

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



Elaboración de un manual para el estudio de factibilidad para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas en la industria farmacéutica guatemalteca.

WALTER RENATO STEIGER ARÉVALO

MAESTRÍA EN ADMINISTRACIÓN INDUSTRIAL Y EMPRESAS DE SERVICIO -MAIES-

Guatemala, Abril de 2012

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



**Elaboración de un manual para el estudio de factibilidad para el desarrollo
de formas farmacéuticas sólidas en la industria farmacéutica
guatemalteca.**

**Trabajo de Graduación
Presentado por**

WALTER RENATO STEIGER ARÉVALO

Para optar al grado de Maestro en Artes

MAESTRÍA EN ADMINISTRACIÓN INDUSTRIAL Y EMPRESAS DE SERVICIO

Guatemala, Abril de 2012

**JUNTA DIRECTIVA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

DR. ÓSCAR MANUEL CÓBAR PINTO Ph.D.	DECANO
LIC. PABLO ERNESTO OLIVA SOTO, M.A.	SECRETARIO
LICDA. LILIANA VIDES DE URIZAR.	VOCAL I
DR. SERGIO ALEJANDRO MELGAR VALLADARES	VOCAL II
LIC. LUIS ANTONIO GÁLVEZ SANCHINELLI	VOCAL III
BR. FAUSTO RENE BEBER GARCÍA	VOCAL IV
BR. CARLOS FRANCISCO PORRAS LÓPEZ	VOCAL V

**CONSEJO ACADÉMICO
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

DR. ÓSCAR MANUEL CÓBAR PINTO, PhD

MSc. VIVIAN MATTA DE GARCÍA

DR. ROBERTO FLORES ARZÚ

DR. JORGE ERWIN LÓPEZ GUTIÉRREZ

LIC. FÉLIX RICARDO VÉLIZ FUENTES

AGRADECIMIENTO

A Dios y La Virgen Santísima

Por darme nuevamente la oportunidad de este título

A mi Familia

Por toda su colaboración y motivación

A mi esposa Mónica y mi hijo Diego Renato

Por toda su paciencia y apoyo.

Con todo mi corazón

A la Universidad de San Carlos de Guatemala

A la Escuela de Estudios de Postgrado Universidad de San Carlos de Guatemala

A la Maestría en Administración Industrial y Empresas de Servicio Universidad de San Carlos de Guatemala

A Laboratorio LAPRIN

Departamento de Investigación y Desarrollo
Departamento de Aseguramiento de Calidad

A mi Asesor

MSc. Carlos Enrique Xicay Juárez

A mis Compañeros y amigos

DEDICATORIA

A Dios y la Virgen Santísima	Por haberme dado la oportunidad de culminar una nueva meta y proveerme de los recursos necesarios.
A mi Mamá	MSc. Vilma Nineth Arévalo García Mi ejemplo a seguir.
A mi Esposa	Licda. Mónica Guísela Yanes Chiroy Por su paciencia y apoyo en todo momento.
A mi Hijo:	Diego Renato Steiger Yanes A quien dedico todo mi esfuerzo
A mis Abuelos:	Lic. Roberto Arévalo Reyes Josefa García de Arévalo – QEPD
A mis Tíos:	Ejemplo a seguir de cada uno
A mis Hermanos y Familia:	Juan José, Claudia y Juanjito Liseth, Alejandro, Ivanna y Erick
A mis Primos:	Con muchísimo Cariño
A la Familia Yanes Chiroy:	Con mucho aprecio
A mis Catedráticos:	Por todos los nuevos conocimientos compartidos
A mis Compañeros de Trabajo	Lic. Carlos Juárez, Licda. Keila Valle, Licda Wendy Ávila, Francisco Vásquez.
A mis Amigos	Sandra Morales, Vianca Lemus, Rubí Morales y Adolfo Rojas

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS.....	8
ÍNDICE DE FIGURAS	9
1. RESUMEN	10
2. INTRODUCCIÓN.....	11
3. MARCO TEÓRICO	12
3.1. INDUSTRIA FARMACÉUTICA	12
3.1.1. Tendencias y retos de la industria de medicamentos	13
3.1.2. La economía en la industria farmacéutica.....	14
3.1.3. Indicadores del poder de mercado.....	16
3.1.4. Costos del poder del mercado	16
3.1.5. La evaluación fármaco económica.....	16
3.1.6. Análisis económico y científico – técnico de la investigación de un fármaco.....	17
3.2. INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN GUATEMALA	17
3.2.1. Clasificación de la Industria Farmacéutica	18
3.3. INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO	19
3.3.1. Investigación.....	19
3.3.2. Desarrollo	20
3.3.3. Investigación y Desarrollo.....	20
3.3.4. Personal Ocupado en la empresa en Actividades de I+D	21
3.3.5. Actividades de Innovación.....	21
3.3.6. Gasto en Innovación	22
3.4. INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO FARMACÉUTICO	23
3.4.1. El costo de desarrollar un nuevo medicamento.....	23
3.4.2. Las tendencias en I + D y La producción de nuevos medicamentos	23
3.4.3. La rentabilidad y la inversión en I + D en la industria farmacéutica	23
3.5. ESTUDIO CLÍNICO Y PRECLÍNICO	24
3.5.1. Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos	24
3.5.2. La farmacología clínica	24
3.5.3. Solicitud para estudiar un nuevo fármaco en humanos.....	24
3.5.4. Investigación en Humanos.....	25
3.5.5. El consentimiento informado.....	25

3.5.6.	Fases del estudio clínico de un fármaco nuevo.....	25
3.6.	DESARROLLO DE MEDICAMENTOS.....	28
3.6.1.	Mercado Global	28
3.6.2.	Etapas del Desarrollo.....	28
3.7.	FORMAS FARMACÉUTICAS	32
3.7.1.	Tipos de Formas Farmacéuticas.....	33
3.8.	FACES DEL DESARROLLO DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS	39
3.8.1.	Pre formulación.....	39
3.8.2.	Formulaciones	45
3.8.3.	Recubrimiento.....	53
3.9.	MERCADEO.....	56
3.10.	ESTUDIO DE FACTIBILIDAD.....	60
4.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	62
4.1.	DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA.....	62
4.2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	62
4.3.	DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA	62
5.	OBJETIVOS.....	63
5.1	OBJETIVO GENERAL.....	63
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	63
6.	DESARROLLO DEL TRABAJO.....	64
7.	JUSTIFICACIÓN.....	65
8.	METODOLOGÍA.....	66
9.	RESULTADOS.....	67
10.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	68
11.	CONCLUSIONES.....	69
12.	RECOMENDACIONES.....	70
13.	BIBLIOGRAFÍA.....	71
14.	OTRAS FUENTES CONSULTADAS.....	73
15.	ANEXO	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA	PÁGINA
Tabla No.1: Duración promedio de las etapas de evaluación reguladoras para la aprobación de un nuevo medicamento	14
Tabla No. 2: Nivel de los costos por nuevo medicamento producido en años seleccionados y por sustancias investigadas y tiempo de evaluación	15
Tabla No. 3: Vías de administración	33
Tabla No. 4. Terminología para describir propiedades organolépticas	40
Tabla No. 5. Ventajas y desventajas de tabletas	46
Tabla No. 6. Parámetros de comprobación de la calidad de las tabletas	53
Tabla No. 7. Comparación de las pruebas exigidas por las farmacopeas	53
Tabla No. 8: Decisiones fundamentales de mercadeo	58

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA	PÁGINA
Figura No. 1: Fases de desarrollo y tiempo de cada fase	27
Figura No. 2: Aerosoles	33
Figura No. 3: Cápsulas	34
Figura No. 4: Emulsiones	35
Figura No. 5: Geles	35
Figura No. 6: Inyecciones	36
Figura No. 7: Preparaciones oftálmicas	37
Figura No. 8: Soluciones	37
Figura No. 9: Supositorios	38
Figura No. 10: Método para medir la velocidad de flujo	42
Figura No. 11: Ángulo de reposo	43
Figura No. 12: Método para medir la densidad aparente y densidad compactada	43
Figura No. 13: Índice de compresibilidad	43
Figura No. 14: Esquema de disolutor	44
Figura No.15: Higroscopicidad	45
Figura No. 16: Formas y tamaños de comprimidos	45
Figura No. 17: Proceso de compresión directa	47
Figura No. 18: Diagrama de granulación	47
Figura No. 19: Pasos de granulación vía húmeda	49
Figura No. 20: Equipo de granulación seca	50
Figura No. 21: Proceso de compresión	51
Figura No. 22: Proceso de compresión	52
Figura No. 23: Dinámica del recubrimiento por película	55
Figura No. 24: Formato de tableta y su rodamiento	56

1. RESUMEN

El propósito de este manual es tener una guía que establezca la secuencia a seguir para el desarrollo de un producto nuevo o modificación de los ya existentes. El estudio de factibilidad aplica al departamento de Investigación y Desarrollo (I&D), el cual será el responsable de presentar al departamento de Mercadeo y Ventas (M&V); la propuesta de formulación, tomando en cuenta el cálculo de costos de fabricación y empaque, las fases del desarrollo de la forma farmacéutica solicitada y los recursos necesarios para el desarrollo de la forma farmacéutica. Determinando así la factibilidad de realizar el medicamento en el laboratorio; para ello se considerara las unidades que pretende el Departamento de Mercadeo y Ventas comercializar, la capacidad de equipos, la disposición de activos y excipientes y requisitos adicionales presentados por parte del departamento de Mercadeo y Ventas en el Brief de desarrollo.

Se elaboró el manual para el estudio de factibilidad para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas en la industria farmacéutica guatemalteca, el cual será un instrumento de consulta para formuladores de medicamentos sólidos de laboratorios farmacéuticos. Será de utilidad también para brindar capacitaciones al personal por parte del Departamento de Recursos Humanos, ya que en el manual se identificaron las fases del desarrollo de medicamentos sólidos y se incluyeron en el mismo, creando así una herramienta para el estudio de factibilidad para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas en la industria farmacéutica guatemalteca.

2. INTRODUCCIÓN

La investigación y desarrollo de nuevos medicamentos constituye uno de los espacios de creación científica que más llama la atención en el mundo contemporáneo, debido a la aparición de nuevos procesos patológicos y las consecuencias negativas que éstos provocan; las que requieren una solución medicamentosa para el alivio o cura de la enfermedad.

El descubrimiento de nuevas moléculas y el desarrollo de las formas de administración de éstas, hacen hoy de las ciencias químicas y las ciencias biomédicas dos ramas importantes del conocimiento, todo esto encaminado a lograr el tratamiento farmacológico más eficaz y con menos efectos secundarios. Este aspecto es reconocido como uno de los más significativos en los estudios sociales de la ciencia y la tecnología relacionados con la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos.

El propósito de este documento es crear un manual que establezca la secuencia a seguir para el desarrollo de un producto nuevo o modificado de los ya existentes. El desarrollo de un producto nuevo farmacéutico tiene su inicio con la propuesta que puede tener su origen en el Departamento de Mercadeo y Ventas (M&V), en el Departamento de Investigación y Desarrollo (I&D) o cualquier otra persona relacionada con estos departamentos, que lo sugiera, presentando el producto de la competencia que se quiera imitar, la fórmula a desarrollar o la necesidad de mercado a cubrir.

El estudio de factibilidad aplica al Departamento de I&D, el cual será el responsable de presentar al Departamento de M&V; la propuesta de formulación, tomando en cuenta el cálculo de costos de fabricación y empaque, las fases del desarrollo de la forma farmacéutica solicitada y los recursos necesarios para el desarrollo de la forma farmacéutica; determinando así si es factible realizar el medicamento en el laboratorio; para ello se considerara las unidades presentadas por mercadeo, la capacidad de equipos, la disposición de activos y excipientes y requisitos adicionales presentados por parte del Departamento de Mercadeo y Ventas en el Brief de desarrollo.

Utilizando el Manual para un estudio de factibilidad nos indicará si el producto se puede fabricar con el equipo y las instalaciones con que cuenta un laboratorio farmacéutico, en la presentación deseada y a un costo que sea competitivo. Este estudio incluirá los siguientes temas:

1. Requisitos para realizar Investigación Bibliográfica.
2. Determinación de lote estándar en base del estimado de ventas y capacidad del equipo disponible.
3. Determinar el costo por unidad para cada fórmula sobre la base de lote estándar en colaboración con Producción y Administración de costos.
4. Definir las fases del desarrollo de una forma farmacéutica sólida.
5. Enviar el reporte de factibilidad y discusión del mismo al Departamento de Mercadeo y Ventas.
6. Aprobación o rechazo del reporte de factibilidad.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Industria Farmacéutica

De forma general se puede definir como industria la actividad transformadora de las materias primas orgánicas e inorgánicas obtenidas de la agricultura, ganadería, minería, piscicultura, silvicultura y de cualquier otra actividad económica llamada primaria.

El término industria también puede definirse como aquel conjunto de procesos realizados en forma sistemática a través de medios mecánicos, eléctricos y electrónicos, cuyo fin fundamental es la transformación de bienes que por sí solos no representan un bien de utilización o consumo. Estos bienes son denominados “Materias Primas” y al finalizar el proceso de transformación, que puede denominarse proceso industrial, se convierten en “Productos Terminados”, los cuales ya son bienes de consumo. (Antal, 2005)

En el caso de la actividad farmacéutica, ésta se refiere a aquellos bienes con propiedades para la prevención o curación de enfermedades del ser humano. Estos bienes son denominados “medicamentos”, cuya característica principal es el proceso de transformación que sufren de su estado natural. En el ámbito farmacéutico, la sustancia que contiene la propiedad curativa en un medicamento se denomina “Principio Activo” el cual es extraído de la naturaleza – plantas, minerales y animales-. (Dimasi, 1995)

La industria farmacéutica se clasifica dentro de la industria de transformación, ya que las materias primas procedentes de la industria química farmacéuticas, la industria química y la propia industria farmacéutica son combinadas y sometidas a procesos que finalmente dan como resultado un medicamento.

La industria farmacéutica surgió a partir de una serie de actividades diversas relacionadas con la obtención de sustancias utilizadas en medicina. A principios del siglo XIX, los boticarios, químicos o los propietarios de herbolarios obtenían partes secas de diversas plantas, recogidas localmente o en otros continentes. Éstas últimas se compraban a los especieros, que fundamentalmente importaban especias, pero como negocio secundario también comerciaban con productos utilizados con fines medicinales, entre ellos el opio de Persia o la ipecacuana de Suramérica. Los productos químicos sencillos y los minerales se adquirían a comerciantes de aceites y gomas. (Gómez Caamaño, 1986)

Los boticarios y químicos fabricaban diversos preparados con estas sustancias: “extractos, tinturas, mezclas, lociones, pomadas o píldoras. Algunos profesionales elaboraban mayor cantidad de preparados de los que necesitaban para su propio uso y los vendían a granel a sus compañeros. Algunas medicinas, como las preparadas a partir de la quina, de la belladona, de la digitalina, del centeno cornudo (*Claviceps purpurea*) o del opio (látex seco de la adormidera *Papaver somniferum*), eran realmente útiles, pero su actividad presentaba variaciones considerables”. (Gómez Caamaño, 1986)

Las compañías farmacéuticas fueron creadas en diferentes países por empresarios o profesionales, en su mayoría antes de la II Guerra Mundial. Allen & Hambury y Wellcome, de Londres, Merck, de Darmstadt (Alemania), y las empresas norteamericanas Parke Davis, Warner Lambert y Smithkline & French fueron fundadas por farmacéuticos. (García Villanueva, 1982)

“La farmacia de Edimburgo que produjo el cloroformo utilizado por James Young Simpson para asistir en el parto a la reina Victoria también se convirtió en una importante empresa de suministro de fármacos”. (García Villanueva, 1982)

Las nuevas técnicas, la fabricación de moléculas más complicadas y el uso de aparatos cada vez más caros han aumentado según las empresas farmacéuticas enormemente los precios. Estas dificultades se ven incrementadas por la presión para reducir los precios del sector, ante la preocupación de los gobiernos por el envejecimiento de la población y el consiguiente aumento de los gastos sanitarios, que suponen una proporción cada vez mayor de los presupuestos estatales.

El nivel de desarrollo de un país se mide, entre otras cosas, por los indicadores de salud de la población y dentro de estos, la producción de medicamentos es un parámetro importante para el progreso social.

Un medicamento se define como “toda sustancia o mezcla de sustancias producida, vendida, puesta a la venta o recomendada para el tratamiento, el alivio, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad, de un estado físico anormal o de los síntomas de una u otra, en el hombre o los animales, o al restablecimiento, la corrección o la modificación de funciones orgánicas en el hombre o los animales” (Norma, 1987)

La salud es uno de los bienes más preciados por la humanidad y en su concepto más universal expresa: el estado completo de bienestar físico, mental y social, en armonía con el medio ambiente. La Organización Mundial de la Salud (OMS) abogó por alcanzar la salud para todos en el año 2000, hecho que aún no se ha cumplido. La OMS planteó que todos los países dedicaran el 3% del PIB a la salud; no obstante, este deseo no se logró en los países más pobres, ni en aquellos que no se prioriza la salud. (Collazo, 1995)

La industria farmacéutica tiene la responsabilidad de producir fármacos y biológicos para curar, proteger y mejorar la salud de la población. No obstante la crisis económica, la industria farmacéutica sobrevive y el mercado internacional de la misma sobrepasa los 1 192 000 millones de dólares.

El sector de los medicamentos debe lograr un equilibrio entre las regulaciones del medicamento y la atención que se da a la población con él, asimismo, no se ajustará a la regulación mercantilista oferta – demanda, pues atentará contra la calidad de sus productos.

Las actividades reguladoras de los fármacos y biológicos deben abarcar cuatro aspectos:

- Marco legal con toda la legislación necesaria.
- Actividades por tipo de las producciones.
- Universo que comprende
- Recursos requeridos.

3.1.1. Tendencias y retos de la industria de medicamentos

La tendencia mundial avanza en sentido de:

- Las alianzas entre las transnacionales y países productores de medicamentos.
- Especialización de las producciones.
- Buscar nuevas formas farmacéuticas que alarguen la vida del producto.
- Diferenciación del producto.
- Interdisciplinaria para obtener fármacos y biológicos de mayor calidad.
- Legislación de la propiedad industrial.

Los retos que debe enfrentar la industria farmacéutica contemporánea son:

- El alto costo del cuidado de la salud
- El largo tiempo requerido para producir un nuevo medicamento
- Las dificultades con el suministro de los servicios.
- La desigualdad de los planes de beneficio con los medicamentos
- Las nuevas tecnologías complejas
- La tercera edad que conduce a enfermedades crónicas y degenerativas.
- La baja disponibilidad de médicos y otro personal de salud

La industria se debe preparar para enfrentar la emergencia de nuevas tecnologías, el acortamiento del ciclo de vida de los productos, el incremento en la competencia internacional, las demandas de los servicios y el surgimiento de nuevas enfermedades. (Collazo, 1997)

3.1.2. La economía en la industria farmacéutica

Características del mercado farmacéutico y de su competencia

Estas características se centran en aspectos fundamentales como:

1. La universidad de las necesidades terapéuticas.
2. El desarrollo intensivo de conocimientos
3. Grandes inversiones de investigaciones y desarrollo necesarios para el mercado.
4. Crear un mercado interno con perspectivas de despegue internacional.

Las características de la competencia en el mercado dependerán de las posibilidades como:

- Ciclos cortos de tiempo para desarrollar los productos.
- Capacidad de ingeniería muy elevada para aplicar las nuevas tecnologías.
- Eficiencia de los servicios que complementan la producción.
- Terapias medicamentos corta y efectivas para la población.
- Reducción de los costos de los nuevos medicamentos.

Los ciclos cortos se deben lograr a partir de la reducción de los tiempos de evaluación que abarcan las etapas reguladoras de investigación, en la tabla No. 1 se muestran los tiempos de cada etapa.

Tabla No.1: Duración promedio de las etapas de evaluación reguladoras para la aprobación de un nuevo medicamento.

Etapas	Características	Tiempo en años
Preclínica	Farmacología animal y toxicología	3,5
Clínica fase I	Farmacología en humanos	1,0
Clínica fase II	Eficacia del medicamento en pacientes	2,0
Clínica fase III	Extensión en más enfermos y comparación con otros medicamentos ya evaluados	3,0
Revisión reguladora	Mercado controlado	2,5
Liberación	Total	12,0

Fuente: "Ortiz, R. Legalización y legislación de los productos farmacéuticos nuevos. Editorial Academia, La Habana, 1997."

Los altos costos de los nuevos medicamentos crecen de año en año motivados por el empleo de nuevas tecnologías complejas y el aumento de las enfermedades crónicas más difíciles de curar y que requieren mayor eficacia de esos productos. En la tabla No. 2 se expone el crecimiento de los costos por nuevo medicamento producido en años seleccionados, las sustancias que se requieren investigar para lograr un producto y el tiempo investigar para lograr un producto y el tiempo que demora la evaluación de la misma. En la actualidad este último se ha incrementado hasta 15 años para su desarrollo y aprobación. (Collazo, 1995)

Tabla No. 2: Nivel de los costos por nuevo medicamento producido en años seleccionados y por sustancias investigadas y tiempo de evaluación.

Año	Costo en millones	Sustancias investigadas	Tiempo de evaluación
1976	54	<5000	<10 años
1982	87	<5000	<10 años
1987	125	5000	10 años
1990	231	10 000	12 años

Fuente tomada de: (Ortiz, 1997)

La industria farmacéutica se rige por las grandes empresas de los países desarrollados, no obstante los avances de algunos países en desarrollo. Ese poder se ve en su participación en el mercado mundial y en el control de la innovación.

Con ventas de 170,000 millones de dólares en el mundo, el sector farmacéutico se encuentra en permanente aumento, caracterizado por una competencia oligopólica basada en la dependencia de los productos; 25 empresas controlan cerca del 50% del mercado mundial. La influencia en la competencia está en la investigación y el desarrollo (I-D); a la que se dedican más o menos el 12% de los ingresos de la industria, en la apropiación de rentas mediante el sistema de patentes y en las cadenas de comercialización.

“Ninguna de las naciones en desarrollo que han invertido en su industria farmacéutica, con excepción de la India y Brasil, han logrado una auténtica emancipación en este aspecto. Al crear industrias nacionales de formulación y de acondicionamiento no hacen sino cambiar el carácter de la dependencia; y es que pasan a depender de los proveedores de materias primas químicas y por consiguiente, de las industrias químico – farmacéuticas de las empresas multinacionales”. (Collazo, 1997, págs. 119-124)

Por el grado de multinacionalidad de sus operaciones, la importancia social de su producción, así como su capacidad de penetración, le confieren a la industria de medicamentos para ilustrar la naturaleza de su poder del mercado y las consecuencias de su dependencia tecnológica.

Las características primordiales de las empresas farmacéuticas coinciden con la generalidad de las empresas multinacionales, porque es una industria muy oligopolista y muy extendidas en la que un número de empresas relativamente grandes, pertenecientes a un pequeño grupo de países dominan la casi totalidad de la producción, investigación y comercialización de los fármacos en el mundo.

3.1.3. Indicadores del poder de mercado

- **Concentración:** El mercado de productos farmacéuticos es heterogéneo porque hay múltiples submercados muy distintos entre sí. Las grandes empresas tienden a especializarse en subgrupos particulares y en cada uno de los de los grupos principales, las primeras empresas representan entre el 60 y el 80% de la producción.
- **Rentabilidad:** Es el más claro de los indicadores del poder de mercado de una industria y no hay duda de que la farmacéutica ha sido durante mucho tiempo una de las más rentables en todos los campos en que se opera. (Collazo, 1995)
- **Diferencia de precios:** Puede usarse como indicador de poder de mercado la capacidad de las empresas líderes para imponer precios más adecuados que los otros fabricantes y sus prácticas discriminatorias de precios entre distintos mercados.
- **Diferenciación del producto y gastos de comercialización:** Estas dos definiciones son indicadores y fuentes de poder de mercado; en una industria en la que los productos fueran homogéneos, las grandes empresas no podrían crearse situaciones de privilegios por el procedimiento de diferencias en sus marcas y promoverlas mediante una adecuada publicidad. (Collazo, 1995)

3.1.4. Costos del poder del mercado

Pueden ser directos e indirectos. Entre los directos están: beneficios excesivos, la asignación de recursos para la I+D y los costos de la investigación del mercado. Entre los indirectos están: eliminación de la pequeña empresa, deficiencias en la prescripción, concentración en los países desarrollados y en las ciudades, etc. (Collazo, 1995)

La industria farmacéutica no afronta sola el coste de la investigación, ya que el sistema es mixto, con participación pública y privada. Las compañías aducen que la mayor contribución proviene de sus arcas, pero expertos independientes estiman que entre los gobiernos y los consumidores financian el 84% de la investigación en salud, mientras que solo el 12% correspondería a los laboratorios farmacéuticos, y un 4% a organizaciones sin fin de lucro. (García Villanueva, 1982)

En cuanto al costo, según la versión de la industria, cada nuevo fármaco que ponen en el mercado requiere más de 800 millones de dólares en investigación. Sin embargo, un estudio que recopiló datos de 117 proyectos de investigación concluyó que el coste rondaría solamente 75 u 80 millones de dólares. (Collazo, 1995)

3.1.5. La evaluación fármaco económica

Se está tratando de bajar el costo de la salud en el mundo, por lo que se producen cambios en los precios. El uso y la distribución de medicamentos y las mayores compañías innovadoras están tratando de demostrar que una medicina mejor conducirá a una economía mejor y por tanto se está formando una nueva disciplina: la Fármaco economía.

Un producto origina beneficios si al comparar el tratamiento alternativo que sugiere resulta superior en costo y eficacia. En un momento dado un producto puede significar un ahorro al reducir el nivel de consumo de medicamentos y el número de ingresos hospitalarios.

Igualmente, una droga puede añadir un valor positivo si contribuye a mejorar la calidad de vida del paciente en términos de beneficios físicos, psicológicos o sociales, favorecen que este se reincorpore a la vida laboral activa y mejore las relaciones con familiares y amigos más rápido que si se tratasen con otras terapias alternativas. (Meza Cortez, 2005)

Los estudios fármaco económicos son muy útiles pero complejos porque parten de un modelo de terapia patrón. El modelo incluye los estimados de las secuelas de la enfermedad, sus complicaciones, niveles de mortalidad, tipos de tratamientos, posibles eventos adversos, etc. Este modelo se compara con el del modelo de la terapia del nuevo medicamento.

3.1.6. Análisis económico y científico – técnico de la investigación de un fármaco

Los países desarrollados invierten aproximadamente el 10% de sus ingresos en la investigación de los medicamentos y tienen la concentración de las patentes donde dominan las empresas multinacionales. Los países en vías de desarrollo necesitan contar con una metodología efectiva para evaluar desde el punto de vista técnico – económico las investigaciones buscando un uso racional de sus indicadores científico – técnico de acuerdo a sus intereses nacionales para el desarrollo de sus industrias de medicamentos. (Collazo, 1995)

El estudio de factibilidad de la investigación de los medicamentos es la realización de una valoración técnico – económica de los objetivos que le dé solución a los problemas económicos y sociales del uso de un medicamento y las diferentes maneras de obtenerlos; se calcula el costo de todas las vías para lograr el resultado esperado y el aporte que da, es decir, invertir un gasto para obtener un beneficio.

Los estudios de factibilidad son útiles porque no es posible esperar la terminación del proceso de obtención e introducción del desarrollo científico – técnico para analizar y evaluar los cambios en estas relaciones. Se necesita tomar decisiones al principio y el transcurso del proceso que garanticen los mejores resultados, así como su comprobación anterior. Las investigaciones deben ser precisas para evitar errores que tendrán un elevado costo social directo, relacionado con los medios materiales y humanos que involucren, también con la pérdida de tiempo en la utilización de las variantes de desarrollo más eficiente para la sociedad. (Collazo, 1995)

Los estudios de factibilidad deben realizarse antes de comenzar las investigaciones, al concluir las investigaciones y al concluir la introducción y generalización (Collazo, 1995)

3.2. Industria Farmacéutica en Guatemala

En las décadas de 1950-1960 se establecieron en el país la mayoría de estas industrias al amparo de la entonces vigente Ley de Fomento Industrial Decreto número 1317 del Congreso de la República, conforme los registros de la División de Registro y Control de Medicamentos y Alimentos de la Dirección General de Servicios de Salud, actualmente funcionan 108 laboratorios farmacéuticos nacionales y 11 transnacionales, que se encuentran ubicados en su mayoría en la capital y municipios circunvecinos. (Gómez Caamaño, 1986)

Con la revolución de 1944, en Guatemala se impulsó la diversificación de la producción agrícola e industrial y se modificó cuantitativamente y cualitativamente, dando paso al desarrollo de la industria fabril y el intercambio comercial. “Es en este período, cuando comienzan a establecerse las primeras industrias químico farmacéuticas en Guatemala, con la idea de fabricar productos farmacéuticos que hasta ese entonces se importaban de Europa”. (Meza Cortez, 2005)

Con relación al comercio dentro de la región Centroamericana, Guatemala es el país que mayor potencial tiene en cuanto a industrialización, la región Centroamericana es la que debe tener prioridad para Guatemala en lo que se refiere al mercado farmacéutico.

En ventas Guatemala es el país que ocupa el primer lugar como exportador hacia el mercado centroamericano. En cuanto a importaciones, Guatemala también tiene una importante participación, pues es el segundo comprador de mercancías superada únicamente por El Salvador. (García Villanueva, 1982)

En lo que a industrias farmacéutica se refiere, las exportaciones al área centroamericana son de producto terminado, mientras que las importaciones se refieren a materia prima y en algunos casos producto terminado proveniente de otros países fuera del área.

“Entre las industrias que funcionan actualmente en el país, únicamente el 7 % de las farmacéuticas son transnacionales. El 94 % de las fórmulas maestras para productos farmacéuticos son elaboradas en las propias empresas y en la industria cosmética el 92 % de las fórmulas se hacen en la propia empresa”. (Autores, 2001)

3.2.1. Clasificación de la Industria Farmacéutica

La industria farmacéutica puede clasificarse de dos formas: 1) según el origen de los productos y, 2) según el tipo de productos.

3.2.1.1. Según el Origen de los Productos

La empresa farmacéutica puede desarrollar sus productos como resultado de su propia investigación o fabricar productos genéricos cuando las condiciones legales del país lo permitan, por lo que puede ser clasificada en:

a. Industria Farmacéutica de Desarrollo de Productos

Este tipo de industrias tienen como característica fundamental que invierten un alto monto de sus recursos en la investigación y desarrollo de nuevos principios activos. Los procesos de investigación dan como resultado lo que en términos farmacéuticos se denomina “Nuevas Terapias”.

Una nueva terapia puede definirse como uno o varios productos que tienen como objetivo curar y/o minimizar los efectos de una enfermedad, los cuales son producto de la realización de estudios clínicos con seres humanos, de acuerdo con las diferentes fases del proceso de investigación y desarrollo de nuevos documentos.

Gracias a la posterior aprobación de las entidades regulatorias de cada país, estas nuevas terapias se convierten en productos promocionados y comercializados mundialmente. (Collazo, 1997)

b. Industria Farmacéutica de Genéricos

Las patentes de las nuevas terapias descubiertas generalmente tienen una duración de 20 años, por lo que a partir de este período se vencen tanto los principios activos como los procedimientos de obtención patentados, quedando las mismas a disposición de poder ser utilizadas en otros laboratorios.

A los productos que son fabricados con base en las sustancias de laboratorios que no fueron los productores originales se les denomina "Productos Genéricos". Estos laboratorios participan en la producción de sus propias marcas o genéricos puros, que son aquellos productos que solo se identifican por el nombre del principio activo, al suceder esto, los llamados "Productos de Investigación" sufren la competencia comercial de los "Productos Genéricos". (Collazo, 1995)

3.2.1.2. Según el Tipo de Productos

Por las propiedades químicas de los componentes de que están elaborados los medicamentos la industria farmacéutica se clasifica en:

a. Industria Farmacéutica de Medicamentos de Prescripción

Los medicamentos de prescripción son aquellos productos que son consumidos por los pacientes debido a una indicación médica. Por ejemplo medicinas para enfermedades críticas, tales como diabetes, infecciones severas y otras de mediano o alto riesgo clínico.

b. Industria Farmacéutica de Medicamentos sin Prescripción

Este tipo de medicamentos no requieren de una prescripción médica para su venta y consumo. Generalmente, estos medicamentos son genéricos con una larga presencia en el mercado y se utilizan para curar enfermedades de bajo riesgo clínico. Por ejemplo, antigripales, medicamentos para la indigestión y otros que pueden adquirirse sin receta médica.

En Guatemala, el establecimiento del Mercado Común Centroamericano durante la década de 1960, logró que muchos laboratorios farmacéuticos transnacionales establecieran plantas manufactureras de medicamentos. "Estas empresas producían medicamentos siguiendo todo el proceso de manufactura (desde materia prima hasta producto terminado) y también el acondicionamiento de producto a granel, durante las fases finales del proceso de producción. Algunos laboratorios maquilaban a terceros y ofrecían servicios de control de calidad a otros laboratorios". (Autores, 2001)

La industria farmacéutica internacional casi en su mayoría se ha retirado de Guatemala, y los mercados son surtidos de productos importados de Estados Unidos de Norteamérica, México, Argentina, Puerto Rico, etc. Sus precios son elevados e inaccesibles para la mayoría de nuestra población, por lo que actualmente se recurre a productos manufacturados por laboratorios nacionales que los ofrecen a precios más accesibles y en la mayoría de los casos con una buena calidad. (García Villanueva, 1982)

3.3. Investigación y Desarrollo

3.3.1. Investigación

Tanto en Investigadores como en Empresas se coincide en señalar como Investigación todo aquel esfuerzo, personal o colectivo, para ir alcanzando siempre un nuevo conocimiento.

Este proceso de ir alcanzando el conocimiento contiene niveles diferentes de pertinencia, siendo claramente distinguibles los ámbitos de la investigación básica y de la investigación orientada hacia la aplicación.

En el contexto de la investigación básica, se acepta que no hay en ella en términos de necesidad-conexión con alguna aplicación posterior y se plantea como un ámbito de libertad y de creatividad puras. Para algunos investigadores, esto constituye “una forma de vida”, en la que no hay que “estar pensando si esto va a ser relevante para esto otro o no”. En la otra dimensión del concepto, se converge en señalar que en el ámbito de la “investigación aplicada” se busca aportar declaradamente hacia la adquisición de nuevas tecnologías, tanto para favorecer los procesos industriales como los procesos humanos o de gestión administrativa. (Schröder, 1973)

La mención de lugares donde se realiza investigación se reduce principalmente a tres tipos de instituciones:

- Universidades (La principal institución ligada a la investigación).
- Algunos centros privados.
- Centros privados ligados a empresas o al Estado

La fase inicial implica observar las necesidades actuales y futuras de clientes y proveedores mediante su feedback, preguntando su punto de vista y quizás hasta haciendo una pequeña investigación de mercado.

Una vez que se entiende las necesidades de los clientes y el estado del Mercado, puedes identificar:

- Modificaciones potenciales a tus productos o servicios y actives siempre que esos cambios sean realistas.
- Nuevos productos y servicios de ser comercialmente viables, y
- Mejoras a los procesos comerciales que beneficiarán a los clientes

3.3.2. Desarrollo

Es un concepto asociado a los territorios de la economía y fundamentalmente de la tecnología. De manera clara, hay desarrollo al buscarse sistemáticamente una aplicación de los conocimientos adquiridos científicamente. Desarrollo es, en consecuencia, “hacer una aplicación de un conocimiento básico hasta que pueda convertirse en tecnología”, y de acuerdo a ello generar un cierto crecimiento económico. (Schröder, 1973)

3.3.3. Investigación y Desarrollo

El término investigación y desarrollo, abreviado I+D, (en inglés research and development, abreviado R&D), puede hacer referencia, según su énfasis a la investigación en ciencias aplicadas o de ciencia básica o bien en el desarrollo de ingeniería, que persigue con la unión de ambas áreas un incremento de la innovación que conlleve un aumento en las ventas de las empresas.

En las fuentes bibliográficas hay varias definiciones del término «investigación y desarrollo», si bien están marcadas por las mismas características. “La I+D abarca todas las actividades metódicas y sistemáticas sobre una base de métodos científicos con el cometido de adquirir más conocimientos”. (Schröder, 1973)

La I+D debe diferenciarse de una amplia gama de actividades conexas que tienen una base científico-tecnológica.

Estas actividades están muy estrechamente relacionadas con la I+D, tanto a través de los flujos de información como en lo concerniente a operaciones, instituciones y personal, pero, en la medida de lo posible, no deberían tenerse en cuenta en la medición de las actividades de I+D.

Todas las empresas, independiente de si son grandes o pequeñas, necesitan seguir mejorando sus productos, servicios y procesos comerciales para anticiparse y responder a las cambiantes necesidades de sus clientes.

Esto significa invertir tiempo y dinero en hacer investigación de mercado para establecer esas necesidades y para desarrollar productos y servicios que las satisfagan.

3.3.4. Personal Ocupado en la empresa en Actividades de I&D

A. Personal en función de su ocupación:

- Investigadores: Son los científicos o ingenieros implicados en la concepción o creación de nuevos conocimientos, productos, procesos, métodos y sistemas. También están incluidos los gerentes y administradores dedicados a la planificación y gestión de los aspectos científicos y técnicos del trabajo de los investigadores, así como los estudiantes postgraduados que realicen actividades de I+D. (Autores, 2001)
Normalmente poseen una formación a nivel de título universitario superior, se incluirá también en este apartado a aquellas personas que, careciendo del mencionado título, ocupen puestos de trabajo propios de este nivel.
- Técnicos: Lo constituyen las personas que participan en los proyectos de I+D ejecutando tareas científicas y técnicas, normalmente bajo la supervisión de los científicos o ingenieros. Muchos de ellos son titulados técnicos, pero otros no lo son, si bien ocupan plazas de un nivel equiparable, por lo que se contarán en este grupo al cumplimentar esta encuesta. (Autores, 2001)
- Auxiliares: Se refiere al restante personal de apoyo, que incluye artesanos cualificados y no cualificados, secretarías y personal de oficina que participan en los proyectos de I+D asociados directamente con tales proyectos. (Autores, 2001)

B. Personal a dedicación plena: Se considera en esta categoría a aquellos que emplean al menos el 90% de su jornada laboral en actividades de I+D.

C. Personal a dedicación Parcial: Comprende aquellas personas que dedican aproximadamente entre el 10% y el 90% de su jornada laboral a actividades de I+D, y el resto a actividades de otro tipo. Se incluirán también en este apartado las personas que hayan realizado actividades de I+D durante un periodo de tiempo inferior al año, aunque estuviese en dedicación plena. (Autores, 2001)

3.3.5. Actividades de Innovación

A. Innovación de Producto: Se considera Innovación de producto si la nueva tecnología permite un mejor rendimiento del bien o servicio y/o si se consigue una ampliación del rango de productos o servicios.

B. Innovación de Procesos:

Procesos con las siguientes características:

- Mayor automatización o integración y flexibilidad
- Mejora de la calidad, seguridad y entorno.

Logística y Control con las siguientes características:

- Mayor eficiencia y mejor planificación gracias a nuevas tecnologías.
- Mayor Flexibilidad en la distribución
- Mejora del Control de Inventarios.

C. Innovación de Producto y de Proceso: Empresas que realizan innovaciones tanto de producto como de proceso.

3.3.6. Gasto en Innovación

En los gastos de Innovación, se incluyen todos los gastos de la empresa en proyectos de innovación, hayan tenido éxito o no.

I+D Interna:

Los gastos en actividades de I+D realizadas por encargo de otras empresas, organismos u otras instituciones o entidades no deben considerarse como un gasto interno de la empresa en sus proyectos de Investigación.

I+D Externa:

- Adquisición de Maquinaria y Equipo: Comprende todos los gastos de la empresa para la compra de maquinaria y bienes de equipo relacionados con productos y procesos tecnológicamente nuevos o mejorados que no estén incluidos como gastos de I+D.
- Adquisición de otros conocimientos externos: Comprende el coste de las adquisiciones de patentes y de invenciones no patentadas de la concesión de licencias y de la divulgación del Know how, de las transacciones relativas a las marcas de fábrica, diseños, modelos de utilidad y servicios con un contenido tecnológico relacionados con innovaciones de productos y de proceso. También se incluye la adquisición de software no incluidos en otra parte. (Autores, 2001)
- Diseño, otros preparativos para la preparación y/o distribución:
 1. Gastos en diseño industrial no incluidos en los gastos en I+D
 2. Gastos en ingeniería Industrial
 3. Gastos para el lanzamiento de la fabricación
- Formación: Comprende los gastos de formación relacionados con la introducción de innovaciones. Incluye tanto la adquisición de servicios externos como los gastos de formación en el trabajo. (Autores, 2001)
- Comercialización de productos tecnológicamente nuevos o mejorados: Comprende los gastos para el lanzamiento de un producto tecnológicamente nuevo o mejorado, incluyendo estudios previos de mercado, comercializaciones experimentales, adaptación del producto a los diferentes mercados y publicidad de lanzamiento. (Autores, 2001)
- Adquisición de Nuevas Tecnologías: Comprende la adquisición de todos aquellos recursos y medios técnicos que giran en torno a la información y a la comunicación que se han de utilizar en las actividades de innovación o I+D, como el arrendamiento de equipos informáticos, acceso a internet, adquisición de bancos electrónicos de datos. (Autores, 2001)

3.4. Investigación y Desarrollo Farmacéutico

El proceso de investigación y desarrollo es largo y complejo, involucra grandes costos y pocas posibilidades de éxito. De las muchas moléculas identificadas y ensayadas muy pocas llegan a los estantes de las farmacias, siendo desechadas la mayoría en distintas etapas del proceso. La complejidad del proceso es manejada por una diversidad de disciplinas científicas que incluye químicos orgánicos, biólogos moleculares, toxicólogos, médicos, farmacólogos, bioquímicos y científicos de la computación. Todos participan en alguna etapa del proceso, lo que en parte explica los enormes costos involucrados. “En promedio, el proceso de estudiar y ensayar una nueva droga dura 12-15 años y significa una inversión cercana a los US\$ 600 millones antes que ésta sea aprobada para su comercialización” (Srikanthan, 1998); sólo una de 5.000 drogas que entren a la etapa de ensayos pre-clínicos será aprobada para uso terapéutico (Autores, 2001).

“La mayoría de las moléculas (90%) son desarrolladas por las grandes casas farmacéuticas internacionales y no por las universidades u otros organismos” (Dimasi, 1995).

Según las leyes actuales, debe demostrarse la eficacia y seguridad de todos los medicamentos nuevos para poder llegar a ser comercializados. Ninguna droga es absolutamente segura y siempre hay riesgo de alguna reacción adversa, pero si al sopesar los beneficios terapéuticos y los riesgos de complicaciones o efectos adversos, los primeros son mayores, los organismos administradores del manejo de fármacos y alimentos podrán aprobar su uso. (Ley de Patentes Internacionales)

Es por ello que según el Artículo 36 del Código de Salud “Capacidad en investigación: el estado fortalecerá la capacidad de las instituciones que conforman el Sector, en Investigación y Desarrollo tecnológico, fomentando el desarrollo de centros de investigación y ejecución de proyectos así como formando y capacitando recursos humanos” (CODIGO DE SALUD DE GUATEMALA)

3.4.1. El costo de desarrollar un nuevo medicamento

Los gastos de investigación y desarrollo varían mucho de un nuevo fármaco a otro. Los costos dependen del tipo de drogas se están desarrollando, la probabilidad de fracaso, y si el fármaco se basa en una molécula que no se utiliza antes de cualquier producto farmacéutico o en cambio es una modificación gradual de un medicamento existente.

3.4.2. Las tendencias en I & D y La producción de nuevos medicamentos

La industria farmacéutica gasta más en investigación y desarrollo, en relación a sus ingresos por ventas, que casi cualquier otra industria en los Estados Unidos. Según diversas estimaciones, la industria es real (ajustada por inflación) el gasto en fármacos de I + D ha crecido entre tres y seis veces en los últimos 25 años y que el ascenso ha sido muy igualados por el crecimiento de la droga ventas. A pesar de esos aumentos, no ha habido pocos cambios en el número de nuevos fármacos innovadores aprobados para su uso cada año, a pesar de que el gobierno federal ha simplificado su proceso de aprobación de medicamentos (Autores, 2001).

3.4.3. La rentabilidad y la inversión en I & D en la industria farmacéutica

La gente pone mucho valor en su salud. Dado que la mayoría de la demanda de productos farmacéuticos proviene de los consumidores que no están en plena salud, su disposición a pagar por algunos tipos de drogas pueden ser muy altas (no sólo en términos absolutos sino también en relación con el costo de fabricación y suministro de los medicamentos).

Por otra parte, de seguro protege a muchos consumidores del costo total de sus opciones de medicamentos recetados. Cuando algunos medicamentos competidores están disponibles, la demanda puede ser particularmente insensible al precio. Por todas estas razones, muchos medicamentos de marca se venden con un recargo considerable sobre su costo unitario de producción (Autores, 2001).

El precio de los medicamentos de marca, pone de relieve las tensiones múltiples, uno de ellos es entre el alto costo a largo plazo de desarrollo un nuevo medicamento y la mucho más baja a corto plazo los costos de producción que. Otra tensión se encuentra entre los accionistas las expectativas de que las compañías farmacéuticas se maximizar sus beneficios y las nociones de los consumidores de la justicia (Collazo, 1995).

3.5. Estudio Clínico y Preclínico

3.5.1. Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos

A principios del siglo XIX en nuestro país, los fármacos disponibles para la terapéutica, se encontraban en preparaciones crudas de plantas, animales o minerales. Posteriormente, debido al desarrollo de la experimentación fisiológica, y de la química medicinal en países Europeos, el aislamiento, purificación e identificación de componentes activos de viejas preparaciones, así como la síntesis de nuevos fármacos, se hizo posible (Alvarez, 2011).

El avance de la farmacología, favorecido por el desarrollo de métodos de experimentación, no sólo permitió distinguir los principios activos de preparaciones que contenían mezclas complejas de sustancias, sino también permitió determinar cómo éstos producen sus efectos en los organismos vivos (Alvarez, 2011).

3.5.2. La farmacología clínica

Es la disciplina médica que estudia la farmacodinamia y la farmacocinética de los fármacos en humanos, incluyendo sus efectos terapéuticos y adversos, así como los riesgos que acompañan su empleo. La farmacología clínica es el puente entre las ciencias básicas y la terapéutica clínica; el farmacólogo clínico es el responsable de realizar los estudios que evidencian la seguridad y la eficacia de los fármacos en la especie humana.

3.5.3. Solicitud para estudiar un nuevo fármaco en humanos

Cuando un compuesto satisface las pruebas farmacológicas, toxicológicas y bioquímicas realizadas durante la investigación preclínica, el patrocinador del estudio del nuevo fármaco, presenta ante las agencias regulatorias, un expediente (dossier en inglés) que describe completamente y con detalle los resultados de los estudios preclínicos. Dicho documento tiene como propósito obtener la aprobación gubernamental para realizar los ensayos clínicos con el nuevo fármaco (Castel, Figueras, & Vigo, 2006).

De ser aprobado por la agencia regulatoria correspondiente a la jurisdicción en donde se valora el expediente, le asignan al nuevo fármaco una aplicación que por ejemplo en la FDA denominan IND (Investigational New Drug Application) que autoriza al patrocinador, generalmente una compañía farmacéutica, a realizar los estudios clínicos (Alvarez, 2011).

El término de «nuevo fármaco» se utiliza en las siguientes situaciones: a) cuando se trata de un fármaco que no se ha utilizado en humanos para el tratamiento de enfermedades, b) combinaciones de fármacos ya aprobados, c) fármacos ya aprobados pero que requieren evaluación en otro tipo de enfermedad y por último d) para una nueva forma de dosificación de un fármaco aprobado previamente. (Alvarez, 2011)

3.5.4. Investigación en Humanos

No obstante, para que el «nuevo fármaco» cumpla eficientemente con las normas regulatorias de investigación preclínica y obtenga la aplicación IND, la presentación de reacciones adversas en la primera fase de investigación clínica desafortunadamente no se pueden prevenir, porque manifestaciones clínicas como somnolencia, tinnitus o confusión mental, entre muchas otras, no son fácilmente reconocidas en los estudios preclínicos con animales. (Alvarez, 2011)

De hecho, se estima que alrededor de la mitad de los efectos indeseables producidos por la administración de fármacos, se identifican sólo durante los ensayos clínicos en humanos.

Nadie puede certificar que un «nuevo fármaco» estará exento de producir reacciones adversas, sin embargo, la exigencia de estudios preclínicos y la evaluación cuidadosa del expediente del nuevo fármaco, permitirá identificar potenciales riesgos de toxicidad para prevenirlos.

3.5.5. El consentimiento informado

Antes de que un nuevo fármaco sea investigado en humanos, la ley señala que se requiere de un documento conocido como consentimiento informado, donde el sujeto o sus representantes autorizan su participación. Los elementos básicos del consentimiento informado incluyen: a) una clara explicación de los propósitos del estudio; b) los procedimientos a seguir, incluyendo los experimentales; c) la descripción de los riesgos y los beneficios anticipados; d) la revelación de procedimientos alternativos apropiados que pudieran ser una ventaja para el sujeto durante el estudio. (Anonimo, 2000)

Por ley se debe ofrecer al participante una clara respuesta a todas sus preguntas, en particular a las que conciernen con los procedimientos empleados, y comunicarle que tiene la libertad para consentir los estudios o abandonar su participación en cualquier momento del proyecto. Éstas y otras normas que actualmente rigen la investigación clínica, aparecen como resultado de las atrocidades cometidas en pro de la ciencia antes, durante y después de la Segunda Guerra Mundial. El Código de Núremberg, la declaración de Helsinki y la Conferencia Internacional de Armonización son documentos internacionales que puntualizan los principios generales, en esencia de carácter ético, que toda persona relacionada con la investigación clínica debe conocer. (Anonimo, 2000)

3.5.6. Fases del estudio clínico de un fármaco nuevo

Cuando un fármaco nuevo posee la autorización gubernamental para su investigación en humanos, se inicia el estudio clínico a través de las fases de investigación descritas a continuación:

Fase I. Los estudios son realizados principalmente en un pequeño grupo de voluntarios sanos (20-80), por investigadores capaces de evaluar datos farmacológicos y toxicológicos.

Los objetivos principales de esta fase son: a) revisar la seguridad al valorar la presencia de efectos dañinos, b) la tolerabilidad al establecer los límites probables de valores de dosis clínicas seguras y c) la farmacocinética al valorar la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco en estudio. (Antal, 2005)

En la fase I las pruebas no son ciegas, es decir tanto los sujetos en estudio como los investigadores conocen el medicamento que se está administrando. (Antal, 2005)

Fase II. Cuando en la fase I son obtenidos resultados confiables, por primera vez el fármaco es estudiado en pacientes con una enfermedad determinada a tratar.

Los estudios de fase II en su mayoría, son estudios experimentales aleatorizados y tienen como propósito valorar la eficacia del fármaco nuevo en la enfermedad para la cual es diseñado.

En esta fase, el fármaco es administrado a un número relativamente reducido de pacientes con la enfermedad (20-80), revisión cuidadosa de personal calificado para determinar la eficacia y seguridad del fármaco. En esta fase, el clínico necesita estar familiarizado con la patología que se está tratando, y diseña con frecuencia un estudio ciego en donde los pacientes desconocen el tratamiento. Además del grupo que recibe el fármaco nuevo, se incluye otro grupo que recibe el fármaco de referencia (control positivo). Probablemente esta fase es la prueba más crucial en el desarrollo y evaluación de un fármaco nuevo. La decisión para proceder con ensayos clínicos en grandes poblaciones, se toma en esta fase que emplea un número limitado de pacientes. La carencia de eficacia clínica es una razón común para continuar el estudio. (Antal, 2005)

Fase III. Los estudios de la fase I y II proveen información razonable para discontinuar o continuar con el desarrollo del nuevo fármaco. Si esto último fuera el caso, el patrocinador se reúne con personal de las agencias regulatorias y discuten los planes para la fase III.

En esta fase, los ensayos clínicos controlados son conducidos por investigadores calificados que controlan una gran población de pacientes, con el propósito de obtener datos que sustenten o no la eficacia y la seguridad del nuevo fármaco con respecto a un fármaco de referencia. (Antal, 2005)

Más de 150 clínicos pueden participar y supervisarán a más de 1,000 a 3,000 pacientes, por esta razón los ensayos que se diseñan tratan de disminuir los errores ocasionados por el sesgo de ambos. En consecuencia se diseñan estudios doble ciego y cruzado. Estos estudios son difíciles de organizar y extremadamente costosos, y a menudo duran de 2 a 10 años con un promedio de cinco, particularmente si el tratamiento es diseñado para retardar la progresión de una enfermedad crónica.

Cuando el patrocinador está convencido de que los datos obtenidos en la fase III justifican aprobar el fármaco como eficaz y seguro para el uso propuesto, solicita una aplicación de un nuevo fármaco en Estados Unidos; es la FDA quien aprueba y otorga la aplicación NDA (por sus siglas en inglés New Drug Application).

Las agencias regulatorias requieren muestras del fármaco en estudio, el etiquetado y el inserto del envase que lo acompañará en todos los embarques a médicos y farmacias. Todo ello para satisfacer las normas de manufactura, y proveer al público las guías aprobadas por las agencias regulatorias sobre cómo utilizar el nuevo medicamento. (Alvarez, 2011)

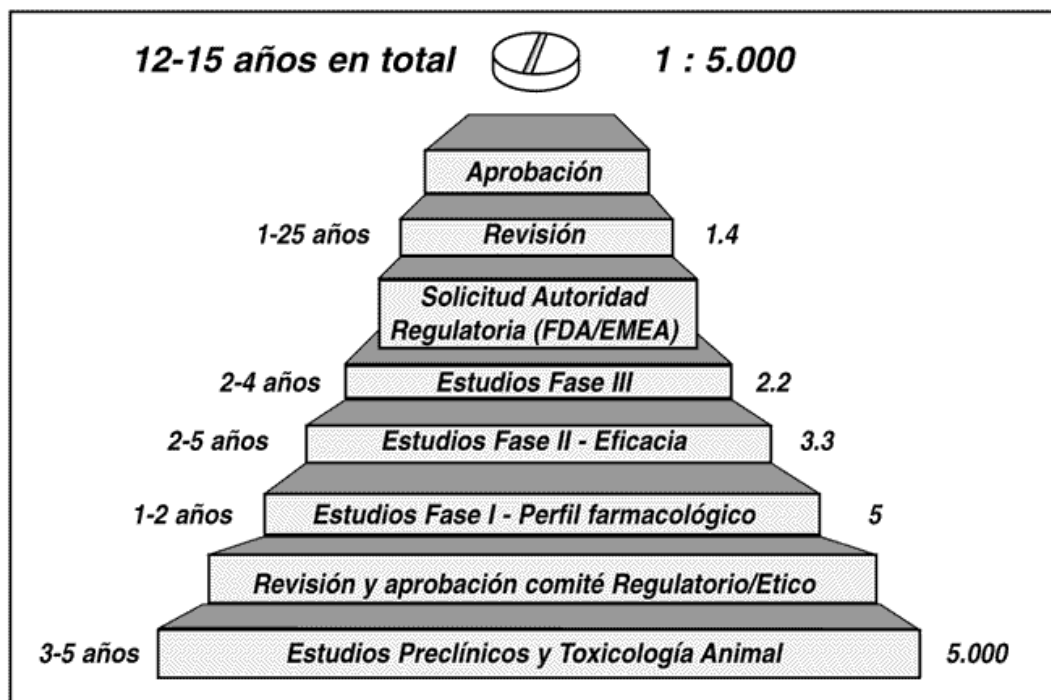
Fase IV. La responsabilidad del patrocinador y de las agencias regulatorias sobre el medicamento aprobado, no termina con la comercialización y venta del producto, sino que continúa durante todo el periodo de su uso clínico. Aunque no hay una definición aceptada sobre la fase IV, este término comúnmente se aplica a todos los aspectos de investigación que son posteriores al otorgamiento de la aplicación NDA, y a la disponibilidad del nuevo fármaco para su extenso uso clínico en población abierta. (Antal, 2005)

Durante esta fase, las solicitudes del patrocinador de que la eficacia y seguridad del nuevo medicamento aparezcan en folletos en inglés (brochures) y anuncios, son revisadas y aprobadas por las agencias regulatorias.

Es de gran importancia que el patrocinador informe a las agencias regulatorias cada 3 meses, durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo y posteriormente cada año, sobre los estudios clínicos realizados con el nuevo medicamento, sobre la cantidad de medicamento distribuido y anuncios de los mismos, sobre los efectos colaterales, daños, reacciones alérgicas o tóxicas y fracasos que ha tenido el nuevo medicamento para ejercer su acción farmacológica esperada. (Antal, 2005)

El análisis de la presentación informada sobre la identificación de importantes efectos adversos (farmacovigilancia), puede limitar el uso del nuevo medicamento a un grupo de pacientes particulares, o definitivamente retirarlo del mercado. (Antal, 2005)

Figura No. 1. Fases de Desarrollo y Tiempo de cada fase:



Proceso de descubrimiento, desarrollo y aprobación de drogas.

Fuente tomada de: (Antal, 2005)

3.6. Desarrollo de Medicamentos

Se entiende como desarrollo, la condición de vida de una sociedad en la cual las necesidades auténticas de los grupos y/o individuos se satisfacen mediante la utilización racional, es decir sostenida, de los recursos y los sistemas naturales. (Definición, 2009)

Para ello se utilizarían tecnologías que no se encuentran en contradicción con los elementos culturales de los grupos involucrados. Este concepto integra elementos económicos, tecnológicos, de conservación y utilización ecológica, así como la sociedad y político. La esfera de poder, dentro del contexto social se hace necesaria como forma organizativa y de cohesión legítima, legal y funcional dentro de grupos sociales y como instancia de toma de decisiones entre individuos.

3.6.1. Mercado Global

Entre las áreas de mayor crecimiento y potencial se encuentran productos en Fase II de oncología (398), para combatir la diabetes (81), enfermedades respiratorias (70), antivirales (92) y contra el Alzheimer (41). Una de las áreas más recientes de focalización de la inversión son los productos biotecnológicos, que representan cerca de 25% de los productos en fase de progreso en I+D, aunado a la nueva ola de inversiones en biocomparables. (Alvarez, 2011)

3.6.2. Etapas del Desarrollo

El primer paso en la etapa de Desarrollo es la búsqueda de información:

- a. Técnica: Investigación Bibliográfica
- b. Regulatorio: Guías y Normas
- c. Legal: Revisión de Patentes

3.6.2.1. Técnica: Investigación Bibliográfica:

Fuentes bibliográficas: Son todos los recursos que contienen datos formales, informales, escritos, orales o multimedia. Se dividen en tres tipos: primarias, secundarias y terciarias.

Fuentes Primarias: Contienen información original, que ha sido publicada por primera vez y que no ha sido filtrada, interpretada o evaluada por nadie más. Son producto de una investigación o de una actividad eminentemente creativa.

Componen la colección básica de una biblioteca, y pueden encontrarse en formato tradicional impreso como los libros y las publicaciones seriadas; o en formatos especiales como las microformas, los videocasetes y los discos compactos. (Definición, 2009)

Fuentes Secundarias: Contienen información primaria, sintetizada y reorganizada. Están especialmente diseñadas para facilitar y maximizar el acceso a las fuentes primarias o a sus contenidos. Componen la colección de referencia de la biblioteca y facilitan el control y el acceso a las fuentes primarias.

Se debe hacer referencia a ellas cuando no se puede utilizar una fuente primaria por una razón específica, cuando los recursos son limitados y cuando la fuente es confiable. La utilizamos para confirmar nuestros hallazgos, ampliar el contenido de la información de una fuente primaria y para planificar nuestros estudios. (Definición, 2009)

Fuentes Terciarias: Son guías físicas o virtuales que contienen información sobre las fuentes secundarias. Forman parte de la colección de referencia de la biblioteca. Facilitan el control y el acceso a toda gama de repertorios de referencia, como las guías de obras de referencia o a un solo tipo, como las bibliografías. (Definición, 2009)

Revistas de investigación: Las revistas científicas se publican desde hace más de cien años y constituyen el medio de comunicación más usado para transmitir los resultados originales de la investigación. La revista expresa en virtud de su actualidad, el estado de la Ciencia en un momento determinado. (Definición, 2009)

Los contenidos de las revistas pueden adoptar tres tipos de formatos:

- Trabajos completos. Como su nombre indica, la idea que suscitó el trabajo se desarrolla hasta lograr los objetivos propuestos. Proporcionan una información detallada sobre aspectos teóricos y prácticos de los procesos utilizados y de los compuestos obtenidos.
- Notas. Son contribuciones de mayor brevedad que los trabajos completos, pero de características análogas.
- Comunicaciones. Reflejan de forma condensada los resultados preliminares de un tema de relevancia. Contienen un mínimo de detalles experimentales, que posteriormente se incluyen en la elaboración del trabajo completo.

Fuentes Oficiales:

1. Farmacopeas (Americana, Mexicana, Europea)
2. Patentes
3. Diario Oficial
4. Handbook

Fuentes No Oficiales:

1. Revistas
2. Artículos
3. Libros
4. Sitios de Internet

Fuentes Oficiales de Internet:

1. Food and Drug Administration (FDA): <http://www.fda.gov>: Ofrece una enorme colección de manuales, artículos, informes, recomendaciones, etc., sobre uso e investigación terapéutica, medicamentos, toxicología, cosmética, etc.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS) <http://www.who.int>: Excelente web con todo tipo de recursos de información emitida por la organización en español, bases de datos de artículos, etc.
3. Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (Agemed): <http://www.emea.eu.int>: Permite la consulta de documentos relativos a los fármacos registrados en la Unión Europea entre otros servicios.

4. CEGIMED:

Uno de los principales objetivos de **CEGIMED** es promover el uso racional de los medicamentos a través de información precisa, objetiva, y actualizada, sobre medicamentos a los profesionales de la salud, tanto del área hospitalaria como de farmacias, farmacéuticas, estudiantes y los consumidores de medicamentos.

3.6.2.2. Regulatorio: Guías y Normas

Guías: Una guía de actividad empresarial es una herramienta analítica que tiene como fin facilitar información al emprendedor sobre un sector o actividad concreta. El principal problema que encuentran los emprendedores al inicio de su proyecto, es la falta de información para la puesta en marcha de la idea de negocio. Ésta carencia es uno de los principales motivos de fracaso de las nuevas empresas. (Definición, 2009)

¿Qué guías puedo encontrar?

En las guías podrás encontrar CUATRO niveles de desagregación de la información: desde la información más global del mercado hasta la especificación por actividades concretas. (Brits, 2010)

Tipos de Guías:

- Guías sectoriales: son aquellas guías que analizan el conjunto de actividades (o micro actividades) que comparten un método, sin considerar el colectivo empresarial al que están dirigidas. Por ejemplo: Guía sobre Servicios a la Tercera Edad.
- Guías de actividad: estas guías se refieren a un método concreto de hacer las cosas para un colectivo específico con unas tareas precisas. Tienen un ámbito que supera el local. Por ejemplo: Guías de Asistencia para la Tercera Edad.
- Guías de micro actividades: estas guías coinciden en la definición con las anteriores, pero o su ámbito de actuación es generalmente local. Por ejemplo: Guía de Centros de Día.
- Guías adaptadas a los Entornos Locales. Obtenidas a partir de Proyectos de Detección de Oportunidades de Negocio y Dinamización Empresarial, están dirigidas a las comarcas de Galicia

Normas: El término **norma** (del latín, *norma* 'regla'), tiene gran variedad de acepciones:

- En Derecho, una norma jurídica es una regla u ordenación del comportamiento dictada por una autoridad competente, cuyo incumplimiento trae aparejado una sanción (Definición, 2009).
- En Informática, la normalización de una base de datos consiste en aplicar una serie de reglas a las relaciones para evitar la redundancia de los datos y proteger su integridad (Definición, 2009).
- En Lingüística, norma se refiere a las construcciones usuales o a una abstracción lingüística (Definición, 2009).
- En Tecnología, una norma o estándar es una especificación que reglamenta procesos y productos para garantizar la interoperabilidad (Definición, 2009).

Más específicamente, una norma de calidad es una regla o directriz para las actividades, diseñada con el fin de conseguir un grado óptimo de orden en el contexto de la calidad.

Las normas GMP (del inglés, Good Manufacturing Practice) son un conjunto de normas y procedimientos a seguir en la industria farmacéutica para conseguir que los productos sean fabricados de manera consistente y acorde a ciertos estándares de calidad. (Definición, 2009)

3.6.2.3. Legal: Revisión de Patentes

Patente: “Es un derecho exclusivo que concede el estado, a través del Organismo de la Propiedad Intelectual a una persona física o moral por su invención (producto o proceso), que ofrece una nueva manera de hacer algo o una solución”. (Alvarez, 2011)

Una patente proporciona para la invención al titular de la patente. – La protección se concede durante un período de 20 años

Beneficios de Patentar:

- Prestigio: Reconocimiento como inventor
- Fácil publicación
- Posibilidades de Licencia
- Establecimiento de acuerdos comerciales para ejercer libertad de operación.
- Recuperación de la inversión de Desarrollo
- Ventaja comercial sobre competidores

Procedimiento para Obtener una patente:

- Se solicita en el país donde se desea proteger la invención y se otorga a cambio de la plena divulgación de la tecnología al público.
- Se concede en las oficinas nacionales de patentes. Lo anterior señala que la patente se limita al país concedido.
- También se solicita (tramita) en una oficina regional que actúa a nombre de varios países: Por ejemplo la OEP (Org. Eur de Patentes) o la ORIDO (África)
- Basados en lo anterior las oficinas regionales tramitan las solicitudes y conceden patentes; y APLICAN a los estados miembros de estas.
- Se debe consultar El Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el cual NO contempla concesión de patentes internacionales.
- Ingresar una solicitud de patente en la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI o WIPO en inglés), a través de una sola oficina de propiedad industrial u oficina receptora.

“Serán patentables las invenciones que sean nuevas, resultado de una actividad inventiva y susceptible de aplicación industrial, excepto, los procesos esencialmente biológicos para la producción y propagación de plantas y animal, el material biológico y genético tal como se encuentra en la naturaleza, las razas animales, el cuerpo humano y las partes vivas que lo componen y las variedades vegetales”. (Ley de Patentes Internacionales)

Sitios Oficiales de Patentes:

- www.wipo.int
- www.impi.gob.mx
- <http://sigas.impi.gob.mx/>
- www.uspto.gov
- www.espacenet.com
- www.patent.gov.uk

Propiedad Intelectual: La propiedad intelectual, desde el punto de vista de la tradición continental europea y de buena parte de los países latinoamericanos, supone el reconocimiento de un derecho particular en favor de un autor u otros titulares de derechos, sobre las obras del intelecto humano. (Ley de Patentes Internacionales)

La propiedad intelectual es un derecho patrimonial de carácter exclusivo que otorga el Estado por un tiempo determinado para usar o explotar en forma industrial y comercial las invenciones o innovaciones, tales como un producto técnicamente nuevo, una mejora a una máquina o aparato, un diseño original para hacer más útil o atractivo un producto o un proceso de fabricación novedoso; también tiene que ver con la capacidad creativa de la mente:

- Las invenciones,
- Las obras literarias y artísticas,
- Los símbolos, los nombres,
- Las imágenes y privilegios.

El titular de la propiedad intelectual tiene la facultad para evitar que cualquier persona tenga acceso o haga uso de su propiedad sin su consentimiento.

Los derechos de propiedad intelectual que otorga cada país son independientes entre sí, por lo que una misma idea, invención, obra o carácter distintivo puede ser objeto de protección en una pluralidad de Estados, existiendo tantos títulos de protección como Estados que la hayan otorgado. (Melgar Fernández, 2005)

La propiedad intelectual se divide en 3 ramas:

1. Derechos de autor: Obras literarias, artísticas y científicas
2. Derechos de Conexos: Interpretaciones, ejecuciones, fonogramas y emisiones
3. Propiedad Industrial: Invenciones en todos los ámbitos de la actividad humana.

3.7. Formas Farmacéuticas

Los fármacos no se administran como sustancias químicas puras; por el contrario, casi siempre se utilizan en forma de formas farmacéuticas (FF) que varían desde simples soluciones a sistemas de liberación complejos, obtenidos mediante el uso de aditivos o excipientes adecuados y la aplicación de tecnologías de diversa complejidad.

Las formas farmacéuticas pueden diseñarse para ser administrados por distintas vías según su propósito o lugar de acción. En la siguiente Tabla se muestran las diferentes alternativas de formulación según la vía de administración.

Tabla No. 3: Vías de Administración

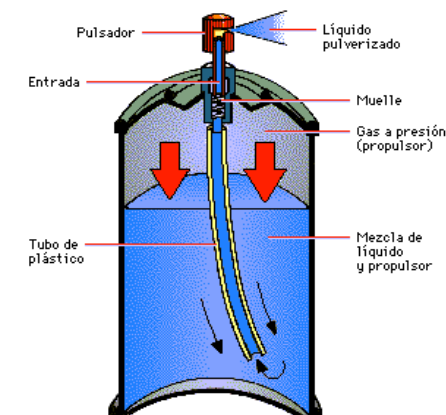
Vía de administración	Formas Farmacéuticas
Oral	Soluciones, jarabes, suspensiones, emulsiones, geles, polvos, gránulos, cápsulas y comprimidos
Rectal	Supositorios, pomadas, cremas, polvos, soluciones
Tópica	Pomadas, cremas, pastas, lociones, geles, soluciones, aerosoles tópicos
Parenteral	Inyecciones (solución, emulsión, suspensión), implantes, irrigación y soluciones para diálisis
Respiratoria	Aerosoles (solución, emulsión, suspensión, polvo), inhaladores, aerosoles, gases

Fuente: (Llabot, Palma, & Allemandi, 2007)

3.7.1. Tipos de Formas Farmacéuticas

1. Aerosoles: Son productos que se envasan a presión y contienen ingredientes terapéuticamente activos que se liberan mediante la activación de un sistema de válvula apropiado. Están destinados a la aplicación tópica sobre la piel y a la aplicación local en las fosas nasales (Aerosoles Nasales), en la cavidad bucal (Aerosoles linguales), o en los pulmones (Aerosoles para inhalación). “El termino Aerosol se refiere a la niebla fina de rocío que liberan la mayoría de los productos presurizados” (USP32, 2009).

Figura No.2. Aerosoles



© Microsoft Corporation. Reservados todos los derechos.

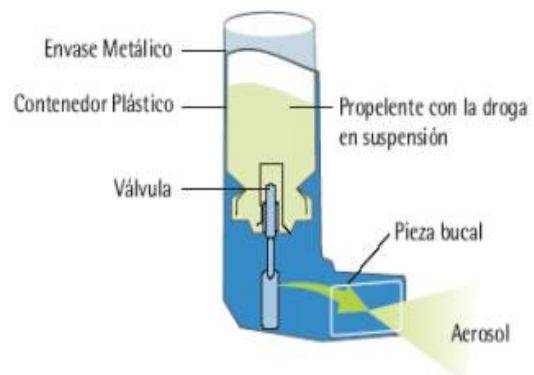


Imagen tomada de: (Orellana, 2011)

2. Bolos: Los bolos son tabletas grandes alargadas destinadas para la administración en animales.
3. Cápsulas: Las cápsulas son formas farmacéuticas sólidas en las que el fármaco está contenido dentro de un receptáculo “cubierta” soluble, dura o blanda, por lo general de gelatina; pero también puede ser de almidón u otras sustancias apropiadas.

Los tamaños van desde la No. 5, la más pequeña, hasta la No. 000, la más grande; no obstante la No. 00 es, por lo general el mayor tamaño aceptado por los pacientes. Las capsulas están constituidas por dos partes cuerpo y tapa, una de las cuales se desliza sobre la otra. (USP32, 2009).

Figura No. 3. Cápsulas

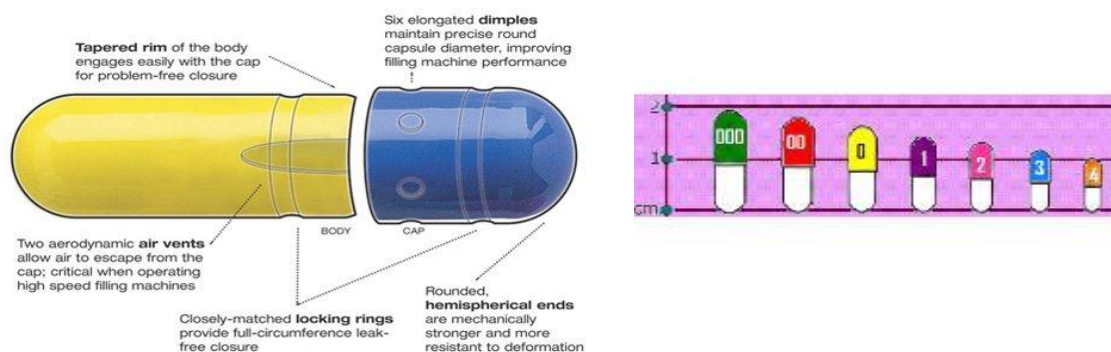


Figura tomada de: (Llabot, Palma, & Allemandi, 2007)

4. Concentrados para baño: Son preparaciones que contienen uno o más ingredientes activos, por lo general, en forma de pasta o solución.

Se emplean para preparar una suspensión, emulsión o solución más diluida de los ingredientes activos para la prevención y tratamiento de infecciones ectoparasitarias en animales. (USP32, 2009)

5. Cremas: Las cremas son formas farmacéuticas semisólidas que contienen uno o más fármacos disueltos o dispersos en una base adecuada.

“Este término se aplica tradicionalmente a los semisólidos con una consistencia relativamente líquida, formuladas con emulsión de agua/aceite o como emulsión aceite/agua”. (USP32, 2009)

6. Emulsiones: Las emulsiones son sistemas de dos fases en los que se dispersa un líquido en otro en forma de gotas pequeñas.

Las emulsiones se estabilizan mediante agentes emulsificantes que impiden la coalescencia, es decir, la fusión de gotas pequeñas en gotas más grandes. Todas las emulsiones requieren un agente antimicrobiano ya que la fase acuosa que contiene promueve la proliferación de microorganismos. (USP32, 2009)

Figura No. 4. Emulsiones

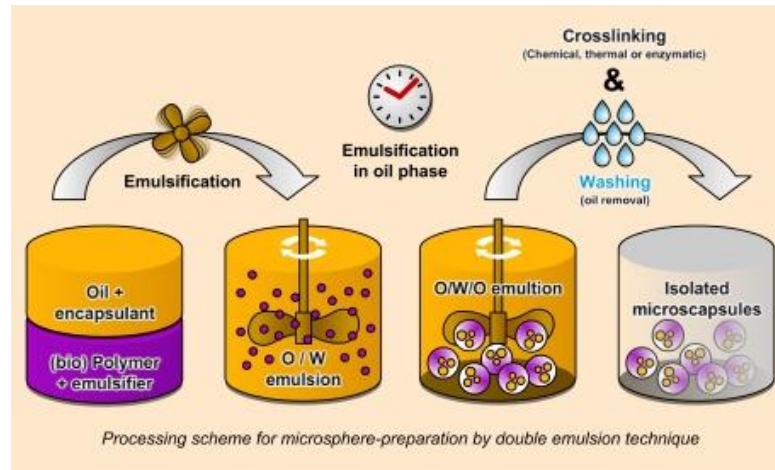


Figura tomada de: (Brits, 2010)

7. Extractos y Extractos Fluidos: los extractos son preparaciones concentradas obtenidas por la extracción de los componentes activos de fármacos vegetales o animales, con disolventes apropiados, mediante la evaporación de todo o casi todo el disolvente y el ajuste de las masas o polvos residuales a las normas prescritas. Los extractos fluidos son preparaciones de medicamentos de origen vegetal, que contienen alcohol como disolvente o conservante, o como ambos; se preparan de tal modo que cada mL contenga componentes terapéuticos de 1 g del artículo normalizado que representa, ya sea vegetal o animal. (USP32, 2009)
8. Geles: A veces denominados Jaleas, son sistemas semisólidos compuestos de suspensiones de partículas inorgánicas pequeñas o de moléculas orgánicas grandes interpretadas por un líquido. Cuando la masa de gel consiste en una red de partículas discretas pequeñas, el gel se clasifica como un sistema de dos fases. Los geles se pueden emplear para administrar fármacos en forma tópica o en cavidades del cuerpo. (USP32, 2009).

Figura No. 5. Geles



Figura tomada de: (Steiger, 2011)

9. **Implantes (Pellets):** Los implantes o pellets son pequeñas masas sólidas, estériles, que contienen un fármaco altamente purificado y se preparan por compresión o moldeado. Se implantan en el cuerpo con el fin de proveer una liberación continua del medicamento durante un largo período de tiempo.
10. **Inhalaciones:** Las inhalaciones son medicamentos, o bien soluciones o suspensiones de uno o más fármacos, administrados por vía respiratoria nasal u oral, de acción local o sistémica. Las soluciones de fármacos, en agua estéril para inhalación, o en solución de cloruro de sodio para inhalación, se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. (USP32, 2009)
11. **Inyecciones:** Una inyección es una preparación destinada para la administración parenteral, o un producto para constituir o diluir antes de su administración parenteral. (USP32, 2009)

Figura No. 6. Inyecciones

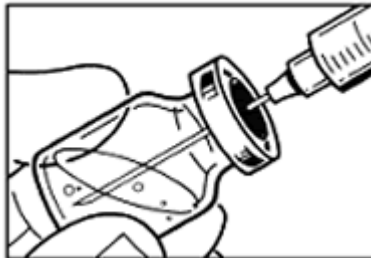


Figura tomada de: (Llabot, Palma, & Allemandi, 2007)

12. **Irrigaciones:** Las irrigaciones son soluciones estériles para bañar o lavar heridas abiertas o cavidades del cuerpo. Se emplean en forma tópica, nunca parenteral. Se indica en la etiqueta que no están destinados para inyección. (USP32, 2009)
13. **Tabletas de Disolución bucal:** Son preparaciones sólidas que se deben disolver o desintegrar lentamente en la boca. Contienen uno o varios medicamentos, generalmente en una base endulzada.
14. **Ungüentos:** Son preparaciones semisólidas destinadas para la aplicación externa sobre la piel o las membranas mucosas. (USP32, 2009)
15. **Preparaciones Oftálmicas:** Son medicamentos que se administran vía ocular, pueden ser ungüentos, soluciones, suspensiones o tiras.

Figura No. 7: Preparaciones Oftálmicas

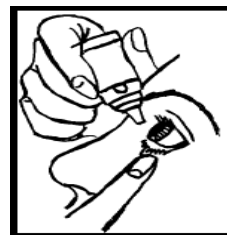


Figura tomada de: (Llabot, Palma, & Allemandi, 2007)

16. Pastas: Las pastas son formas farmacéuticas semisólidas de aplicación tópica, que contienen uno o más fármacos. Pueden ser de gel acuosa o pastas grasas que son menos grasas pero más absorbentes que los ungüentos, debido a que una alta proporción de fármacos son más hidrofílicos. Ej. Pasta Dental (USP32, 2009).
17. Polvos: Los polvos son mezclas homogéneas de fármacos y sustancias químicas secas divididas en partículas muy finas, y destinadas para uso interno (Polvo Oral) o externo (Polvo Tópico) (USP32, 2009).
18. Soluciones: Son preparaciones líquidas que contienen una o más sustancias químicas disueltas, es decir, dispersas molecularmente en un disolvente o mezcla apropiada de disolventes miscibles entre sí.

Las soluciones se clasifican según la vía de administración, como: soluciones orales y soluciones tópicas, o por la naturaleza de los solutos y disolventes, como alcoholados, tinturas y agua. Las soluciones destinadas para la administración parenteral se denominan oficialmente Inyecciones.

Entre las soluciones Orales se encuentran los Jarabes si la solución contiene una alta concentración de azúcar; si contiene alcohol como cosolvente se denomina Elixir. Las soluciones óticas son soluciones para la instalación en el oído externo, son preparados a base de glicerina u otros disolventes o dispersantes (USP32, 2009).

Figura No. 8. Soluciones



Figura tomada de: (Llabot, Palma, & Allemandi, 2007)

19. Tinturas: Son soluciones alcohólicas o hidroalcohólicas preparadas a partir de drogas vegetales o sustancias químicas (USP32, 2009).
20. Aguas Aromáticas: Son soluciones acuosas, transparentes, saturadas de aceites volátiles u otras sustancias aromáticas o volátiles. Tienen olores y sabores similares a los fármacos o sustancias volátiles a partir de las cuales se preparan y no tienen aromas extraños (USP32, 2009).

21. Supositorios: Son cuerpos solidos de diversos pesos y formas, adaptados para la introducción en el recto, vagina u orificio uretral del cuerpo humano. Por lo general se derriten, ablandan o disuelven a la temperatura corporal (36.5 – 37.5°C). Las bases habitualmente son manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polieilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (USP32, 2009).

Figura No. 9. Supositorios



Figura tomada de: (Llabot, Palma, & Allemandi, 2007)

22. Suspensiones: Son preparaciones líquidas constituidas por partículas sólidas dispersas en una fase líquida, en la cual dichas partículas son insolubles (USP32, 2009).
23. Sólidas o Tabletas: Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas que contienen una o más sustancias medicinales con o sin diluyentes. Se pueden clasificar en comprimidos y tabletas moldeadas de acuerdo con el método de fabricación. La mayoría se fabrica por compresión, la cual consiste en aplicar alta presión sobre polvos o granulados, empleando punzones o matrices de acero. Pueden ser de una amplia variedad de tamaños y diseños dependiendo de los punzones y las matrices que se utilicen (USP32, 2009).

Los tipos de tabletas pueden ser: caplets (forma de cápsula), bolos (grandes de uso veterinario), bucales (destinadas a administrarse en la cavidad bucal o sublingual, debajo de la lengua, en donde el fármaco se absorbe directamente a través de la mucosa oral), efervescentes (contienen mezclas de ácidos y bicarbonato de sodio, que liberan dióxido de carbono cuando se disuelven en agua), masticables (se pueden masticar o triturar con los dientes, generalmente tienen sabor agradable, lo que las hace fáciles de tragar sin dejar un sabor amargo o desagradable) (USP32, 2009).

3.8. Fases del Desarrollo de Formas Farmacéuticas Sólidas

3.8.1. Pre formulación

Cualquier principio activo que se pretenda comercializar para su utilización clínica debe pasar una serie de etapas encaminadas a la obtención de un medicamento seguro y eficaz. El trabajo que abarca el conocimiento de las características básicas tanto biofarmacéuticas como fisicoquímicas que van a influir en la elección y desarrollo de la forma farmacéutica final del medicamento se conoce como estudios de preformulación. (Alvarez, Tecnología Farmacéutica de Formas Sólidas, 2011)

El desarrollo de una nueva formulación implica la selección de excipientes y la realización de un proceso tecnológico de complejidad variable, es necesario el conocimiento de las propiedades físicas, químicas y biofarmacéuticas del principio activo y la influencia sobre ésta de los excipientes y del proceso tecnológico para obtener un medicamento estable, seguro y eficaz, por ello se desarrollan estudios de estabilidad de Preformulación (Estudios de Estabilidad tipo I) para identificar los productos de degradación, las causas de alteración e incompatibilidades. (Alvarez, Tecnología Farmacéutica de Formas Sólidas, 2011)

Los factores que afectan el desarrollo de un medicamento son:

1. Características fisicoquímicas y farmacotécnicas.
2. Características biofarmacéuticas.
3. Consideraciones previas farmacodinámicas y generales.

Consideraciones previas a Preformular:

1. Consideraciones biofarmacéuticas:

- Biodisponibilidad
- Vía de administración
- Características biofarmacéuticas de la formulación

2. Características Fisicoquímicas y Farmacotécnicas:

- Cristalinidad y polimorfismo
- Punto de fusión
- Solubilidad
- Fluidez
- Estabilidad
- Compatibilidad

3.8.1.1. PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS:

Las propiedades organolépticas son el conjunto de descripciones de las características físicas que tiene la materia en general, según las pueden percibir nuestros sentidos, como por ejemplo su sabor, textura, olor, color (Vila Jato & Lastres García, 2001).

Tabla No. 4. Terminología para Describir Propiedades Organolépticas:

Terminología Indicativa para describir las propiedades Organolépticas		
Color	Olor	Sabor
Blanco	Fuerte	Ácido
Amarillo Cremoso	Sulfuroso	Amargo
Marrón Claro	Afrutado	Suave
Brillante	Aromático	Intenso
	Inodoro	Dulce
		Insípido

Fuente tomada de: (Vila Jato & Lastres García, 2001)

3.8.1.2. Características Físicas de los excipientes:

Además del componente activo o terapéutico, las tabletas contienen materiales que se conocen como aditivos o excipientes, en ocasiones será excipiente único o mayoritario y por ello responsables de las características físicas y galénicas del medicamento terminado, en otras constituirá un componente más que contribuirá cumpliendo diferentes funciones, que dependen de la concentración, el momento de la incorporación, la variedad elegida o la manipulación previa a la que son sometidos (Alvarez, Tecnología Farmacéutica de Formas Sólidas, 2011).

Entre estos excipientes tenemos a los diluyentes, desintegrantes, deslizantes, lubricantes y cohesivos.

- a. Diluyentes: Son sustancias sin actividad farmacológica, con frecuencia la dosis única del componente activo es pequeña y la sustancia inerte se agrega para aumentar el volumen, con la finalidad de que la tableta tenga un tamaño práctico para la compresión. Pero a veces la función del diluyente no es única, muchos diluyentes muy comunes en la actualidad han sido modificados pudiendo actuar secundariamente como lubricantes, disgregantes, o favoreciendo la compresibilidad. Ej. Fosfato dicálcico, Sulfato de calcio, Lactosa, Celulosa, Almidón desecado, etc (Llabot, Palma, & Allemandi, 2007).
- b. Desintegrantes: También llamado disgregantes, se añaden a los comprimidos con el fin de promover su disgregación en un medio acuoso, incrementando su superficie y así permiten la rápida liberación de la sustancia activa.
- c. La disgregación es un fenómeno inverso a la agregación ó granulación, porque se busca romper las uniones formadas durante la compresión para poder liberar las sustancias activas de la matriz del comprimido, se ven involucradas las fuerzas de Van der Waals, uniones capilares, uniones de fusión y disolución parcial y puentes de hidrógeno (Llabot, Palma, & Allemandi, 2007).
- d. La mayoría de desintegrantes aumentan la capilaridad, adsorben humedad y esponjan. Los materiales que sirven como desintegrantes han sido clasificados como almidones, arcillas, celulosa, alginas, gomas y polímeros con enlaces cruzados. Ej.: El almidón de maíz, croscarmelosa, glicolato sódico de almidón, metilcelulosa, bentonita, el lauril sulfato en combinación con almidón (Llabot, Palma, & Allemandi, 2007).

- e. Deslizantes: Deslizante es toda sustancia que mejora las características de fluidez de una mezcla de polvos, el dióxido de silicio coloidal es el deslizante que más se usa, por lo general en concentraciones del 1% o menos. También se usa talco (libre de amianto), que puede servir tanto de lubricante como de deslizante al mismo tiempo (Llabot, Palma, & Allemandi, 2007).
- f. Lubricantes: Los lubricantes cumplen varias funciones, la principal es impedir el pegado de las tabletas sobre la superficie de los punzones, además favorecen una buena transmisión de fuerzas, reduciendo las fricciones interparticulares en el interior del comprimido, van a tener un efecto sobre las propiedades físicas del comprimido. Los lubricantes de uso común comprenden talco, estearato de Magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

En la mayoría de los casos son materiales hidrófobos, cantidades excesivas pueden hacer que las tabletas se “impermeabilicen”, de modo que incrementan su tiempo de desintegración y disminuye la velocidad de disolución de la droga. Entre los lubricantes solubles figuran benzoato de sodio, una mezcla de benzoato de sodio y acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina y Polietilenglicol 4000 (Llabot, Palma, & Allemandi, 2007).

- g. Cohesivos: Los agentes para impartir cohesión al material en polvo se llaman cohesivos o aglutinantes. Imparten a la formulación de la tableta una cohesividad que asegura que la tableta se mantenga intacta después de comprimirla y mejora las cualidades de fluidez mediante la formación de gránulos de la dureza y tamaño que se desean (Llabot, Palma, & Allemandi, 2007).

Los materiales que se suelen usar como cohesivos son almidón, gelatina y azúcares, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona. Otros agentes que pueden considerarse cohesivos en ciertas circunstancias son polietilenglicol, etilcelulosa, ceras, agua y alcohol.

- h. El agua y el alcohol no son cohesivos en el verdadero sentido de la palabra, pero por su acción disolvente sobre algunos componentes como lactosa, almidón y celulosa, convierten el material pulverizado en gránulos y la humedad residual retenida permite que los materiales se adhieran entre sí al comprimirlos (Llabot, Palma, & Allemandi, 2007).

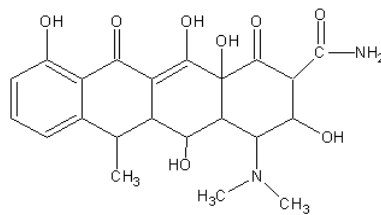
3.8.1.3. Características del Principio Activo:

“Un principio activo o ingrediente activo es aquella sustancia con actividad farmacológica extraída de un organismo vivo que una vez purificada y/o modificada químicamente, se le denomina fármaco o medicamento” (Vila Jato & Lastres García, 2001).

Las características que debe tener un principio activo son:

1. Descripción: Por ejemplo, sólido cristalino, blanco o casi blanco.
2. Nombre Químico : IUPAC
3. Fórmula molecular : Por Ejemplo: $C_{15}H_{22}O_3$

4. Peso molecular: expresada en gramos / mol
5. Composición porcentual: por ejemplo, C 71.97%, H 8.86% y O 19.17%
6. Solubilidad: Explicar en qué sustancias es soluble el principio activo. Por ejemplo, prácticamente insoluble en agua; fácilmente soluble en metanol.
7. Punto de fusión: en grados centígrados (°C)
8. Categoría terapéutica: grupo terapéutico al que pertenece. Por ejemplo, Antihiperlipoproteínemico.
9. Almacenamiento: Condiciones de manejo y almacenamiento.
10. Estructura molecular: Diagrama de principio Activo. Por ejemplo



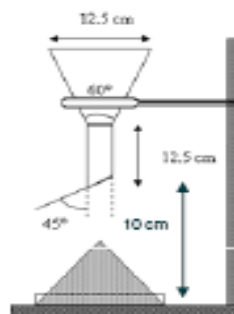
3.8.1.4. Características Reológicas del Fármaco:

Se define reología como “el estudio de los principios físicos que regulan el movimiento de los fluidos”. (DRAE). Una definición más moderna expresa que la reología es la parte de la física que estudia la relación entre el esfuerzo y la deformación en los materiales que son capaces de fluir. (Steffe, 1996)

- a. Velocidad de Flujo: Es el tiempo que tarda un sólido (25 – 30 gramos) en pasar por un embudo, expresada como

$$\text{VELOCIDAD DE FLUJO} = \text{Peso de la muestra (g)} / \text{Tiempo (seg)}$$

Figura No. 10. Método para medir la velocidad de flujo.



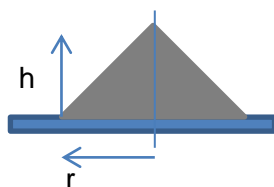
Fuente tomada de: (Steffe, 1996)

- b. Angulo de Reposo: Es el resultado de la tangente de altura entre el radio del cono.

$$\text{ÁNGULO DE REPOSO } (\Theta) = \text{Tan } h/r$$

Figura No. 11. Angulo de Reposo.

ANGULO DE REPOSO (°)	FLUJO
Menor de 25	Excelente
25-30	Bueno
30-40	Aceptable
Mayor de 40	Muy Pobre

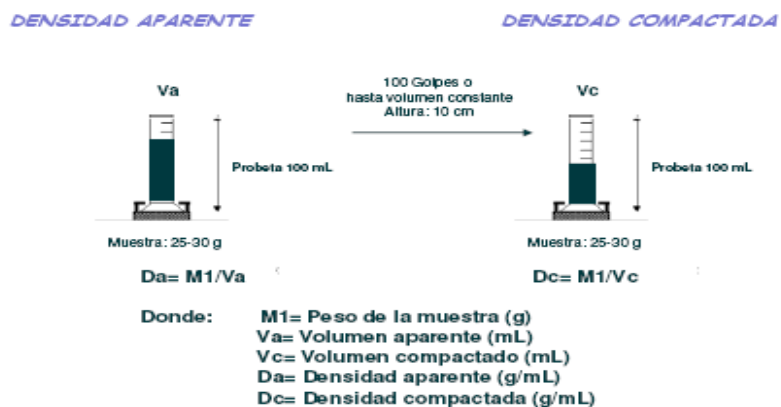


h = altura del cono
r = radio del cono

Fuente tomada de: (Steffe, 1996)

- c. Densidad Aparente y Densidad por compactación: Es la relación entre el peso de sólido y el volumen que este ocupa, la densidad aparente es el producto de 25 – 30 gramos de muestra entre el volumen que ocupa en una probeta; y la densidad por compactación es el producto de 25 – 30 gramos de muestra entre el volumen resultante final que ocupa en una probeta luego de ser sometido a un movimiento vertical mecánico por un lapso de 1 a 2 minutos.

Figura No. 12. Método para medir la densidad Aparente y Densidad Compactada:



Fuente tomada de: (Steffe, 1996)

- d. Índice de Compresibilidad: Es la relación entre la densidad aparente y la compactada.

Figura No. 13: Índice de Compresibilidad:

Entre más se compacte un polvo, más pobres serán sus propiedades de flujo.

% Carr	FLUJO
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Aceptable
23-35	Pobre
33-38	Muy Pobre
Mayor de 40	Demasiado Pobre

$$\% Carr = \frac{(D_c - D_a)}{D_c} \times 100$$

Fuente tomada de: (Steffe, 1996)

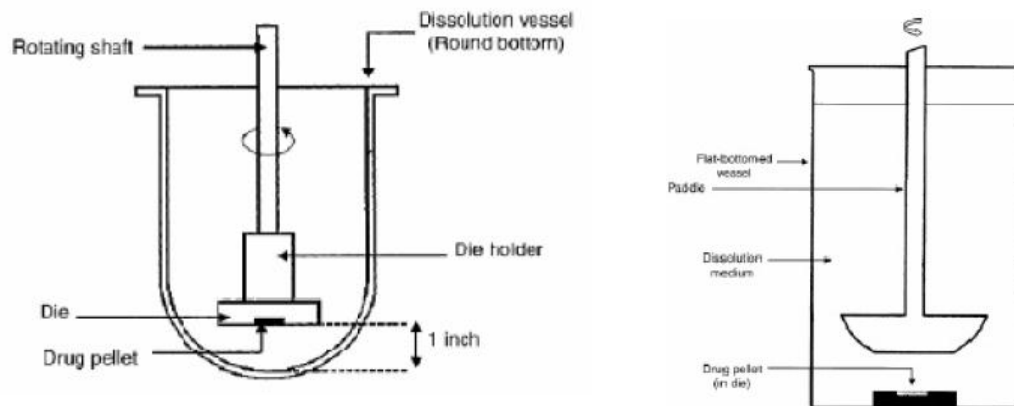
3.8.1.5. Propiedades de Solubilidad:

La **solubilidad** es una medida de la capacidad de disolverse una determinada sustancia (solute) en un determinado medio (solvente); implícitamente se corresponde con la máxima cantidad de soluto disuelto en una dada cantidad de solvente a una temperatura fija y en dicho caso se establece que la solución está saturada. Su concentración puede expresarse en moles por litro, en gramos por litro, o también en porcentaje de soluto (m(g)/100 mL) . (Hill & Petrucci, 1999)

El método preferido para hacer que el soluto se disuelva en esta clase de soluciones es calentar la muestra y enfriar hasta temperatura ambiente (normalmente 25°C). En algunas condiciones la solubilidad se puede sobrepasar de ese máximo y pasan a denominarse como 'soluciones sobresaturadas. (Hill & Petrucci, 1999)

No todas las sustancias se disuelven en un mismo solvente. Por ejemplo, en el agua, se disuelve el alcohol y la sal, en tanto que el aceite y la gasolina no se disuelven. En la solubilidad, el carácter polar o apolar de la sustancia influye mucho, ya que, debido a este carácter, la sustancia será más o menos soluble; por ejemplo, los compuestos con más de un grupo funcional presentan gran polaridad por lo que no son solubles en éter etílico. (Hill & Petrucci, 1999)

Figura No. 14. Esquema de Disolutor:



Fuente: Imagen tomada de (Hill & Petrucci, 1999)

3.8.1.6. Higroscopicidad:

- a. Higroscópicos son aquellos productos que tienen la capacidad de captar (absorber) humedad del medio ambiente. Tiene impacto directo en la estabilidad, flujo, características del tableteo (compactabilidad, adherencia, etc.) y en cambios de la forma del cristal. (Llabot, Palma, & Allemandi, 2007)

Figura No. 15. Higroscopicidad:

Escala de Higroscopicidad

CLASE 1 NO HIGROSCÓPICO • No hay absorción de H ₂ O a HR <90% • <20% después de 1 semana a 90% HR	CLASE 2 LIGERAMENTE HIGROSCÓPICO • No hay absorción de H ₂ O a HR <80% • <40% después de 1 semana a 80% HR
CLASE 3 MODERADAMENTE HIGROSCÓPICO • <5% a HR <60% • <50% después de 1 semana a 80% HR	CLASE 4 MUY HIGROSCÓPICO • Absorción de H ₂ O ocurre a HR <40% • >50% después de 1 semana a 80% HR

Fuente: Imagen tomada de (Hill & Petrucci, 1999)

3.8.2. Formulaciones

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de granulados o de mezclas de polvos con uno o varios principios activos, con la adición, en la mayoría de los casos, de diversos excipientes.

Las tabletas constituyen en la actualidad la forma farmacéutica sólida más administrada por vía oral. Contienen uno o más principios activos y diversos excipientes, llamados en ocasiones coadyuvantes, y se obtienen por compresión de la mezcla resultante de unos y otros. La forma, el tamaño y el peso de los comprimidos pueden variar sensiblemente de unos a otros. Por lo general, el tamaño se sitúa entre 5 y 17 mm; el peso, entre 0.1 y 1.5 g, y la forma puede ser redonda, oblonga, biconvexa, ovoide, etc. Sobre la superficie pueden llevar una inscripción y una ranura para fraccionarlos y facilitar así el ajuste posológico a las necesidades individuales. (Manzano Yescas & Morales Delgado, 2009)

Figura No. 16. Formas y Tamaños de Comprimidos:



Fuente tomada de: http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Comprimidos&lang=2

3.8.2.1. Clasificación:

Podemos clasificar a las tabletas de administración oral en tres grupos:

1. Tabletas no recubiertas.
2. Tabletas recubiertas
 - a) Con recubrimiento de azúcar.
 - b) Con recubrimiento de película fina.
3. Tabletas especiales
 - a) Efervescentes.
 - b) De disolución en la cavidad bucal: tabletas bucales y sublinguales.
 - c) Con recubrimiento gastroresistente o entérico.
 - d) De capas múltiples.
 - e) De liberación controlada o modificada, que puede ser sostenida, retardada o prolongada, lenta, rápida o acelerada, o pulsátil.
 - f) Masticables.

3.8.2.2. Características de las Tabletas:

Tabla No. 5. Ventajas y Desventajas de Tabletas:

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Dosificación de mayor precisión	Difícil ingestión para algunos pacientes
Características organolépticas desagradables pueden enmascarse fácilmente	Fabricación compleja y exige numerosos controles para garantizar la dosificación y absorción
Fácil administración	Baja biodisponibilidad por falta de desintegración
Tienen mayor estabilidad mecánica, química y microbiológica	Alergias a alguno de los excipientes que contenga la formulación
Permiten su fácil identificación	
Liberación controlada	
Bajos costos	

Fuente tomada de: (Alvarez, 2011)

3.8.2.3. Métodos de Manufactura:

La selección del proceso adecuado para fabricar tabletas será determinado por las propiedades reológicas del fármaco, por el nivel de dosis y la economía de la operación.

- a. **Compresión Directa:** Este método consiste en comprimir la mezcla del fármaco y excipientes, los cuales tienen propiedades de fluidez y compresibilidad, esto es mediante la velocidad de flujo y la compresibilidad (Manzano Yescas & Morales Delgado, 2009).

Figura No. 17. Proceso de Compresión Directa:



Fuente tomada de: (Alvarez, 2011)

b. Granulación:

- Vía Húmeda: Este método consiste en humectar la mezcla de polvos con una solución del aglutinante, proporcionando cohesividad a los componentes de la formulación, obteniendo una masa húmeda que se pasa a través de una malla para obtener un granulado húmedo, se seca en un horno y se tamiza para después mezclar con el lubricante y comprimirlo finalmente. (Manzano Yescas & Morales Delgado, 2009)
- Vía Seca: El método consiste en compactar una mezcla de polvos en unidades de peso mayor que las tabletas finales, posteriormente son trituradas y tamizadas para dar el tamaño de gránulo, se adiciona el lubricante y desintegrante, se mezcla y se comprime para obtener las tabletas deseadas. (Manzano Yescas & Morales Delgado, 2009)

Figura No. 18. Diagrama de Granulación:



Fuente tomada de: (Alvarez, 2011)

3.8.2.4. Operaciones Unitarias:

Puede definirse “Como un área de proceso o un equipo donde se incorporan materiales, insumos o materias primas y ocurre una función determinada, como actividades básicas que forman parte del proceso” (Peck, Mc Curdy, & Banker, 1989).

- a. Molienda: Proceso por el cual un polvo o mezcla de éstos se hacen pasar a través de una malla con un tamaño de abertura determinado con el fin de: (Alvarez, Tecnología Farmacéutica de Formas Sólidas, 2011)
 1. Homogenizar el tamaño de partícula de todos los polvos a mezclar y deshacer posibles aglomerados producto de la unión de partículas pequeñas
 2. Disminuir el tamaño de la partícula, de Principios Activos para incrementar el área superficial que está en contacto con el medio acuoso y por lo tanto aumentar su solubilidad.
 3. Mejorar las propiedades de flujo de materiales que son extremadamente irregulares y que debido a su forma se resisten a fluir
 4. Mejorar la uniformidad de contenido tableta a tableta en virtud del incremento del número de partículas por unidad de peso.
 5. Homogenizar el tamaño de los gránulos húmedos para promover un secado uniforme (Granulación vía húmeda)

- b. Mezclado: Se entiende como mezclado el proceso en el cual dos o más sólidos diferentes se homogenizan. Los polvos de mezclan para: (Alvarez, Tecnología Farmacéutica de Formas Sólidas, 2011)
 1. Distribuir de manera homogénea cada uno de los componentes de una formulación.
 2. Impartir propiedades de flujo a un polvo que lo carece
 3. Garantizar la uniformidad de dosis en cada tableta

- c. Granulación: Se entiende como granulación al proceso tecnológico en el cual se tiene como objetivo la unión de pequeñas partículas de polvo cristalizado o amorfo en agregados sólidos más grandes denominados *granulados* (Alvarez, Tecnología Farmacéutica de Formas Sólidas, 2011).

Este proceso se utiliza para:

1. Aumentar el flujo de un polvo
2. Incrementar la densidad del producto que se va a comprimir
3. Dar uniformidad de tamaño de partícula y evitar segregación
4. Mejorar las características de compresión de la mezcla
5. Mejorar la disolución

Esta unión puede estar dada a través de 2 mecanismos:

1. La adición de una SOLUCIÓN AGLUTINANTE (Granulación Vía Húmeda)
2. El uso de fuerza mecánicas (Doble compresión)

La granulación tiene como objetivo la transformación de partículas de polvo en agregados sólidos resistentes y porosos denominados granulados (Alvarez, Tecnología Farmacéutica de Formas Sólidas, 2011).

Este proceso se utiliza para:

1. Aumentar el flujo de un polvo
2. Incrementar la densidad del producto que se va a comprimir
3. Dar uniformidad de tamaño de partícula y evitar segregación
4. Mejorar las características de compresión de la mezcla
5. Mejorar la disolución

Las partículas se unen mediante enlaces interatómicos e intermoleculares de diferente naturaleza: Fuerzas de Van der Waals, enlaces por puentes de hidrógeno, puentes sólidos de sustancias cristalinas, etc. (Alvarez, Tecnología Farmacéutica de Formas Sólidas, 2011)

La granulación puede ser por 2 vías diferentes:

1. Vía Húmeda
2. Vía Seca

Granulación Vía Húmeda:

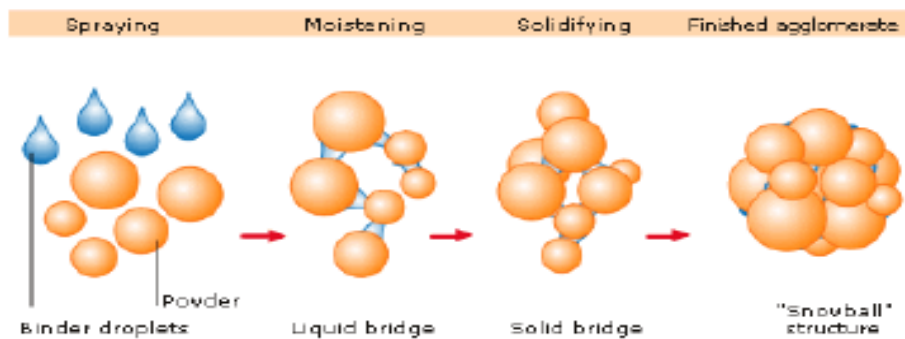
Es la adición de un líquido a una mezcla de polvos que da como resultado un incremento en la interacción partícula-partícula y su acumulación en partículas más grandes que aumentan su fuerza de adhesividad lo que le confiere una mayor resistencia.

Obtener un polvo granulado a través de la Vía Húmeda implica las siguientes fases:

1. Humectación de la mezcla de polvos con una solución aglutinante
2. Granulación del polvo humectado haciéndolo pasar a través de una malla
3. Secado del polvo granulado
4. Molienda del granulado

Basados en las interacciones entre el polvo y el aglutinante, el proceso de granulación por Vía Húmeda puede ser descrito por los siguientes 4 pasos:

Figura No. 19. Pasos de Granulación vía húmeda:



Fuente tomada de: (Alvarez, Tecnología Farmacéutica de Formas Sólidas, 2011)

Consideraciones del proceso para el crecimiento de los gránulos:

1. Identificar el contenido mínimo de humedad requerido para formar el tamaño de partícula deseada
2. Evaluar la distribución de tamaño de partícula y el punto de granulación en escala productiva
3. Considerar las condiciones de flujo del polvo
4. Limitaciones de la formulación

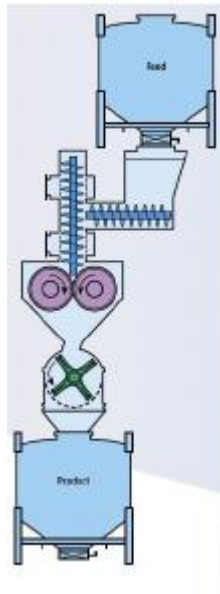
Granulación Seca:

Esta operación unitaria se utiliza cuando se trabaja con activos farmacéuticos tóxicos o explosivos, es ideal para productos sensibles a la humedad y sensibles a la temperatura.

Consiste en los siguientes pasos:

1. Transportar polvo al área de compactación
2. El polvo es compactado entre dos rodillos que aplican fuerza de compresión
3. El polvo compactado pasa a un tamiz donde se disminuye el tamaño de partícula

Figura No. 20. Equipo de Granulación seca:



Fuente tomada de: (Alvarez, Tecnología Farmacéutica de Formas Sólidas, 2011)

VENTAJAS:

1. Proceso simple
2. Manejo de API's sensibles a humedad o temperatura
4. 1 solo equipo, de bajo costo y requiero poco espacio
5. Proceso continuo

DESVENTAJAS

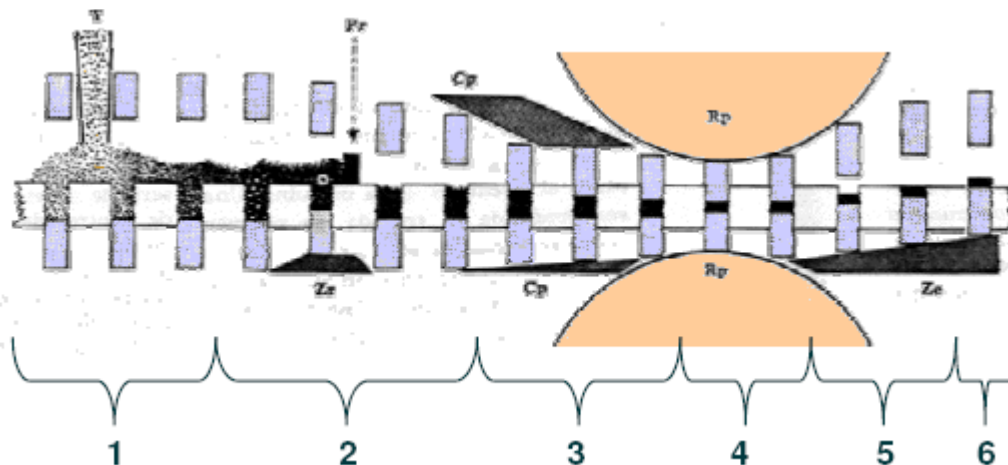
1. La disolución puede ser afectada
2. Usualmente requiere la adición de un lubricante para minimizar la adherencia a los rodillos

- d. **Compresión:** Es el proceso en el cual se aplica presión a un polvo o granulado con el fin de compactarlo y formar una tableta.

El proceso de compresión está dividido en varios eventos subsecuentes:

1. Alimentación de la matriz
3. Re arreglo de partículas (empaquetamiento)
4. Deformación en los puntos de contacto (con los punzones)
5. Deformación (plástica o elástica)
6. Eyección
7. Expansión axial

Figura No. 21. Proceso de compresión:



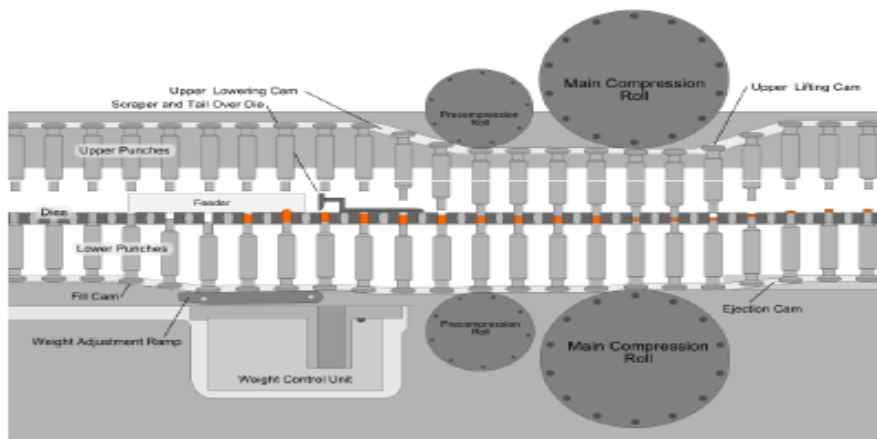
Fuente tomada de: (Alvarez, Tecnología Farmacéutica de Formas Sólidas, 2011)

Una vez que el polvo se introdujo en la matriz de la tableteadora, el proceso de formar una tableta que se llama la compactación, que consta de dos eventos:

1. **COMPRESIÓN:** Reducción en el volumen, producto del acercamiento de los punzones, haciendo que el aire sea expulsado y obligando a las partículas a juntarse y re-arreglarse, algunas partículas se deforman y otras se fracturan (Alvarez, Tecnología Farmacéutica de Formas Sólidas, 2011).

2. **CONSOLIDACIÓN:** Formación de enlaces entre partículas que son responsables de la integridad mecánica de la tableta final, lo que permite ser manejadas sin que se rompan y permite al paciente ingerir la dosis requerida. (Alvarez, Tecnología Farmacéutica de Formas Sólidas, 2011)

Figura No. 22. Proceso de Compresión



Fuente tomada de: (Alvarez, Tecnología Farmacéutica de Formas Sólidas, 2011)

Para definir una tableta robusta se utilizan dos términos:

1. **DUREZA:** Este valor es medido en un Durómetro (que mide la fuerza requerida para romper la tableta a la mitad cuando es presionada entre las dos placas de durómetro). La dureza es expresada en Kp (1 Kp es 1 Kgf) or Newtons (donde 10 N es aproximadamente 1 Kp) (Alvarez, Tecnología Farmacéutica de Formas Sólidas, 2011).

- Tabletillas pequeñas (~ 4-6 mm diam.) 4-6 kp
- Tabletillas medianas (~ 8-12 mm diam.) 8-12 kp
- Tabletillas grandes (> 12 mm diam.) 15-20 kp

2. **FRIABILIDAD:** La friabilidad se define como la resistencia mecánica de las tabletas al desgaste que sufre durante el manejo. Este valor es determinado en un Friabilizador, pesando 20 tabletas, 24 rpm durante 4 minutos y calcular el % de pérdida de Peso (Alvarez, Tecnología Farmacéutica de Formas Sólidas, 2011).

Especificación:

- Tabletillas < 1%
- Tabletillas que serán sometidas a un segundo proceso (Como el proceso de recubrimiento) < 0.5% (idealmente, < 0.1%)

3.8.2.5. Etapas de Comprobación de la Calidad de las Tabletillas:

En cada uno de los estadios del proceso, se acostumbra a hacer ciertos controles o inspecciones de calidad que pueden dividirse en varios tipos:

Tabla No. 6. Parámetros de comprobación de la calidad de las tabletas.

Caracteres organolépticos	Apariencia visual, olor, textura, sabor
Caracteres geométricos	Forma, grabados, y dimensiones
Caracteres químicos	Contenido del fármaco, productos de degradación, contaminantes, y humedad.
Caracteres posológicos	Variación de peso y uniformidad de contenido
Caracteres de estabilidad	Estabilidad del fármaco a la luz, humedad, calor.
Caracteres de biodisponibilidad	Tiempo de desintegración y velocidad de disolución

Nota: Los ensayos críticos son los de contenido de fármaco y biodisponibilidad.

Fuente tomada de: (Llabot, Palma, & Allemandi, 2007)

Un cambio en las propiedades físicas de las tabletas puede provocar un cambio bajo las condiciones de estabilidad ambiental o acelerada que influye rotundamente en su biodisponibilidad. En general las farmacopeas exigen los mismos tipos de pruebas pero difieren en los equipos, y condiciones que exigen en cada una de ellas. (Alvarez, Tecnología Farmacéutica de Formas Sólidas, 2011)

Tabla No. 7. Comparación de las pruebas exigidas por las farmacopeas:

BRITÁNICA	U.S.P.
Uniformidad de Peso	Variación de Peso
Contenido de Principio Activo	Ensayo
Uniformidad de Dosis	Uniformidad de Dosis
Desintegración	Desintegración
Disolución	Disolución

Fuente tomada de: Autor

3.8.3. Recubrimiento

Aplicación de una película delgada (20-200 μ m), hecha a base de un polímero (generalmente en forma de spray atomizado), sobre un sustrato apropiado. (Rodríguez Saucedo, 2011)

Los objetivos de aplicar recubrimiento son:

- Optimizar la calidad del producto (visual y/o funcional).
- Lograr balance y control entre la tasa de aplicación del recubrimiento atomizado y la tasa de secado.
- Aplicación uniforme de película sobre la superficie del sustrato.

¿Por qué recubrir un comprimido?

- Aspectos terapéuticos:
 - Evitar irritación de las mucosas del estómago y/o esófago;
 - Para enmascarar sabor y olor;
 - Modificar el perfil de liberación del activo, cuando es necesario;
 - Evitar inactivación del activo en el estómago.

- Aspectos tecnológicos:
 - Protección contra la humedad;
 - Evitar liberación de polvo;
 - Facilitar la ingestión;
 - Mejorar la integridad mecánica;
 - Mejorar la estabilidad del producto.
- Aspectos de Marketing:
 - Para enmascarar sabor y olor;
 - Para mejorar la apariencia del producto;
 - Facilitar la identificación del producto.

Clasificación de los recubrimientos

Hablando en términos de liberación del fármaco:

NO FUNCIONALES:

- Estéticos.
- Enmascaramiento de olor sabor.

FUNCIONALES:

- Liberación retardada (ej.: gastroresistente)
- Liberación controlada (ej.: liberación sostenida)
- Barrera de humedad.

Materiales de recubrimiento y sus características

Ingredientes básicos de un recubrimiento por película:

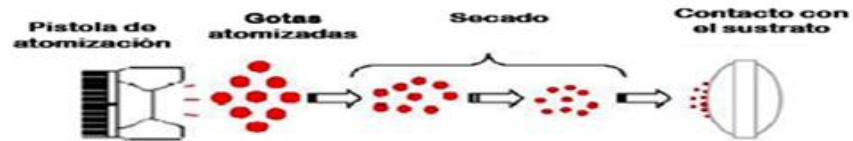
- Formador de película / Polímero: Formador de película, puede modificar liberación de fármaco y mejorar estabilidad de activos. Es el componente mayoritario del recubrimiento.
- Plastificante: ingrediente esencial destinado a mejorar las características de la película, en cuanto a su resistencia mecánica, elasticidad y flexibilidad.
- Colorante: mejoran apariencia, proveen fácil identificación del producto, protegen a activos fotosensibles.
- Solvente: medio donde se dispersa o disuelve el recubrimiento, para poder ser aplicado.

Proceso de Recubrimiento:

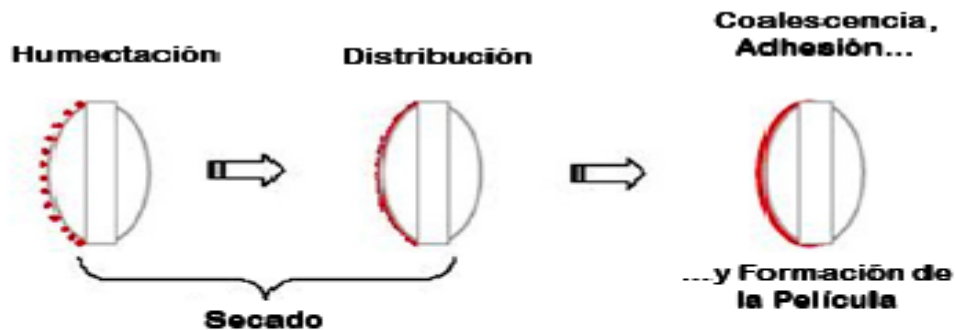
Etapas más importantes en la formación de la película de recubrimiento:

- Aplicación de la suspensión de recubrimiento;
- Distribución de la suspensión sobre los comprimidos;
- Secado de los comprimidos.

Figura No. 23: **Dinámica del recubrimiento por película:**



- ✓ La clave es humedecer ligeramente la superficie del sustrato e inmediatamente secarla.



- ✓ Rápida evaporación inicial de las gotas. Incremento de concentración y viscosidad de polímero.
- ✓ Mayor pérdida de solvente, coalescencia en la superficie del sustrato.
- ✓ Inmovilización de las moléculas del polímero. Pérdida de más solvente es mucho más lenta.

Fuente tomada de: (Rodríguez Saucedo, 2011)

Parámetros principales del proceso:

- Volumen de aire de secado (CFM, m³/min).
- Temperatura del aire de secado (aire de entrada) (°C).
- Humedad del aire de secado.
- Velocidad del tambor/bombo (rpm).
- Rango de aplicación (g/min, L/min).
- Presión de atomización (psi, bar).
- Tamaño de gota.
- Temperatura de los comprimidos.
- Temperatura del aire de salida.
- Apertura (tamaño) de abanico.

Figura No. 24: Formato de tabletas y su rodamiento:



Fuente tomada de: (Rodríguez Saucedo, 2011)

3.9. Mercadeo

El Análisis de un Mercado y sus necesidades, la determinación del Producto adecuado, sus Características y Precio, la Selección de un Segmento dentro del mismo, y como comunicar nuestro Mensaje y la logística de la Distribución del producto, son parte del arte conocido como Comercialización, Mercadeo o Marketing. (Kotler, 2003)

3.9.1. Mercado

Un mercado está formado por todos los clientes potenciales que comparten una necesidad o deseo específico y que podrían estar dispuestos a participar de un intercambio que satisfaga esa necesidad o deseo. (Kotler, 2003)

En Mercadeo se habla del mercado total, potencial, disponible, meta y por el que se penetra. Estos mercados deben cuantificarse con el fin de medir la demanda.

- Mercado total: Es el conjunto de todos los compradores reales y potenciales de un producto.
- Tamaño del mercado: Es el número de compradores que pudieran existir para una oferta de mercado en particular.
- Mercado potencial: Es el conjunto de clientes que manifiesta un grado suficiente de interés en una determinada oferta del mercado.
- Mercado disponible: Es el conjunto de consumidores que tiene interés, ingresos y acceso a una oferta de mercado específica.
- Mercado disponible calificado: Es el conjunto de consumidores que tiene interés, ingresos, acceso y cualidades que concuerdan con la oferta de mercado en particular.
- Mercado meta: Es la parte del mercado disponible calificado que la empresa decidió servir. Recuerde que la empresa debe escoger las necesidades del cliente que ha de satisfacer y las que no. Toda organización tiene un conjunto finito de recursos y capacidades y, por lo tanto, solo puede atender a cierto grupo de clientes y satisfacer una serie limitada de necesidades. Una decisión fundamental es seleccionar el mercado meta.
- Mercado en el que se penetra: Es el conjunto de consumidores que ya ha comprado el producto.

La empresa debe seleccionar entre numerosas oportunidades de mercadeo las más atractivas. Por consiguiente debe evaluarlas cuidadosamente para poder elegir sus mercados meta. La empresa debe medir y pronosticar el tamaño, el crecimiento y la utilidad potencial de varias oportunidades de mercadeo. Cuando usted ha seleccionado su mercado meta, necesita preparar proyecciones de demanda y es cuando en la empresa se habla de pronósticos, estimaciones, proyecciones, metas y cuotas de ventas. (Kotler, 2003)

3.9.2. Demanda total del mercado

La demanda total del mercado para un producto es el volumen total que adquiriría un grupo de clientes definido, en un área geográfica definida, dentro de un período definido, en un ambiente de mercadeo definido, bajo un programa de mercadeo definido. (Kotler, 2003)

Tenga en cuenta que la demanda total del mercado no es un número fijo sino una función de la demanda del mercado. El nivel estimado de la demanda del mercado estará relacionado con niveles variables de gasto en mercadeo en una industria en particular. A mayores niveles de gasto en mercadeo en una industria mayores niveles de demanda, primero con un índice creciente y luego con uno decreciente. (Kotler, 2003)

Después de cierto nivel, los gastos de mercadeo que se hagan no estimularán en mayor grado la demanda posterior, lo que sugiere un límite superior en cuanto a la demanda del mercado. Esto sugiere también que hay un límite inferior de demanda del mercado que serán las ventas mínimas que se producirán sin efectuar ningún gasto para estimular la demanda. (Kotler, 2003)

Pronóstico del mercado: Es la demanda de mercado que corresponde a un determinado nivel de gasto en mercadeo en la industria.

Mercado potencial: Es el límite al que se aproxima la demanda del mercado a medida que los gastos de mercadeo en la industria se aproximan al infinito para un entorno de mercadeo en particular (por ejemplo, un período de recesión o de prosperidad). (Kotler, 2003)

Demanda de la empresa: Es la participación de la empresa en la demanda del mercado y que dependerá de la forma como sean percibidos sus productos, servicios, precios, comunicaciones y distribución, en comparación con la oferta de la competencia. (Kotler, 2003)

Pronóstico de ventas de la empresa: Es el nivel esperado de ventas de la empresa con base en su plan de mercadeo y en el entorno de mercadeo esperado.

Presupuesto de ventas: Es un cálculo prudente del volumen de ventas esperado y que se utiliza principalmente para tomar decisiones de compras, producción y flujos de efectivo. Los presupuestos de ventas son generalmente un poco más bajos que el pronóstico de ventas de la empresa. (Kotler, 2003)

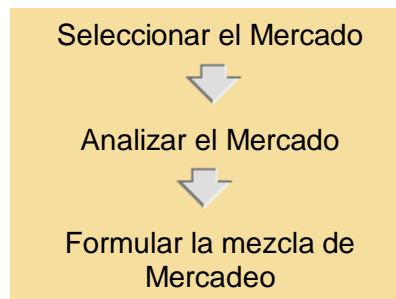
Cuota de ventas: Es la meta de ventas para un línea de productos, una división de una empresa o un vendedor. Es un instrumento administrativo para estimular el esfuerzo de ventas.

Potencial de ventas de la empresa: Es el límite aproximado de la demanda de la empresa conforme ésta aumenta sus esfuerzos de mercadeo en relación con sus competidores. Este potencial es menor que el mercado potencial no importa que los gastos de mercadeo de la empresa aumenten de manera considerable en relación con la competencia. (Kotler, 2003)

3.9.3. Decisiones fundamentales de mercadeo

El Gerente de Mercadeo deberá tomar una serie de decisiones. La decisión quizá más importante será la de seleccionar el mercado pues allí estará definiendo cuales necesidades del cliente va a satisfacer y cuáles no (Kotler, 2003).

Tabla No. 8: Decisiones fundamentales de mercadeo



Fuente tomada de: (Kotler, 2003)

Luego entrará en una etapa fundamental que será el análisis cualitativo y cuantitativo del mercado el cual girará alrededor de los actores en el escenario de mercadeo. Nos referimos a las cuatro C: compañía, cliente, competencia y canales. Gráficamente el flujo de este proceso lo expresamos como se muestra arriba.

3.9.4. Los actores del mercado

Los actores que participan en el escenario del mercado son cuatro y se les conoce con la denominación de las cuatro C:

- **Compañía:** La organización protagonista, la cual puede ser una ONG, una entidad del Estado o una empresa de economía de libre mercado.
- **Consumidores:** Las personas que utilizan, compran o influyen en la compra de nuestro producto o servicio.
- **Canales de distribución:** A través de los cuales el producto llega a los consumidores.
- **Competidores:** Otras organizaciones dedicadas a satisfacer las mismas necesidades de los consumidores.

3.9.5. Selección del mercado

Consiste en escoger las necesidades del cliente que se han de satisfacer y las que **no**. Las organizaciones tienen recursos finitos y por consiguiente no pueden satisfacer ni a todos los clientes ni en todo. El término **mercado** se refiere a personas (naturales o jurídicas) que buscan productos en una determinada categoría de producto (Kotler, 2003).

3.9.6. Mercadeo local

Hacer mercadeo local significa adaptar algunos aspectos del programa nacional de mercadeo -o complementarlo con programas locales - para satisfacer las necesidades de los consumidores, mayoristas o minoristas locales. (Kotler, 2003)

El mercadeo local se puede hacer a varios niveles:

- Sobre una base geográfica (región, municipio, ciudad, comuna, barrio).
- Sobre una base contable (para una cadena minorista, para una división de la cadena, para cada uno de los almacenes de la cadena).

Hacer mercadeo local es una fuente de ventaja competitiva debido a los siguientes cambios que se han producido en el escenario de mercadeo:

- Los consumidores se han vuelto más heterogéneos.
- Han surgido nuevas formas de establecimientos minoristas (hipermercados, almacenes de bodega, grandes tiendas de barrio, almacenes especializados por **nicho**).
- La gestión de los minoristas se está haciendo más sofisticada, por ejemplo usan lectoras electrónicas, sistemas POS.
- Los minoristas han aumentado su poder comercial y desarrollan sus propios programas diferenciados de promoción.
- El creciente predominio de las promociones de ventas.

Para hacer mercadeo local de bienes y servicios de consumo masivo, se deben tener en cuenta las diferencias significativas, de un área de mercado a otra, en el comportamiento de los consumidores, la mezcla de líneas de productos, la posición competitiva relativa, la fortaleza de la marca, la madurez tecnológica del producto, las percepciones sobre el precio. (Kotler, 2003)

3.9.7. La mezcla de mercadeo: las 4 P

Se refiere a las variables de decisión sobre las cuales su compañía tiene mayor control. Estas variables se construyen alrededor del conocimiento exhaustivo de las necesidades del consumidor. Estas cuatro variables son las siguientes y se las conoce como las cuatro Pes:

- Política del **P**roducto: Defina las características del producto que le va a ofrecer a los consumidores. Recuerde que *Producto* es el paquete total de beneficios que el consumidor recibe cuando compra. (Kotler, 2003)
- Política de **P**recios: Determine el costo financiero total que el producto representa para el cliente incluida su distribución, descuentos, garantías, rebajas, etc. Tenga en cuenta que el precio es una expresión del valor del producto para los consumidores potenciales. (Kotler, 2003)
- Política de Distribución (**P**laza): Escoja los intermediarios a través de los cuales su producto llegará a los consumidores. (Kotler, 2003)
- Política de Comunicaciones (**P**romoción): Seleccione los medios para *hablar* con los intermediarios en la distribución de sus productos, así como también con sus consumidores actuales y potenciales. (Kotler, 2003)

3.10. Estudio de Factibilidad

Factibilidad se refiere a la disponibilidad de los recursos necesarios para llevar a cabo los objetivos o metas señalados. Generalmente la factibilidad se determina sobre un proyecto. (Bustos Coral, 2011) El estudio de factibilidad, es una de las primeras etapas del desarrollo de un sistema informático. El estudio incluye los objetivos, alcances y restricciones sobre el sistema, además de un modelo lógico de alto nivel del sistema actual (si existe). A partir de esto, se crean soluciones alternativas para el nuevo sistema, analizando para cada una de éstas, diferentes tipos de factibilidades. (Bustos Coral, 2011)

Los tipos de factibilidades básicamente son:

- Factibilidad técnica: si existe o está al alcance la tecnología necesaria para el sistema.
- Factibilidad económica: relación beneficio costo.
- Factibilidad operacional u organizacional: si el sistema puede funcionar en la organización.

Para cada solución factible, se presenta una planificación preliminar de su implementación. Estos resultados se entregan a la gerencia, quienes son los que aprueban la realización del sistema informático. (Bustos Coral, 2011)

El estudio de factibilidad, es una tarea que suele estar organizada y realizada por los analistas de sistemas. El estudio consume aproximadamente entre un 5% y un 10% del costo estimado total del proyecto, y el período de elaboración del mismo varía dependiendo del tamaño y tipo de sistema a desarrollar. (Bustos Coral, 2011)

La aprobación o “visto bueno” de cada evaluación la llamaremos viabilidad; estas viabilidades se deben dar al mismo tiempo para alcanzar la factibilidad de un proyecto; por ejemplo un proyecto puede ser viable técnicamente pero puede ser no viable financieramente, y así las otras posibles combinaciones; entonces con una evaluación que resulte no viable, el proyecto no será factible.

En la evaluación técnica se analizan los tópicos referentes al comportamiento del mercado, la tecnología disponible, los aspectos legales y la posible estructura organizacional.

Se puede tomar por separado de esta evaluación el estudio del mercado y realizar su análisis independientemente; debido a que sus resultados marcan trascendentalmente varios aspectos no sólo de la evaluación técnica (tamaño, localización, entre otros) sino de la financiera (proyecciones de ventas, rentabilidad, entre otros). (Bustos Coral, 2011)

La evaluación ambiental hace referencia a los resultados del estudio de impacto ambiental que se debe realizar para cuantificar y cualificar la injerencia que el proyecto causará al insertarlo en un medio biótico y abiótico; y puede ser que el impacto sea positivo o negativo.

En el caso que sea negativo también debe plantear el cómo encaminar el proyecto dentro de los parámetros de la legislación ambiental vigente y cuál es su plan de sostenibilidad del medio ambiente afectado.

En los proyectos que buscamos la factibilidad, son proyectos que buscan producir un bien o servicio para satisfacer una necesidad o colmar una expectativa; para lo cual se necesita definir su rentabilidad o no, que es el objetivo de la evaluación financiera. (Bustos Coral, 2011)

Para terminar, tenemos la evaluación socio-económica; y la mencionamos así haciendo referencia, y énfasis, en el impacto social del proyecto, aunque en un análisis más profundo sonaría algo redundante teniendo en cuenta que la economía, por definición, es una ciencia social que busca satisfacer las necesidades humanas materiales. (Bustos Coral, 2011)

Aquí se analizarán la población afectada (cobertura del proyecto), sus impactos (beneficios o perjuicios) y su relación con las variables económicas de una región (país) por ejemplo: empleo generado, contribución al PIB, relación con el plan de desarrollo, entre otras. (Bustos Coral, 2011)

Es importante evaluar estas variables, ya que el proyecto puede tener restricciones respecto a políticas económicas por ejemplo: de importación y exportación, cambiarias, arancelarias, entre otras.

En conclusión, un proyecto factible es el que técnico, ambiental, financiero y socio-económicamente es viable. Si el proyecto es factible, se puede pensar en diseñar un plan de proyecto para su ejecución y poder convertir el proyecto en una unidad productiva de un bien o servicio planteado (operación). (Bustos Coral, 2011)

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

4.1. Descripción del Problema

El departamento de Investigación y Desarrollo de una empresa farmacéutica, debe contar con un manual de desarrollo de medicamentos, para poder economizar tiempo y recursos humanos y económicos.

Al contar con un manual en el cual se detallen todos los pasos a seguir, sin omitir ningún punto importante y tomando en cuenta las especificaciones solicitadas por parte del Departamento de Mercadeo por medio del Brief de desarrollo, en donde se incluyen las cantidades predictivas de venta, se permitirá obtener un producto que cumple las expectativas comerciales y llene las necesidades de Mercadeo

El manual para el estudio de factibilidad para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas, es una herramienta indispensable, ya que en él se incluye la forma de cómo debe presentar mercadeo la solicitud de desarrollo incluyendo la proyección de unidades, el proceso de pre - formulación, la fase de desarrollo de la fórmula y la forma de calcular el costo unitario incluyendo mano de obra y materiales requeridos para desarrollar un producto farmacéutico sólido o comprimido.

Actualmente en los departamentos de I&D de las industrias farmacéuticas de Guatemala, no cuentan con un manual que detalle paso a paso el procedimiento a seguir para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas, es por ello que surge la necesidad de crear este manual.

4.2. Planteamiento del Problema

¿Es de utilidad para el Departamento de Investigación y Desarrollo contar con un manual para el estudio de factibilidad para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas en la industria farmacéutica guatemalteca?

4.3. Delimitación del Problema

Este problema está delimitado para los Departamentos de Mercadeo y Ventas, Recursos Humanos e Investigación y Desarrollo; en este se planteará la necesidad por parte de mercadeo, las fases de desarrollo de una forma farmacéutica sólida y servirá como manual de capacitación para el Departamento de Recursos Humanos de laboratorios farmacéuticos guatemaltecos, que se dediquen a la fabricación de formas farmacéuticas sólidas.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Elaborar un manual para el estudio de factibilidad para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas en la industria farmacéutica guatemalteca

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 5.2.1. Crear un instrumento de consulta para formuladores profesionales de medicamentos sólidos de laboratorios farmacéuticos.
- 5.2.2. Crear un manual que sea de utilidad para capacitaciones de personal por parte del departamento de recursos humanos de un laboratorio farmacéutico.
- 5.2.3. Identificar las fases del desarrollo de medicamentos sólidos e incluirlas dentro del manual.

6. DESARROLLO DEL TRABAJO

Las áreas que comprende esta Manual son:

1. Estudio de Factibilidad
2. Mercadeo
3. Capacitación Departamento de Recursos Humanos
4. Capacitación Departamento de Investigación y Desarrollo
5. Análisis de Costos de Fabricación y Empaque (Financiero y Mercadeo)
6. Desarrollo de formas farmacéuticas sólidas
7. Análisis final de Factibilidad Mercadológico
8. Administración Industrial y Empresas de Servicios

7. JUSTIFICACIÓN

El desarrollo de este manual, surgió de la necesidad por parte del Departamento de Investigación y Desarrollo de contar con un documento que sea de apoyo para capacitación y de orientación para realizar un estudio de factibilidad, ya que el Departamento de Mercadeo y Ventas, es quien realiza un estudio sobre la necesidad de crear ciertos medicamentos, dependiendo de cómo se encuentren en el mercado actualmente y la necesidad que los pacientes presenten.

El Departamento de M&V genera un Brief de desarrollo de productos, el cual es trasladado al Departamento de Investigación y Desarrollo, para que realice el estudio de la factibilidad, determinando si es posible desarrollar tal requerimiento en las instalaciones del laboratorio y si se cuenta con el equipo necesario para su creación; por ello el manual será una guía de cada uno de los pasos a seguir para que el formulador profesional se oriente y tenga en cuenta todos los requisitos mínimos con que debe contar la fase de desarrollo de formas farmacéuticas sólidas.

En el manual se incluyen los temas de factibilidad, mercadeo, tecnología farmacéutica y control de calidad, para el desarrollo de la forma farmacéuticas sólidas en un laboratorio farmacéutico guatemalteco.

8. METODOLOGÍA

Se realizó una investigación descriptiva, en donde se evaluaron los procedimientos necesarios para realizar un análisis de factibilidad por parte de formuladores profesionales del Departamento de Investigación y Desarrollo de un laboratorio farmacéutico guatemalteco.

Se analizó y se transcribieron los Procesos Estándares de Operación (PEO's) y las especificaciones solicitadas por la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP), de tal forma de crear el Manual en el que incluya la forma como mercadeo debe solicitar el desarrollo del proyecto, los requerimientos y la información que se debe incluir en el Brief de Desarrollo, las fases de desarrollo de formas farmacéuticas sólidas, el análisis y cálculo de costo de fabricación y empaque de una forma sólida, presentación de informe a Mercadeo y Ventas del análisis de factibilidad.

Creando con ello un manual para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas de un laboratorio farmacéutico guatemalteco.

9. RESULTADOS

Se elaboró el **“Manual para el estudio de factibilidad para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas en la industria farmacéutica guatemalteca”**, el cual surgió de la necesidad por parte del Departamento de Investigación y Desarrollo de contar con un instrumento que sea de apoyo para capacitaciones y para realizar un estudio de factibilidad en el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas, este manual será una guía de cada uno de los pasos a seguir para el formulador profesional y se oriente de todos los requisitos mínimos con que debe contar la fase de desarrollo de formas farmacéuticas sólidas.

El manual está dividido en tres capítulos:

Capítulo I “Análisis Mercadológico”, incluye los requerimientos por parte del Departamento de Mercadeo y Ventas, la forma como se debe presentar el Brief de desarrollo de un proyecto, se incluye el análisis de costos de producción en el que se incluye el análisis de materia prima, costo de hora hombre y costo de fabricación de un proyecto para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas.

Capítulo II “Tecnología Farmacéutica”, comprende cada una de las fases de desarrollo y las operaciones unitarias necesarias para la elaboración de una forma farmacéutica sólida, los temas importantes son conminución, tamizaje, mezclado, granulación, molienda, compresión, pruebas físicas y recubrimiento, cumpliendo así con todas las fases necesarias para el desarrollo de un medicamento de forma farmacéutica sólida.

Capítulo III “Control de Calidad”, se refiere a las pruebas físicas y químicas que indica la Farmacopea de Estados Unidos, para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas, las cuales son necesarias para la aprobación de los lotes de fabricación.

Para consultar el Manual para el estudio de factibilidad para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas en la industria farmacéutica guatemalteca, ver el anexo de este documento.

10. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Para el diseño del manual para el estudio de factibilidad para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas en la industria farmacéutica guatemalteca, se realizó una investigación descriptiva, en donde se incluye todos los procedimientos necesarios para realizar un análisis de factibilidad mercadológica, en el cual se analizó y transcribió información obtenida de referencias bibliográficas, procedimientos estándares de operación y especificaciones solicitadas por parte de la Farmacopea de los Estados Unidos de América, la cual es vigente para Guatemala, de tal forma que se elaboró el documento dividiéndolo en tres partes, las cuales son: Capítulo I: Análisis Mercadológico, Capítulo II: Tecnología Farmacéutica y Capítulo III: Control de Calidad.

El referido manual, será de utilidad para consulta por parte de formuladores profesionales, personal técnico y personal del departamento de producción, ya que en él se describen los procedimientos a seguir para el análisis de factibilidad mercadológica en el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas.

También será una herramienta de utilidad por parte del Departamento de Recursos Humanos y Gerencia de Investigación y Desarrollo de los laboratorios farmacéuticos guatemaltecos, para capacitaciones al personal nuevo dentro de las empresas.

En este documento se identificaron las fases del desarrollo de medicamentos sólidos, los cuales servirán para realizar un análisis de factibilidad y poder presentarle un informe al Departamento de Mercadeo y Ventas, en este manual se toma en cuenta la importancia de la estimación de costos de producción, igualmente sirve de antecedente para la realización de un estudio técnico, de ingeniería, financiero y económico para determinar la viabilidad de realización de un proyecto de medicamentos sólidos en la industria farmacéutica guatemalteca.

Se recomienda validar la información y hacer revisiones periódicas de cada 2 años, para actualizar el manual y convertirlo en un documento de consulta bibliográfica, el cual estará a disposición de todo el personal de los laboratorios farmacéuticos guatemaltecos.

Para la elaboración de este documento, se contó con el apoyo del Departamento de Investigación y Desarrollo y el Departamento de Control de Calidad de un laboratorio farmacéutico, se investigó sobre la información necesaria para realizar el manual y tuvo acceso a la información necesaria, se incluye información de la Farmacopea de los Estados Unidos de América, el cual hace referencia a las especificaciones de control de calidad que debe realizarse a un producto farmacéutico sólido, también se incluye referencias bibliográficas y referencias de páginas de internet, para contar con información actualizada.

Para consultar el Manual para el estudio de factibilidad para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas en la industria farmacéutica guatemalteca, ver el anexo de este documento.

11. CONCLUSIONES

- 11.1. Se elaboró el manual para el estudio de factibilidad para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas en la industria farmacéutica guatemalteca.
- 11.2. Se creó un instrumento de consulta para formuladores de medicamentos sólidos de laboratorios farmacéuticos.
- 11.3. Se diseñó la herramienta de utilidad para capacitación al personal por parte del departamento de recursos humanos de un laboratorio farmacéutico.
- 11.4. Se identificaron las fases del desarrollo de medicamentos sólidos y se incluyeron en el manual de factibilidad mercadológica para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas en la industria farmacéutica guatemalteca.

12. RECOMENDACIONES

- 12.1. Utilizar el Manual para el estudio de factibilidad mercadológica para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas en la industria farmacéutica guatemalteca, en capacitaciones por parte del Departamento de Investigación y Desarrollo, para personal nuevo dentro de las empresas farmacéuticas.
- 12.2. Convertir en Manual en un instrumento de consulta bibliográfica.
- 12.3. Validar la información y hacer revisiones periódicas (cada 2 años) para actualizar el manual.

13. BIBLIOGRAFÍA


- 13.1. Alvarez, A. (2011). Patentes en el Desarrollo de Medicamentos. México.
- 13.2. Alvarez, A. (2011). Tecnología Farmacéutica de Formas Sólidas. Guatemala.
- 13.3. Anonimo. (2000). WMA 2000 Declaration of Helsinki. En Ethical principles for medical research involving human subjects (págs. 284, 3043-3045).
- 13.4. Antal, J. (2005). Take-over of the risk-benefit by the clinical study subject and its regulation. Orv Hetil.
- 13.5. Autores, V. (2001). Plan de desarrollo de la industria farmacéutica y cosmética 1era parte. Guatemala, Guatemala: USAC.
- 13.6. Brits, J. (2010). Science Home Work Blogspot. Recuperado el 2011, de <http://javierb-science-homework.blogspot.com/2010/09/vocabulary-no-8.html>
- 13.7. Bustos Coral, H. D. (2011). Herramientas para emprendedores. Obtenido de Gestipolis: <http://www.gestipolis.com/dirgp/emp/conceptos.htm>
- 13.8. Castel, J., Figueras, A., & Vigo, J. (2006). The internet as a tool in clinical pharmacology. Br J Clin Pharmacol.
- 13.9. CODIGO DE SALUD DE GUATEMALA. (s.f.). Artículo 36.
- 13.10. Collazo, M. (1995). Factibilidad económica y científica técnica de la investigación de un medicamento. Revista Cubana de Farmacia 29, 117-122.
- 13.11. Collazo, M. (1997). El poder de mercado de la industria farmacéutica. Revista Cubana de Farmacia 31 , 119-124.
- 13.12. Definición. (2009). DEFINICIÓN.ORG. Recuperado el 2011, de www.definicion.org/desarrollo
- 13.13. Dimasi, J. (1995). Success rates for new drugs entering clinical testing in the United States. . En Clinical Pharmacology and Therapeutics (págs. 1-14).
- 13.14. DRAE. (s.f.). Diccionario de la Real Academia Española.
- 13.15. García Villanueva, C. (1982). La Industria farmacéutica en América Latina. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, Secretaria General, Departamento de Asuntos Internacionales.
- 13.16. Gómez Caamaño, J. L. (1986). Páginas de Historia de la Farmacia. Sociedad Nestle AEPA.
- 13.17. Hill, J., & Petrucci, R. (1999). General Chemistry. USA: Prentice Hall.
- 13.18. Kotler, P. (2003). Fundamentos de Marketing (6a edición). México: Pearson Educación de México, S.A. de C.V.

- 13.19. Ley de Patentes Internacionales. (s.f.).
- 13.20. Llabot, J. M., Palma, S. D., & Allemandi, D. A. (2007). Farmacotecnia. Nuestra Farmacia No. 51, 16-28.
- 13.21. Manzano Yescas, O. A., & Morales Delgado, M. T. (2009). Formas Farmacéuticas Sólidas. Guatemala: Grupo Gylsa S.A.
- 13.22. Melgar Fernández, M. (2005). Biotecnología y propiedad intelectual: un enfoque integrado desde el derecho internacional. Mexico DF: Universidad Autónoma de México.
- 13.23. Meza Cortez, J. E. (2005). Procedimientos de auditoría en el área de cuentas por cobrar y cuentas por pagar en una empresa farmacéutica. Guatemala.
- 13.24. Norma, C. 2.-0. (1987). Medicamentos, Definiciones y Símbolos. Cuba, Cuba.
- 13.25. Orellana, E. (2011). Fibrosis Quística. Obtenido de Terapia con Aerosoles: <http://www.fibrosisquistica.org.ar/aerosolterapia.htm>
- 13.26. Ortiz, R. (1997). Legislación y legislación de los productos farmacéuticos nuevos. La Habana: Academia.
- 13.27. Peck, G., Mc Curdy, V., & Banker, G. (1989). Tablet Formulation and Design Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. New York: Marcel Dekker, Inc.
- 13.28. Rodriguez Saucedo, M. (2011). Nuevas Tecnicas en Recubrimiento. México, México: ISP Pharma.
- 13.29. Schröder, H. (1973). Zum Problem einer Produktions funktion für Forschung und Entwicklung.
- 13.30. Srikanthan, S. (1998). Building commercial success into R & D. Scrip Magazine No. 70, 43.
- 13.31. Steffe, J. (1996). Rheological Methods in Food Process Engineering. USA: McGraw Hil.
- 13.32. Steiger, W. R. (2011). Foto de Jabón en Gel. Guatemala.
- 13.33. USP32. (2009). Farmacopea de los Estados Unidos de América. USP 32. Estados Unidos de América.
- 13.34. Vila Jato, J. L., & Lastres García, J. L. (2001). Tecnología Farmacéutica. México: Síntesis.

14. OTRAS FUENTES CONSULTADAS

- 14.1. Brown, S. (1998). Building commercial success into R&D. *Scrip Magazine*; 70: 43-5.
- 14.2. Cahana, A., Romagnoli S. (2007). Not all placebos are the same: a debate on the ethics of placebo use in clinical trials versus clinical practice. *J Anesth*; 102-5.
- 14.3. Cooper, D., Carter, S.(2004) Una cierta información sobre la dureza de la tableta. De: <http://www.engsys.co.uk/spanish/testing.htm>
- 14.4. Dimasi J. (1995) Success rates for new drugs entering clinical testing in the United States. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*; 58: 1-14.
- 14.5. Egermann, H. (1980). *Power Technol.*, 26:235; 27:203
- 14.6. Lemaire F. (2004). Patient care versus research: does clinical research provide individual benefit to patients enrolled in trials?. *Curr Opin Crit Care*; 565-9.
- 14.7. R. Alexander, J.A. Clements, R. Guest. (2011). New technologies forum 4: Process measurement and control. De: <http://www.rpsgb.org.uk/pdfs/ntf4.pdf>.
- 14.8. Swarbrick, J. (1997). *Encyclopedia of pharmaceutical Technology*. Editorial: Marcel dekker Inc.Tomo XIV. Pg. 407
- 14.9. United States Pharmacopoeia 26- National formulary 21, The United States Pharmacopoeial Convention, Inc. Rockville, MD, (2003). Chapter <905>
- 14.10. United States Pharmacopoeia 26- National formulary 21, The United States Pharmacopoeial Convention, Inc. Rockville, MD, (2003). Chapter <1216>
- 14.11. United States Pharmacopoeia 26- National formulary 21, The United States Pharmacopoeial Convention, Inc. Rockville, MD, (2003). Chapter <711>

ANEXO



Manual para el estudio de
factibilidad para el desarrollo
de formas farmacéuticas
sólidas en la industria
farmacéutica guatemalteca

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINAS
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	2
CAPITULO I: Análisis Mercadológico	
1. Estimación de costos de productos terminados	3
2. Costeo de productos	4
3. Estudio de factibilidad y preformulación de productos nuevos	5
4. Análisis mercadológico y factibilidad para el desarrollo de un producto Nuevo.	6
CAPITULO II: Tecnología Farmacéutica	
1. Conminución	10
2. Tamizaje	25
3. Mezclado	37
4. Granulación	45
5. Extrucción	51
6. Secado	54
7. Factores Granulométricos	66
8. Recubrimiento de Comprimidos	73
CAPITULO III: Control de Calidad	
1. Parámetros de calidad de los comprimidos	80
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	94

INTRODUCCIÓN

La investigación y desarrollo de nuevos medicamentos constituye uno de los espacios de creación científica que más llama la atención en el mundo contemporáneo, debido a la aparición de nuevos procesos patológicos y las consecuencias negativas que éstos provocan; las que requieren una solución medicamentosa para el alivio o cura de la enfermedad.

El descubrimiento de nuevas moléculas y el desarrollo de las formas de administración de éstas, hacen hoy de las ciencias químicas y las ciencias biomédicas dos ramas importantes del conocimiento, todo esto encaminado a lograr el tratamiento farmacológico más eficaz y con menos efectos secundarios. Este aspecto es reconocido como uno de los más significativos en los estudios sociales de la ciencia y la tecnología relacionados con la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos.

El propósito de este manual es establecer la secuencia a seguir para el desarrollo de un producto nuevo o modificado de los ya existentes. El desarrollo de un producto nuevo farmacéutico tiene su inicio con la propuesta que puede tener su origen en el Departamento de Mercadeo y Ventas (M&V), en el Departamento de Investigación y Desarrollo (I&D) o cualquier otra persona relacionada con estos departamentos, que lo sugiera, presentando el producto de la competencia que se quiera imitar, la fórmula a desarrollar o la necesidad de mercado a cubrir.

El estudio de factibilidad aplica al Departamento de I&D, el cual será el responsable de presentar al Departamento de M&V; la propuesta de formulación, tomando en cuenta el cálculo de costos de fabricación y empaque, las fases del desarrollo de la forma farmacéutica solicitada y los recursos necesarios para el desarrollo de la forma farmacéutica; determinando así si es factible realizar el medicamento en el laboratorio; para ello se considerara las unidades presentadas por Mercadeo, la capacidad de equipos, la disposición de activos y excipientes y requisitos adicionales presentados por parte del Departamento de Mercadeo y Ventas en el Brief de desarrollo.

Utilizando este Manual nos indicará si el producto se puede fabricar con el equipo y las instalaciones con que cuenta un laboratorio farmacéutico, en la presentación deseada y a un costo que sea competitivo.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Elaborar un manual para el estudio de factibilidad para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas en la industria farmacéutica guatemalteca

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Disponer un instrumento de consulta para formuladores de medicamentos sólidos de laboratorios farmacéuticos.
- Editar un manual que sea de utilidad para capacitaciones de personal por parte del departamento de recursos humanos de un laboratorio farmacéutico.
- Identificar las fases del desarrollo de medicamentos sólidos e incluirlas dentro del manual.

CAPITULO I

Análisis Mercadológico

CAPITULO II

Tecnología Farmacéutica

CAPITULO III

Control de Calidad

Referencias Bibliográficas

1. Genaro, A. (2000). The Science and Practice of Pharmacy. Chapter 88. Philadelphia College of pharmacy and science. Philadelphia. Page. 1536.
2. Genaro, A. (2000). The Science and Practice of Pharmacy. Chapter 88. Philadelphia College Of pharmacy and science. Philadelphia. Page. 1546.
3. Hellman, J. (1982) Farmacotécnia Teoría y práctica. Continental. Mexico. 1ra ed. Tome II Pág.1639-1643
4. Lachman, L. (1976). The theory and practice of industrial Pharmacy. "Ed. Lea & Febiger. Philadelphia. Page. 23
5. Martin, P. (1993) Physical Pharmacy. Physical Chemical principles in the pharmaceutical sciences. 4 editions. Lea & Febiger. Philadelphia. pp. 20-34
6. Morris, K., Peck, G, Wildfong . (2004) Crystal form Change during tablet compaction., pp. 1-5
7. N. Al-zoubi, S. Malamataris. (2002) Crystallization and transformation of orthorhombic paracetamol in ethanolic solution. Pág.1605 –1606.
8. P. Di. Martino, E. Joiris, G. F. Palmieri. (2002) Influence of crystal habit on the compression and densification mechanism of Ibuprofen. Page. 77-78.
9. Parrot, E. (1971) Pharmaceutical technology. Fundamental Pharmaceutics. Burgess publishing company. Edit. 3ra. Minneapolis. USA. Page. 113-115.
10. Parrot, E. (1971) Pharmaceutical technology. Fundamental Pharmaceutics. Burgess publishing company. Edit. 3ra. Minneapolis. USA. Page. 124-128.
11. Satinder, A. (1998) Impurities evaluation of Pharmaceuticals. Marcel Dekker, INC. New York.. Page. 66
12. Scout, B. (1989) Solid oral dosage forms powder blending. Ikev meeting.pfizer. Page. 123-230
13. Senthilkumar, M. (1996) Polymorphism. Page. 2-8.
14. Swarbrick, J. (1997) Encyclopedia of pharmaceutical Technology. Marcel Dekker INC. New York. Tome III. Page 102-106.
15. Swarbrick, J. (1997). Encyclopedia of pharmaceutical Technology. Marcel Dekker Inc. Tome III. Pág.110 -115.
16. Swarbrick, J. (1997). Encyclopedia of pharmaceutical Technology. Marcel Dekker INC. Tome III. Page. 118-120.
17. Swarbrick, J. (1997). Encyclopedia of pharmaceutical Technology. Marcel Dekker INC. Tome VII. Page. 151
18. Swarbrick, J. (1997). Encyclopedia of pharmaceutical Technology. Marcel Dekker INC. Tome V. Page. 395.
19. Swarbrick, J. (1997). Encyclopedia of pharmaceutical Technology.. Marcel Dekker INC. Tomo V. Pág. 263.
20. Swarbrick, J.. (1997). Encyclopedia of pharmaceutical Technology. Marcel Dekker INC. Tome XI. Page. 175-182.
21. United States Pharmacopoeia 32- National formulary 27, The United States Pharmacopoeial Convention, Inc. Rockville, MD, (2009). Chapter <811> pág.2.
22. United States Pharmacopoeia 32- National formulary 27, The United States Pharmacopoeial Convention, Inc. Rockville, MD, (2009). Chapter <776>, page. 6-7.
23. Voigh, Rudolf. (1982). Tratado de tecnología Farmacéutica. Editorial Acribia. Zaragoza. 3ra. Edición. Zaragoza. Page. 65-67.

Lic. Walter Renato Steiger Arévalo
AUTOR

MSc. Carlos Enrique Xicay Juárez, MSc
ASESOR

MSc Vivian Matta de García
Directora Estudios de Postgrado
Fac. CCQQ y Farmacia

Dr. Oscar Manuel Cobar Pinto, Ph.D.
DECANO FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA