento planeado del producto y fijación de precios

Este se planea en función de la imagen (calidad y diseño), y precio que ubica al producto en determinado o determinados segmentos socioeconómicos.

Las políticas de fijación de precios deben dar origen a precios establecidos en forma consistente, de tal manera que ayuden a alcanzar los objetivos de la empresa. Al determinar un precio se debe considerar el factor de costos de flete causado por el envío de la mercancía al cliente. Aquí las políticas se deben establecer ya sea que el comprador pague todo el flete, que el vendedor absorba el costo total o que las dos partes compartan el gasto. La decisión puede ser importante en base de:

- Los límites geográficos del mercado de la empresa.
- La localización de sus instalaciones productivas
- Las fuentes de sus materias primas
- Su fuerza competitiva en diferentes áreas del mercado.

Algunas de las diferentes políticas empleadas para la fijación de precios incluyen:

- a. **Política de un solo precio:** La empresa impone el mismo precio a todos los clientes similares que compren cantidades parecidas del producto en las mismas circunstancias.
- b. **Política de precios variables:** En esta política, la empresa ofrece los mismos productos y cantidades a diferentes clientes con precios distintos, según su poder de compra o regateo, la amistad, la buena apariencia y otros factores.
- c. **Política de penetración:** Esta política requiere precios bajos y grandes volúmenes. Los encargados de fijar el precio piensan que la atracción del precio reducido promoverá ventas de volúmenes tan grandes que el ingreso total será mayor del que obtendrían con un precio más alto. La idea es alcanzar todo el mercado con un precio bajo y generar así posible demanda.



K. Análisis comercial.

El análisis comercial esencialmente consiste en pronosticar el éxito del producto en términos de ventas, participación de mercado y utilidades a partir del volumen y valor del mercado.

Para efectuar esta labor será indispensable estimar la posible demanda con un nivel de confiabilidad adecuado, introduciendo los niveles de precio, para así, y en función de esa demanda convertida en pronóstico de ventas, proyectar los costos fijos y variables de la producción para poder contar con un estimado del costo final.

En general, el análisis comercial incluye.

- Investigación de mercado después del lanzamiento, para comprobar la correspondencia de su desarrollo con los resultados de la prueba de mercado, si se ha desarrollado, o con las hipótesis establecidas, en caso contrario.
- Investigaciones de retención de la publicidad y conocimiento de las promociones de venta efectuadas.
- Imagen de marca alcanzada.
- Penetración de mercado.

Estos estudios y todos los que la evolución del producto o mercado hicieran aconsejables deben programarse también en el tiempo, para obtener así una adecuada correspondencia de las conclusiones que de los mismos se deriven con las acciones que se vayan desarrollando en cada caso.



L. Lanzamiento del producto.

El lanzamiento del medicamento consiste en "presentar" el producto al consumidor poniéndolo a su disposición mediante su presencia en los diversos puntos de compra.

Tratándose de la ejecución de una acción o serie de acciones, es preciso determinar claramente las responsabilidades del lanzamiento. Esta debe atribuirse plenamente, y dado que existe una estrategia de mercadotecnia, debe delegarse también la autoridad suficiente para que se tomen las acciones correctivas necesarias para el cumplimiento de los objetivos que él mismo prevé.

Con respecto a la introducción y lanzamiento se deben tomar las siguientes decisiones:

1. **¿Dónde conviene lanzar el producto?** El esfuerzo de introducción requiere de importante asignación de recursos; la empresa deberá medir sus fuerzas para abarcar hasta donde sea capaz, y que convenga al tipo de medicamento que se pretende lanzar.
2. **¿Porqué mercados conviene iniciar la introducción?** Identificar las plazas donde de inicio se podrán contar con más facilidades y que las características del consumidor puedan generar una más rápida y robusta respuesta a favor de nuestro producto.
3. **¿Con cuáles mercados se deberá seguir?** Después de haber iniciado el lanzamiento del producto en determinado mercado, la empresa deberá decidir por cuáles continuar.

Para ciertos sectores y en determinados mercados se presenta una secuencia natural de introducción de nuevos productos. En términos generales, es aconsejable seguir la ruta del éxito en el lanzamiento e introducción de los productos, es decir, empezar por aquella plaza que sea más promisorio y seguir en secuencias de acuerdo con la expectativa o probabilidad de éxito que cada una de ellas ofrezca, teniendo en cuenta además las facilidades logísticas, posicionamiento y ubicación geográfica de las demás plazas. Un objetivo importante en el proceso de introducción estriba en lograr en el menor tiempo posible un volumen suficiente de ventas, que haga autofinanciable la operación y así contar con los recursos necesarios para continuar con el lanzamiento en otras plazas.



4. **¿Está incluido el mercado de exportación?** Cuando se dispone de capacidad excedente, se ha logrado el éxito en el mercado interior, se cuenta con calidad internacional, o cuando por fluctuaciones cíclicas o erráticas en la economía se generan sobreinventarios, conviene enfocar baterías hacia el mercado exterior.
5. **¿Cuándo es el mejor tiempo para lanzar el producto?, ¿Hay alguna influencia estacional?, ¿Cuál es la situación actual y las perspectivas económicas?, ¿Conviene aprovechar un evento para lanzar el producto?** La oportunidad puede ser la diferencia entre el éxito y el fracaso. Hay un enorme número de productos cuya venta se ve sensiblemente motivada por la moda, por o para un determinado evento, por una efeméride, por el clima, por los calendarios laboral y/o escolar y por la situación económica.
6. **¿Cómo?, ¿Cuáles acciones se deberán realizar para la promoción e introducción del producto?, ¿Cuál debe ser la estrategia de precios?** La respuesta a estas preguntas define muchos de los elementos de la estrategia mercadológica para la introducción de un nuevo producto, desde la fijación de los precios de introducción, pasando por los canales de distribución, hasta programas de promoción, publicidad y fuerza de ventas destinados a dar a conocer y motivar la venta del producto.⁸

M. Supervisión posterior a la comercialización

1. Seguimiento mercadológico

Una vez que el producto ha sido lanzado al mercado debe llevarse a cabo el seguimiento del desempeño del producto y de la estrategia de mercadotecnia en la realidad del mercado. Por un lado es preciso comprender el proceso de adopción del producto, saber cómo los consumidores se enteran acerca del nuevo producto, lo prueban y lo adoptan o rechazan. Por otro lado, debe hacerse un seguimiento de las reacciones generadas por la aparición del producto, su incorporación a los canales de comercialización, su utilización y consumo.

En forma periódica deberán prepararse informes que detallen el desempeño en cuanto a las ventas del producto, la reacción de los competidores y la situación del mercado.



2. Fase IV

Los científicos clínicos y las autoridades sanitarias son conscientes de la necesidad de vigilar el producto una vez comercializado. Es lo que se denomina estudios de farmacovigilancia o fase IV del ensayo clínico. Entendemos por farmacovigilancia o monitorización de los medicamentos, tras su comercialización, la identificación y evaluación de los efectos del uso real, agudo o crónico, de tratamientos farmacológicos en la población o en subgrupos de pacientes sometidos a tratamientos específicos. Las investigaciones en Fase IV pueden superar las limitaciones de los estudios impuestos antes de la comercialización del fármaco en cuatro áreas claves:

- a. **Detectar la toxicidad previamente insospechada:** Muchos efectos adversos que inciden con frecuencia de 1 por 1000 administraciones sólo son detectables tras la comercialización del medicamento, especialmente si acontecen después de uso prolongado.
- b. **Evaluación de la eficacia:** Otra aportación de los estudios de farmacovigilancia es el examen de la eficacia a largo plazo del fármaco en la prevención de la recurrencia, progresión o complicaciones de la enfermedad. Además existe toda una carencia de datos comparativos (en los estudios anteriores a su comercialización) con un amplio espectro de terapias alternativas; no está aprobada la eficacia del nuevo tratamiento en el contexto de la práctica cotidiana: interacciones medicamentosas que sean de importancia, modificaciones que introduce la enfermedad hepática o renal u otros estados patológicos en respuesta al fármaco, diferencias relacionadas con la edad en cuanto a la respuesta al medicamento, eficacia para una nueva indicación surgida tras la comercialización.
- c. **Datos sobre la utilización del fármaco:** Como es lógico, sólo pueden ser analizados por primera vez tras su comercialización. En la fase IV se descubren nuevos usos o acciones previamente no identificados. Puede examinarse el modo de prescribir el fármaco y si su utilización es adecuada a las indicaciones aprobadas, si aparecen casos de sobredosificación manifiesta, accidental o intencionada o de farmacodependencia, el cuadro clínico resultante y la actitud terapéutica a adoptar tales circunstancias.³⁴
- d. **Establecer la relación beneficio/riesgo:** El estudio del fármaco en esta fase es un excelente sistema para determinar su impacto en la sociedad con respecto a los beneficios, riesgos y costos.⁸



VI. CONCLUSIONES

1. En esta guía se han presentado algunas de las etapas que sigue un medicamento desde la investigación básica hasta el seguimiento posterior a la comercialización, siendo algunas de estas etapas:
 - Detección de oportunidades
 - Selección del blanco terapéutico
 - Investigación preclínica
 - Selección del fármaco
 - Transición de estudios preclínicos a clínicos
 - Estudios clínicos
 - Selección de nombre y marca
 - Aprobación del medicamento
 - Desarrollo de la estrategia de mercadotecnia y análisis comercial
 - Supervisión posterior a la comercialización.

Cada una de estas etapas pueden variar en extensión y profundidad según las políticas y métodos de trabajo de cada empresa.

2. La guía que se presenta muestra términos y criterios que se emplean por el resto de las áreas involucradas en el desarrollo de un medicamento, con lo cual facilitará al Químico Farmacéutico Biólogo, de recién ingreso al área de desarrollo, integrar sus conocimientos teórico experimentales con el resto de las actividades y disciplinas que involucran este proceso.
3. Las actividades operativas y/o técnicas en las que participa el QFB durante el desarrollo de un medicamento no son exclusivas para este profesional, ya que el resto de las áreas, en donde participan profesionales de diferentes disciplinas y formaciones, se vuelven un campo importante en donde el Químico Farmacéutico Biólogo puede participar y ampliar su desempeño laboral.



VII. BIBLIOGRAFIA

1. Goodman and Gillman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9aed. México Mc Graw-Hill Interamericana, 1996:661-684.
2. Díaz EJ. Los orígenes de la farmacia y su evolución en Europa. Boletín de investigación de educación y sus nexos 1995; 2: 3-8.
3. Golstein A. Farmacología 2ª ed. México: Editorial limusa, 1990: 857-860.
4. Román FD. Innovación y desarrollo farmacéutico. México D.F: Asociación farmacéutica mexicana, 1990: 33-66.
5. Amador E. Producción de comprimidos farmacéuticos y el desarrollo de excipientes para la compresión directa. Boletín de investigación de educación y sus nexos 1995; 2:18-21.
6. Diario Oficial de la Federación; Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos; 31 de Julio de 1998; México D.F.
7. Ley general de salud. México: Sista, 1993: 63-67, 269-289.
8. Lerma KA. Guía fácil para el desarrollo de productos a nivel nacional e internacional. México D.F: Ediciones contables, administrativas y fiscales, S.A. de C.V, 1997: 81-100.
9. Burgers M, Wolf E. Medical chemistry and drug discovery. 5ª. ed. Estados Unidos: A wiley-interscience publication, 1995: vol 1: 11-35..
10. Spilker B, Cuatrecasas P. Inside the drug industry. Barcelona: Prous science publishers, 1990: 3-33.
11. Alfaro V, Alami M. Clinical trial monitoring in Spain: facts and perspective. Good Clinical Practice Clinical Practice Journal 1999; 6: 22-25.



12. Zikmund W, D'Amico M. Marketing. 3a ed. México D.F: Continental S.A. de C.V, 1993: 339-367.
13. Cooper R.G, Kleinschmidt E.J. Major new products: What distinguishes the winners in the chemical industry?. J. Prod Innov Manag 1993; 10:90-111.
14. Guillinam JP. Mercadotecnia. México D.F: Pentrice-Hall Hispanoamericana, S.A, 1991: 327-366.
15. Charofas ND. Técnicas de estudios de Mercado empresa, producto, consumidor Barcelona: Editorial hispano europea 1993: 67-119.
16. Barba I.E. La excelencia en el proceso de desarrollo de nuevos productos. Barcelona: Ediciones gestión 2000 S.A, 1993: 3-23.
17. Pradhem SB. International pharmaceutical marketing. United States of America: West port, 2000: 39-101.
18. Griffin A. Metrics for measuring product development cycle time. J. Prod Innov Manag 1993; 10:112-125.
19. Porter M. Estrategia competitiva. 20ª. ed. México D.F: Compañía editorial continental, S.A de C.V; 1995: 207-251.
20. Lehmann RD. Investigación y análisis de mercados. México: Compañía editorial continental, 1993: 2-7, 82-90.
21. Smith MC. Principles of pharmaceutical marketing. 2a ed. Philadelphia: Lea & febiger, 1990: 143-163.
22. Cavalla D, Jennings R. Modern strategy for preclinical pharmaceutical R& D. England: John wiley & sons. 1997: 7-37.



23. Smith G. The process of new drug discovery and development. United States of America: CRC press, 1992.
24. Manual Merck, 10ª ed. Madrid España: Ediciones Harcourt, S.A, 1999.
25. Burgers M, Wolf E. Medical chemistry and drug discovery. 5ª. ed. Estados Unidos: A wiley-interscience publication, 1995; vol 1: 251-300.
26. U.S. Deparment of Health and Human Services. Manual del centro para la evaluación e investigación de fármacos. 1998: 4-40.
27. Díaz QA. El desarrollo de nuevos fármacos y el proceso de aprobación por la FDA. Boletín informativo PQF julio-agosto 2003; 7-8.
28. Center for Drug Evaluation and Research. Content and format of investigational new drug applications(IND's) for phase 1 studies of drugs. 1995
29. Sánchez QO. La propiedad industrial en México: Universidad abierta. 2003: 2-6
30. Velasco MA, Lorenzo FP. Farmacología. 16ª ed. Madrid: Interamericana McGraw Hill, 1993: 1189-1207.
31. Forcinio H. Diseñando un nuevo empaque farmacéutico. Pharmaceutical tecnology enero-febrero 2004; 1: 42-45.
32. Sánchez MA. La importancia del desarrollo de productos ante los cambios en el intercambio comercial extrafronteras. Gestión y estrategia 2003; 5-17.
33. Diario Oficial de la Federación; Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993, Etiquetado de medicamentos; 10 de abril de 2000; México D.F.