



300627
UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS

INCORPORADA A LA U. N. A. M.

11

24

DESARROLLO DE MEDICAMENTOS EN LA
INDUSTRIA FARMACEUTICA:
UNA VISION GENERAL.

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
CAROLINA IVETTE MOTA CARRIEDO

ASESOR DE TESIS: O.F.B. JOAQUIN GONZALEZ ROBLEDO

MEXICO, D. F.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A Dios, con todo mi amor, por ser mi más grande motivo para luchar, por la fortaleza que me das día con día, por iluminar mi vida y mi camino, por darme la oportunidad de llegar hasta aquí, por permitirme ser tu hijo pero sobre todo por ser mi mejor amigo.

A mis padres por su enorme amor, por su paciencia y su comprensión, por su continuo apoyo:

A ti Papito, por tu constante lucha para darme lo mejor, por tu optimismo siempre presente, por tu seriedad y empuje, pero en especial por tu inagotable fe que desde pequeños me has inculcado.

A ti Mami por tu entrega y sacrificio, por tu fortaleza, por tu incansable interés y preocupación por nosotros. Gracias por procurar ser no sólo nuestra madre sino nuestra amiga.

A mis hermanos, por haber sido hasta ahora mis constantes compañeros, por todas las experiencias que hemos compartido desde niños. Por enriquecer mis horas pero en especial mi espíritu:

A Mari por tu fortaleza para ayudar a los demás aún a costa de tu propia salud, por tu continuo sacrificio pero sobre todo por estar nuevamente con nosotros.

A Lorena por tu nobleza y generosidad, por tu corazón de niña, por tenerle tu mano a quien la necesita, incluso a quienes te hayan lastimado.

A Zuri por tu gran sensibilidad, por tu capacidad de observación y análisis, por la ternura que hay en tu corazón.

A Megan por ser un ejemplo de voluntad y tenacidad, por tu madurez y en especial por haber hecho de Dello un medio de expresión y de comunicación.

A Lola por tu apoyo y preocupación, por brindarme tu ayuda, por tu espíritu tan jovial, por enseñarme el valor de la prudencia y del respeto a los demás, por darme no sólo el cariño de abuela sino la confianza y comprensión de una amiga.

A todas las personas que de alguna forma me han ayudado a llegar hasta aquí:

A Betty por tantos años de aprendizaje, por tantas experiencias, por tu apoyo y tu cariño. A tu esposo, Maquiux, por brindarme su ayuda.

A mi Qordo por entenderme más sin palabras, por motivarme a luchar y a ser mejor, por tu gran apoyo siempre que lo he necesitado.

A Mariacel por aceptarme como soy, por todas aquellas pláticas inolvidables y tan enriquecedoras para mí.

A mi buen Abó por tu sabiduría, por escucharme y alentarme en los momentos difíciles, por brindarme tu ayuda en toda ocasión.

A Sherry y a Chuck por enseñarme una faceta del amor tan especial, porque sin proponérselo ni saberlo me han motivado y me han dado ánimos para continuar y luchar. Gracias por las alegrías que me han dado.

A Tere por tu cariño y amistad

A mi asesor Joaquín González por guiarme pero en especial por su gran paciencia.

A mis revisores José Luis Tharmon, Angélica Ochoa, Leticia Linares y Carlos Martínez por su ayuda pero sobre todo por su disposición para brindarla.

A Naniur por todo lo que he aprendido gracias a ti, por enseñarme no sólo a luchar sino a mantenerme en la lucha, por tu amistad que es tan importante para mí. Gracias por tu confianza, y por tu cariño.

INDICE

OBJETIVOS.

INTRODUCCION 1-3

CAPITULO I

GENERALIDADES..... 4-14

CAPITULO II

DESARROLLO FARMACEUTICO 15-49

 2.1 Funciones..... 15-18

 2.1 Actividades 19-22

 2.2.1. Actividades Generales:

 Etapa Preclínica 23-26

 Etapa Clínica 26-29

 2.2.2. Actividades específicas:

 Preformulación 30-36

 Desarrollo Analítico..... 36-38

 Selección de Forma Farmacéutica 38-39

 Formulación..... 40

 Desarrollo de Procesos..... 41-43

 Selección de Tecnología 44

 Escalamiento 44-46

 Transferencia de Tecnología 46-47

 Validación de Proceso 47-49

CAPITULO III.

INTERRELACIONES DEL DESARROLLO FARMACEUTICO 50-53

3.1. Relaciones Internas 50-52

3.2 Relaciones Externas 52-53

CAPITULO IV.

EL DESARROLLO EN LA INDUSTRIA..... 54-76

CAPITULO V.

DOCUMENTACION 77-119

Expediente del producto..... 79-82

Estabilidad 82-84

Nueva Entidad Química 84-88

Validación..... 88-91

Protocolo de Calificación 91-93

Transferencia de Tecnología 93-95

Registro Sanitario..... 95-99

Caso General..... 99-119

CAPITULO VI	
VISION ESQUEMATIZADA DEL DESARROLLO	120-132
Estudios de Factibilidad	121-122
Estudios Bibliográficos y de caracterización	123
Estudios de Preformulación y Formulación	123-125
Escalamiento Industrial	126
Archivo Maestro de Documentación	127-128
Etapa preclínica.....	129
Etapa clinica.....	130
Relaciones del desarrollo.....	131-132
CONCLUSIONES	133-134
BIBLIOGRAFIA.....	135-138

OBJETIVOS.

- Determinar la importancia de la fabricación de nuevos productos en la industria farmacéutica.
- Establecer de una forma general los factores que deben considerarse al emprender el proyecto de un nuevo producto en la industria farmacéutica.
- Delinear la función del Desarrollo así como sus actividades para la obtención de un nuevo producto.
- Conocer los pasos que implica el desarrollo de un nuevo producto desde que surge la idea hasta que se culmina con el lanzamiento al mercado.
- Asentar que el desarrollo de un nuevo producto es una actividad en conjunto que requiere la existencia de diversas interrelaciones.
- Diseñar esquemas que permitan una visualización general de lo que implica el desarrollo de medicamentos desde diferentes puntos de vista:
 - Como proceso.
 - Como actividad interdepartamental.
 - Como fuente de documentos.
- Proponer estos diagramas como una logística a seguir que permita conocer los pasos clave del desarrollo de un nuevo producto de una forma concreta y que proporcione la información suficiente para conocer lo que implica el desarrollo previniendo así pérdidas de dinero y tiempo.

INTRODUCCION

El desarrollo de medicamentos así como la innovación de estos y de diferentes productos farmacéuticos representa una parte muy importante en la industria farmacéutica que pretenda mantenerse dentro de los niveles de competencia al proporcionar opciones a los médicos y a los pacientes, sin embargo para poder cumplir con estas necesidades es necesario crear una cultura que impulse este desarrollo.

Cuando se propone un proyecto a nivel industrial, sea del gobierno o de inversionistas privados, debe desarrollarse de un modo ordenado, con una investigación y análisis completos, para evitar las pérdidas que ocasiona el emprender un proyecto incorrecto. El procedimiento debe permitir la fácil eliminación de este proyecto, con un mínimo de gasto inútil, si se aclara en cualquier momento que no debe continuarse con él.

La investigación y el análisis técnico, económico y financiero de un proyecto propuesto deben coordinarse y escalonarse de manera que no se olvide ningún aspecto importante; y sólo deben contraerse compromisos financieros paso a paso, a medida que se comprueba por el trabajo ya hecho la validez de cada paso. Si no se sigue un avance sistemático es fácil invertir grandes sumas de dinero en un proyecto que tiene que abandonarse posteriormente o continuar con otro improductivo por haberse invertido demasiado en él.

La elaboración de nuevos productos farmacéuticos involucra una gran cantidad de pasos que requieren de un cuidadoso seguimiento. En el presente trabajo se manejan estos pasos de una forma general tanto en relación a la investigación y desarrollo como a los pasos que se siguen para implantar un nuevo medicamento a

nivel industrial, es decir, llevarlo desde las instalaciones del laboratorio donde se desarrolló el proyecto hasta la planta de producción, de tal forma que pueda ser reproducido en lotes comerciales.

En el presente trabajo se manejará el desarrollo y la innovación de medicamentos como parte de la industria farmacéutica y como forma de alcanzar una mejor calidad y mayor competencia en el mercado. Del mismo modo se establecerán los factores que generalmente se consideran para la definición de un nuevo producto farmacéutico; todo esto como parte del primer capítulo.

Así mismo, en el segundo capítulo, se dará una descripción general del desarrollo farmacéutico, su misión como departamento dentro de la industria así como sus actividades, tanto en diferentes tipos de proyecto como aquellas que es necesario llevar a cabo, independientemente del tipo de proyecto del que se trate. En este punto se definirán aquellas actividades relacionadas con la labor del departamento de desarrollo

Posteriormente, conformando el tercer capítulo, se establecerán de una manera general los departamentos que están involucrados con el desarrollo y lanzamiento de un nuevo producto, partiendo de la idea de que el establecimiento de buenas relaciones entre los departamentos así como una gran coordinación entre estos, es una herramienta indispensable para la obtención de un producto satisfactorio.

En el cuarto capítulo se tratará de una forma general el tema central de este trabajo que es la implantación de nuevos medicamentos en la industria, los procesos que estos involucran así como los departamentos que participan, desde el momento

en que la idea surge hasta el momento en que el nuevo producto es lanzado al mercado.

Considerándose la documentación una parte vital en el proceso de elaboración de un nuevo producto, el capítulo quinto hace referencia a esta de una forma general, estableciendo gran cantidad de documentos que son necesarios y que surgen a lo largo de la amplia cadena de actividades que corresponden al desarrollo de un nuevo producto. En este mismo capítulo se expondrá parte de esta documentación.

Finalmente se esquematizará por medio de diagramas el desarrollo de un producto, como una propuesta para hacer un seguimiento de este proceso que ayude a visualizar de manera más concreta lo que comprende esta actividad no sólo como proceso constituido por diversas etapas sino como una amplia red de relaciones entre los diferentes departamentos.

CAPITULO I.

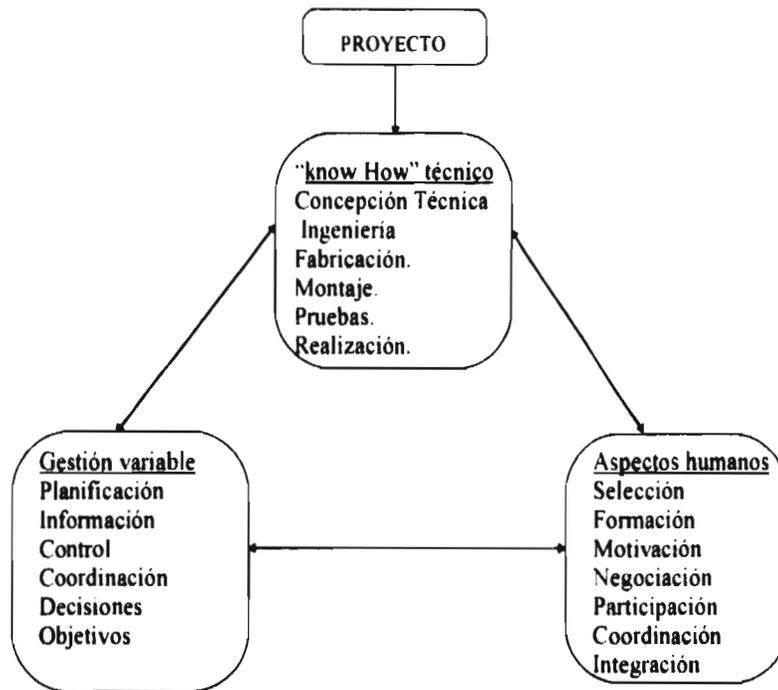
GENERALIDADES.

La moderna empresa farmacéutica de investigación se inició a partir de la Segunda Guerra Mundial. Durante esa época se vio favorecida principalmente debido a las necesidades surgidas en aquel momento histórico.

La introducción de los antibióticos en la década de 1940 fue seguida por una serie de afortunados hallazgos de moléculas con actividad farmacológica, incluyendo los grupos cardiovasculares, diuréticos, esteroides y agentes que actúan sobre el sistema nervioso central. Fue tal el grado de aparición de novedades quimioterapéuticas que a esta época se le llegó a conocer como “época de oro del descubrimiento de fármacos”, pues sólo en aquella breve temporada se llegaron a sobrepasar los logros totales de 4 mil años en la historia previa de la medicina.

En una corporación moderna de cualquier magnitud significativa, hay tres tipos de actividad técnica, esas tres actividades comprenden la manufactura de productos existentes, el diseño de nuevos productos y la preparación de planes para lo futuro

Al surgir un proyecto este presenta tres facetas o aspectos diferentes como se ilustra en el siguiente diagrama:



La investigación y el desarrollo dan origen a todos los nuevos productos y a un buen número de innovaciones. Innovar es un proceso que utiliza principalmente los frutos del avance científico o del progreso tecnológico, el cual origina un cambio en los productos, en los servicios o en la empresas en general.

Aunque en primera instancia, para la innovación se necesita una persona con el empeño, la imaginación y el ardiente deseo y capacidad de crear, naturalmente, la innovación requiere y está sujeta a factores económicos y de posición; además tiene que haber la oportunidad y la necesidad para esa clase de creación. El momento en

que un producto ya desarrollado tenga que lanzarse al mercado no depende sólo de sus características, sino también de que el mercado esté preparado para recibirlo.

Tener una nueva idea y demostrar su posibilidad es la parte más fácil en la introducción de un nuevo producto. Diseñar un producto satisfactorio, ponerlo en producción y crear un mercado para él mismo, son problemas mucho más difíciles en la creación de un nuevo producto.

El término "nuevo" sólo puede aplicarse a un número muy reducido de productos que han existido, existen y serán introducidos cada año en el mercado. Lo "nuevo", de acuerdo con el pensamiento general, sería aquello que representa un cambio radical ocurrido en la ciencia o en la tecnología, sin embargo esta clase de novedad es poco frecuente. Para lograr que una innovación sea exitosa no necesariamente se debe incorporar un cambio revolucionario en la función o el diseño de un producto. El cambio puede simplemente alterar algo a un producto existente, o ajustar ligeramente su forma de aplicación o su presentación.

En la industria farmacéutica es usado con frecuencia el término "optimizar" ya sea una fórmula o un proceso, refiriéndose con esto a hacerlo lo más efectivo o funcional posible, lo cual puede generar un producto nuevo.

La labor de Investigación y desarrollo no es privativa de las grandes empresas. La empresa pequeña es más versátil y rápida a condición de que se dedique a lo que está dentro de sus posibilidades.

La investigación y desarrollo de medicamentos no se compara con ningún otro tipo de producto, no sólo por su especial importancia social, sino por ser un

proceso en el que deben intervenir de manera totalmente integrada numerosos profesionales con diversas especializaciones muy disimiles entre si: quimicos, biólogos, farmacólogos, médicos, patólogos, farmacéuticos, etc.

La trayectoria de un nuevo producto desde su concepción hasta que llega al consumidor es ardua, y desde el punto de vista económico, a menudo es riesgosa. Por cada compuesto que se descubre es necesario elaborar asimismo un método muy seguro y aplicar rigurosas medidas de control, que a su vez son el resultado de investigaciones especializadas y que se aplican tanto al producto como al proceso para asegurar que las especificaciones del medicamento terminado queden dentro de límites bien definidos.

El desarrollo tiene por finalidad la creación, aprovechando los descubrimientos de la investigación y sus propias innovaciones, de forma de dosificación y otras fórmulas de medicamentos que sean biodisponibles, estables, estéticas y que puedan fabricarse repetidamente en gran escala según normas de calidad. El personal de desarrollo utiliza también nuevas técnicas para mejorar las preparaciones previamente existentes.

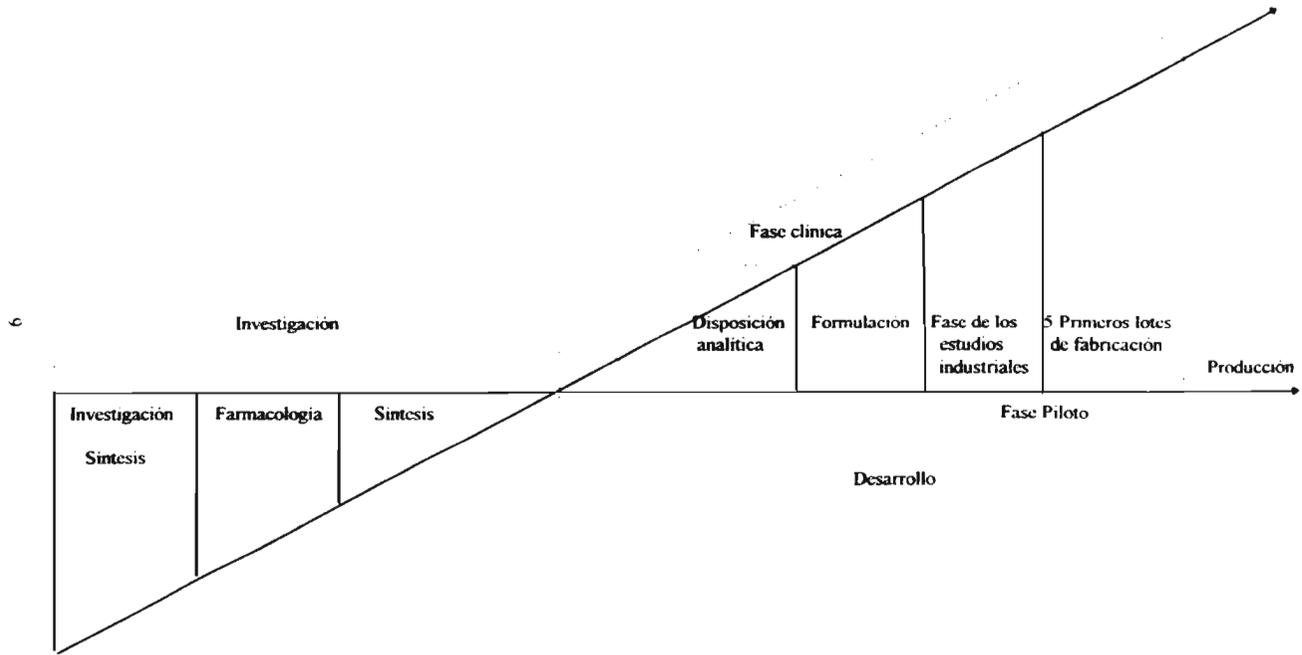
En todo el desarrollo se da esencial importancia a descubrir y solucionar problemas antes de arriesgarse al uso extendido de alguna forma de dosificación. El proceso de desarrollo se aplica a nuevos productos farmacéuticos y también a mejorar productos y métodos de fabricación.

Las responsabilidades de las personas que se ocupen del desarrollo son, entre otras, las siguientes:

1. Establecer propiedades fisicoquímicas y las formas de dosificación de medicamentos que pueden influir en su potencia, uniformidad, estabilidad y biodisponibilidad.
2. Preparar materiales clínicos para estudios de seguridad y efectividad.
3. Desarrollar las formulaciones definitivas y los procesos de fabricación en gran escala y control para todos los productos, cualquiera que sea su vía de administración.
4. Mejorar preparaciones y procesos existentes desde el punto de vista de su absorción, actividad y seguridad, costo y presentación, y calidad.
5. Investigar científicamente la estabilidad del producto.
6. Evaluar nuevas materias primas y sus especificaciones: colores, sabores, olores, excipientes, solventes, conservadores, etc., con respecto a su valor potencial en fórmulas farmacéuticas y de cosméticos.
7. Evaluar científicamente nuevos equipos y procesos nuevos o perfeccionados, y determinar su efecto sobre la calidad del producto antes de su uso de rutina en la producción farmacéutica.
8. Investigar la eficacia y posibles mejoras de materiales y recipientes para envasar.

Desde que se constata una actividad farmacológica de un nuevo producto, éste es sometido a estudios más profundos para conocer todas las propiedades susceptibles de una aplicación terapéutica. Se proseguirán luego la experimentaciones toxicológicas, farmacodinámicas y farmacocinéticas en productos que hayan pasado exitosamente la fase anterior. La fase de desarrollo de un nuevo producto llamada en forma común "desarrollo farmacéutico", puede considerarse como la etapa que sigue al desarrollo de una nueva molécula que ha satisfecho los estudios farmacológicos. Es en este momento cuando se considera el desarrollo farmacéutico, como se ilustra a continuación:

INICIACIÓN DEL DESARROLLO FARMACÉUTICO



Los científicos especializados en desarrollo farmacéutico intentarán diversas formulaciones y procesos de la forma seleccionada, hasta llegar a la fabricación a nivel piloto, la descripción del proceso y la evaluación de la estabilidad del medicamento en diversos materiales de empaque que podrán ser diseñados específicamente.

Desde que la estructura del nuevo compuesto se ha verificado, la sección analítica del laboratorio de desarrollo se dedicará a establecer las especificaciones de dosificación y control, para redactar una monografía que permita controlar los diferentes lotes de materia prima.

La decisión acerca de qué sustancias continuarán siendo estudiadas, por tanto, no podrá ser tomada con base sólo en consideraciones científicas, sino también respecto de la importancia que tendría para la sociedad o el consumidor; a la evaluación de la competencia; además de elementos económicos, académicos, administrativos y aún ecológicos y religiosos; de capacidad tecnológica y de concordancia con políticas y estrategias del negocio. Existen diversos factores que es importante considerar para tomar una decisión sobre un medicamento a desarrollar. A continuación se mencionan los factores que generalmente se consideran para la definición de medicamentos a desarrollar por la industria farmacéutica:

ÁREA	FACTOR
A) Entorno social	<ol style="list-style-type: none"> 1. Beneficio potencial para la salud (calidad y esperanza de vida) 2. Impacto en la opinión pública. 3. Obligación moral. 4. Ganancia de relaciones con el medio. 5. Posibles presiones del medio ambiente.
B) Entorno científico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Grado de avance del conocimiento científico. 2. Investigación competidora en el área. 3. Posibilidad de uso de recursos externos.
C) Legislación	<ol style="list-style-type: none"> 1. Requerimientos regulatorios. 2. Tiempo estimado de aprobación y registro. 3. Probabilidad de rechazo por las autoridades. 4. Patentabilidad o exclusividad del descubrimiento
D) Mercadotecnia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Análisis de mercado potencial (tamaño y características) 2. Efecto de productos competidores actuales. 3. Efecto de productos competidores en desarrollo. 4. Nivel en que cubrirá necesidades del consumidor.

	<ol style="list-style-type: none"> 5. Nivel en que cubrirá necesidades terapéuticas. 6. Impacto en la profesión médica. 7. Grado de oportunidad para el momento de la introducción. 8. Superioridad diferencial del producto. 9. Compatibilidad con recursos de venta existentes. 10. Capacidad de distribución. 11. Participación probable en el mercado. 12. Ciclo de vida anticipado para el producto. 13. Ventas o demanda anticipada y probabilidad de ocurrencia.
<p>E) Administración de investigación y desarrollo</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sinergismo o competencia con otros proyectos en desarrollo o futuros. 2. Capacidad disponible de recursos y talento. 3. Requerimientos de expertos y facilidad de conseguirlos. 4. Ganancia en experiencia que daría el proyecto. 5. Gastos estimados en el próximo año y hasta su conclusión. 6. Requerimientos de inversión inicial. 7. Tiempo estimado de desarrollo. 8. Probabilidad de terminación satisfactoria.

F) Tecnología y producción (química y farmacéutica)	<ol style="list-style-type: none">1. Complejidad de manufactura.2. Capacidad de manufactura.3. Disponibilidad de materiales.4. Necesidad y disponibilidad de equipo y tecnología.5. Sinergismo con otros productos fabricados.6. Grado de conocimiento de la tecnología.7. Requerimientos de inversión inicial.
G) Corporación	<ol style="list-style-type: none">1. Concordancia con misión, estrategia y políticas corporativas.2. Valor para la imagen y prestigio de la compañía.3. Efecto en la actitud y espíritu de la organización.4. Costo total del proyecto.5. Fuentes posibles de financiamiento.6. Costo total estimado del producto.7. Análisis de precios.8. Proyección financiera a 10 años de su lanzamiento (retorno de inversión).9. Posibilidad de licenciamiento del producto.10. Impacto si el proyecto es cancelado al poco tiempo.

El desarrollo farmacéutico, además, presenta posibilidades múltiples para mejorar las características y atributos de calidad de los medicamentos. El farmacéutico puede emplear varios recursos de diseño para conseguir el mejor producto final, como son:

ESPECIALIDAD	RECURSOS INVESTIGADOS
Química	Moléculas nuevas. Síntesis de análogos. Profármacos. Polímeros y adyuvantes nuevos.
Biología	Moléculas nuevas (Biotecnología). Liposomas. Anticuerpos y anticuerpos monoclonales.
Biofarmacia	Vía de administración. Co-administración de fármacos.
Física (mecánica).	Bombas preprogramadas Bombas de retroalimentación.
Farmacia	Selección y modificación física del fármaco. Selección y modificación física de la forma farmacéutica. Sistemas terapéuticos novedosos. Liberación sostenida o controlada. Formulación, proceso y equipo. Adyuvantes para facilitar penetración. Material de empaque y leyendas. Calidad de diseño y desarrollo.

CAPITULO II.

DESARROLLO
FARMACEUTICO.

2.1 FUNCIONES.

El grupo de desarrollo, en algunas compañías, tiende a ser denominado como de "asistencia técnica", debido a que más que a la innovación, sus funciones y preocupaciones están mucho más ligadas con la resolución de problemas técnicos cotidianos de la empresa y, cuando mucho, tratará de adaptar y transferir tecnología desarrollada en otra parte. En cualquier caso, desarrollo farmacéutico aparece siempre como el punto de convergencia entre la investigación realizada ya sea química, biológica, clínica, farmacéutica y/o de mercadotecnia y los servicios relacionados con la fabricación del producto.

Las funciones de un departamento de desarrollo varían en gran medida dependiendo del tamaño de la empresa y de su situación en la organización, pero principalmente de la estrategia de crecimiento y el plan de innovación seleccionado. Así la empresa puede optar por crear, copiar, o comprar productos. De esta forma si la empresa ha optado por copiar productos, el conocimiento profundo de las posibilidades técnicas del medicamento y de la metodología necesaria para su desarrollo permitirán efectuar las adaptaciones necesarias con eficiencia, con calidad adecuada y con la posibilidad de dar un valor agregado al producto con respecto al de la competencia. Si la alternativa ha sido comprar, dependiendo del nivel de investigación en que se encuentre el fármaco en el momento de su adquisición, variará la profundidad del trabajo requerido por el departamento de desarrollo; sin embargo, en cualquier caso será indispensable finalmente su participación para llevar a buen término la realización del proyecto o la transferencia de su tecnología al sitio de fabricación.

Por otro lado, si se ha seleccionado la alternativa de crear, además de la labor dentro del grupo de investigación y desarrollo, es indiscutible la fuente invaluable de ideas que puede representar un departamento dedicado específicamente al desarrollo farmacéutico. Su labor comienza desde la selección de derivados o presentaciones del fármaco con características superiores al índice terapéutico, de estabilidad o de cualquier otra naturaleza, e incluye el apoyo para generar mejores patrones de dosificación o indicaciones novedosas, a través del conocimiento de la farmacocinética del compuesto y de la preparación de las presentaciones farmacéuticas más convenientes. Continúa con el desarrollo de fórmulas, técnicas y procesos que permitan una mayor facilidad o conveniencia de administración, la reducción del costo general del tratamiento y termina con la utilización de múltiples formas de administración o liberación del fármaco, y puede incluir la formulación de combinaciones de ingredientes activos, en busca del efecto sinérgico.

Se tendrá siempre como objetivo general acrecentar la participación de la compañía en el mercado o la utilidad económica y terapéutica de productos ya existentes o conocidos; de tal forma que los proyectos deberán realizarse con la debida oportunidad, en el momento más idóneo y asegurando siempre la aceptación de los usuarios, entendiendo por ellos a quienes lo van a fabricar, vender, recomendar, prescribir o utilizar directamente.

**PAPEL DEL DESARROLLO FARMACÉUTICO,
DE ACUERDO CON LA ESTRATEGIA DE
CRECIMIENTO DEL NEGOCIO.**

PRODUCTOS	ESTRATEGIA DEL NEGOCIO	PAPEL DE DESARROLLO FARMACÉUTICO
NUEVOS	<pre>graph LR; A[NUEVOS] --> B[CREAR]; A --> C[COMPRAR]; A --> D[COPIAR]; B --> E[DESARROLLAR]; C --> F[ADAPTAR]; D --> G[DIFERENCIAR];</pre>	
EXISTENTES	<pre>graph LR; A[EXISTENTES] --> B[CRECER]; B --> C[AMPLIAR LÍNEA DE PRODUCTOS]; B --> D[MEJORAR: CALIDAD, PRODUCTIVIDAD, ECONOMÍA];</pre>	

Las funciones de un departamento de desarrollo farmacéutico incluyen los siguientes aspectos:

- Sugerir el mayor número de ideas y promoverlas.
- Participar en la definición del proyecto, los atributos que tendría el producto final y su tecnología.
- Ampliar al máximo el concepto definido originalmente con base en las metas corporativas, en el menor tiempo posible y buscando la satisfacción de los usuarios.
- Desarrollar medicamentos que cumplan con los atributos de calidad adecuados y con los requerimientos regulatorios oficiales.
- Determinar las condiciones y controles necesarios que permitan asegurar la consecución de las características de calidad diseñadas durante la fabricación de cada producto y transferirlo con claridad a las operaciones correspondientes.
- Colaborar para que no existan desviaciones importantes en la calidad de los productos comercializados, si existieran, corregirlas a la mayor brevedad, con base en la ética y el conocimiento profundo de la ciencia y la tecnología farmacéutica.
- Crear y desarrollar una infraestructura técnica-científica-administrativa intensa que le permita buscar la innovación permanentemente y alcanzarla con éxito.

2.2 ACTIVIDADES

Las actividades específicas que se llevan a cabo en desarrollo farmacéutico se realizan partiendo de un fármaco conocido en mayor o en menor grado, sobre el cual existe la necesidad de obtener la mayor cantidad posible de información por medio de la búsqueda en bibliografía especializada. se caracteriza y se evalúa por medio de los estudios de preformulación, cuyo informe de resultados permitirá encontrar las técnicas analíticas apropiadas para el control del compuesto y del producto, formular con los adyuvantes y materiales de empaque más apropiados, seleccionar la tecnología idónea y desarrollar los procesos correspondientes, con vistas primero a realizar los estudios clínicos necesarios y después a fabricar el producto en la escala que así se haya determinado. Conforme se avanza hacia el conocimiento y la obtención del producto final, será necesario realizar un sinnúmero de pruebas que, por un lado, aseguren que lo que se está desarrollando cumple con los atributos definidos originalmente (eficacia, seguridad, aceptación y estabilidad) y, por el otro, que permitan conocer, con el mejor detalle posible, las condiciones que afecten dichos atributos y la mejor forma de controlarlo por medio de especificaciones y límites adecuados.

Las actividades del departamento de desarrollo farmacéutico no terminan al transferir la tecnología del producto o proceso desarrollado; sus integrantes tendran que colaborar de manera importante en la capacitación del personal técnico y de ventas, así como asistir en problemas y oportunidades de mejora de diversa naturaleza, presentados durante la fabricación, control, venta o distribución de la línea de productos manejados por la compañía.

Las actividades de un encargado del desarrollo del producto incluirán: el establecimiento de los atributos funcionales del ingrediente activo, de los adyuvantes y de la forma farmacéutica; el desarrollo de la fórmula para el sistema de liberación y administración más adecuado; de los procesos y su transferencia a la escala industrial; la búsqueda de mejoras en la calidad y el costo de los productos existentes en la compañía; la preparación, el empaque y el control de los materiales que serán utilizados para investigación clínica (bajo las más estrictas normas de prácticas adecuadas de manufactura) el seguimiento de la evaluación de cada producto, incluyendo su estabilidad y la recomendación de la mejor forma de conservarlo hasta su administración; la investigación de problemas y cualidades que presenta el equipo que utilizará en la manufactura; la selección de los recipientes y del material de empaque más apropiado para conservar el medicamento, y por último, proveerá los servicios de asistencia técnica para investigar y solucionar fallas que se presenten durante la fabricación rutinaria de los productos

**FUNCIONES Y ACTIVIDADES DE DESARROLLO
FARMACÉUTICO
PARA CADA TIPO DE PROYECTO**

TIPO DE PROYECTO	ACTIVIDADES GENERALES	ACTIVIDADES DE DESARROLLO FARMACÉUTICO
Descubrimiento y desarrollo	Exploración	Preformulación. Desarrollo analítico.
	Definición.	Selección de forma farmacéutica
	Fase 0	Formulación y desarrollo de procesos. Evaluación del producto.
	Fase I	Selección de tecnología Evaluación del producto.
	Fase II.	Preparación de material clínico. Documentación.
	Fase III.	Preparación de material clínico. Escalación. Validación de procesos.
	Fase IV (postlanzamiento).	Desarrollo de mejoras. Diferenciación. Ampliación.

<p>Copia, compra, mejora, extensión, diferenciación y desarrollo</p>	<p>Plan de innovación</p> <p>Conceptos.</p> <p>Definición</p> <p>Planeación.</p> <p>Desarrollo</p> <p>Aprobación</p> <p>Implantación</p>	<p>Sugerencias. Factibilidad.</p> <p>Información. Fuente de ideas.</p> <p>Prototipos. Factibilidad. Tiempo y costo.</p> <p>Actividades y ruta crítica.</p> <p>Preformulación.</p> <p>Formulación y desarrollo de procesos.</p> <p>Desarrollo analítico y evaluación del producto. Material clínico.</p> <p>Documentación.</p> <p>Escalamiento. Documento de transferencia. Protocolos.</p> <p>Transferencia de tecnología. Validación.</p>
<p>Asistencia técnica</p>	<p>Solución de problemas</p>	<p>Servicios y consultoría</p>

2.2.1. ACTIVIDADES GENERALES PARA EL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO NUEVO.

Las actividades generales para la investigación y desarrollo de un nuevo medicamento se pueden dividir en dos etapas principales: preclínica y clínica, cada una de las cuales a su vez se encuentra dividida en diferentes etapas.

La etapa preclínica se encuentra integrada por tres subetapas que son: exploración, definición y Fase 0. La clínica a su vez se encuentra dividida en Fase I, Fase II, Fase III y Fase IV.

ETAPA PRECLÍNICA.

EXPLORACIÓN.

Esta fase está normalmente predeterminada por una planeación estratégico-administrativa, en la cual se evalúan aspectos del mercado, necesidades terapéuticas y capacidades internas de la compañía, con el objetivo de establecer las áreas de interés primario para investigar. A partir de esta evaluación, la dirección de investigación decide finalmente la táctica a seguir, determina los presupuestos y consigue los recursos necesarios para comenzar a buscar nuevas moléculas que puedan tener la actividad terapéutica seleccionada.

Cualquiera que sea el origen del descubrimiento del compuesto químico, el siguiente paso será confirmar su estructura y proceder a caracterizarlo por medio de técnicas analíticas adecuadas. Asimismo, el químico responsable deberá asegurar que se cuenta con cantidades suficientes del compuesto puro para poder efectuar la evaluación biológica.

Durante esta etapa se realizará un cernimiento farmacológico empleando una multitud de técnicas sofisticadas que permitan observar, reportar y analizar los efectos primarios y secundarios que la sustancia podría tener en el hombre. También se busca demostrar si el nuevo compuesto tiene o no utilidad en determinado padecimiento humano.

DEFINICIÓN:

Se denomina así porque es, en esta fase, donde se definirán las sustancias que se someterán a las autoridades sanitarias, para obtener su aprobación y realizar estudios en humanos.

En esta etapa los químicos se encargarán de trabajar en procesos a nivel piloto que permitan obtener mayores rendimientos y grados de pureza constantes que garanticen que se contará con las cantidades necesarias de la sustancia para realizar los diferentes estudios que se requieran. Además el área química se encargará no sólo de optimizar la síntesis sino que trabajará en la síntesis de derivados radioactivos que serán empleados en la investigación farmacocinética del principio activo.

Los especialistas se encargarán de evaluar el perfil farmacológico de la sustancia de manera más detallada que en la etapa de exploración. Realizarán estudios de eficacia. En lo que se refiere a farmacodinamia, los estudios de farmacología preclínica se realizarán con la administración de dosis diferentes de tal manera que se logre establecer la Dosis Efectiva media (DE 50).

Durante esta fase, también se evalúa de forma preliminar la farmacocinética del nuevo fármaco, estableciendo los mecanismos y características de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME), así como su biotransformación.

En esta etapa se evalúa lo que se conoce como toxicidad aguda de la sustancia, prueba que representa un pre-requisito para realizar pruebas más extensivas. Tiene como objetivo estimar las dosis que probablemente serán bien toleradas en el hombre y lo que se conoce como Dosis Letal media (DL 50). Con la información que se genere hasta este punto se puede establecer una relación entre la dosis efectiva y la dosis letal media que se denomina margen de seguridad o índice terapéutico del fármaco. Después de esto se inician los estudios de toxicidad subaguda.

Asimismo durante esta etapa, se reunirá toda la información necesaria sobre las sustancias, para someterla a las autoridades de salud así como para buscar activamente el reconocimiento de los derechos sobre la propiedad industrial.

AUTORIZACIÓN O FASE 0.

Esta etapa abarca el tiempo que toma la autoridad gubernamental para dar la aprobación para realizar los estudios correspondientes en humanos. Durante este tiempo los especialistas están dedicados a preparar cantidades suficientes de las sustancias a estudiar.

En esta fase se pueden establecer las características de la forma farmacéutica que será desarrollada, una vez elegida se intentan diversas formulaciones y procesos

hasta llegar a la fabricación a nivel piloto, la descripción del proceso y la evaluación de la estabilidad del medicamento en diversos materiales de empaque.

Además se hacen estudios sobre acciones farmacológicas específicas y se evalúa con mayor detalle y en un tiempo más prolongado que en la fase anterior, el metabolismo y la distribución del ingrediente activo en animales.

Se inician varias pruebas de toxicología de una manera más específica que en estudios anteriores ya que se incluyen las pruebas de teratogénesis, mutagénesis química y efectos en la fertilidad.

Por otro lado las personas a cargo de los asuntos regulatorios permanecen muy pendientes sobre cualquier tipo de información acerca del nuevo medicamento para proveer a las autoridades con la información que requieran.

ETAPA CLÍNICA.

FASE I.

Esta fase es la administración por primera vez de un medicamento de investigación al ser humano sano, sin beneficio diagnóstico o terapéutico, en dosis única o múltiples, en grupos pequeños hospitalizados, para establecer parámetros farmacológicos iniciales en el hombre. Tiene como objetivo establecer la dosificación y la seguridad del medicamento, la duración de su permanencia en el organismo y otros factores preliminares.

Las pruebas de esta fase involucran un pequeño número de voluntarios sanos (20 a 100) cuyo número dependerá de la validez estadística del modelo experimental

en los que se determina la farmacodinamia, farmacocinética y principalmente la tolerancia al medicamento. En primera instancia se administra a los voluntarios dosis bajas determinadas en función de los resultados obtenidos con la experimentación en animales, después se continúa con la administración de dosis paulatinamente incrementadas de una o varias formas farmacéuticas. Durante la investigación los sujetos son observados cuidadosamente, así se van colectando los datos que proporcionan información acerca de la absorción del fármaco, su nivel de concentración sanguíneo, el mecanismo de eliminación del cuerpo así como cualquier efecto toxicológico o indeseable. Así dentro de esta fase deberá hacerse un desarrollo del perfil farmacológico que esté de acuerdo con las regulaciones sanitarias

Dentro de las actividades del área química se inicia el desarrollo de los proveedores de ingredientes primarios y de reactivos requeridos para la síntesis del compuesto en cantidades suficientes.

Por su parte el área biológica continúa con la investigación en animales sobre la posible adicción, tolerancia o toxicomanía, trata de establecer el sitio específico de acción y comienza a estudiar las posibles interacciones.

FASE II.

También conocida como "Estudios piloto de eficacia y tolerancia". Es la administración de un medicamento de investigación al ser humano enfermo, en dosis únicas o múltiples, en grupos pequeños hospitalizados, para determinar su eficacia inicial y otros parámetros farmacológicos en el organismo enfermo. En ella se realizan estudios comparativos de diferentes esquemas de dosificación.

Dentro de esta fase se trabaja con un número mayor de voluntarios el cual asciende a cientos de pacientes (100-200) los cuales son rigidamente controlados. En esta fase se trabaja con pacientes que presenten el padecimiento contra el cual se cree que es efectivo el fármaco así el propósito principal de esta fase es determinar la eficacia del fármaco en el tratamiento del padecimiento así como para detectar cualquier efecto toxicológico que no se haya presentado ni en animales ni en los voluntarios sanos, además se establece la dosis terapéutica en una población de enfermos con el padecimiento para quienes se ha diseñado el medicamento.

Durante esta fase se recolectan datos adicionales sobre la absorción, distribución y excreción del fármaco así como la información e identificación de metabolitos que puedan haberse formado.

Cada paciente es monitoreado para observar la aparición de efectos secundarios al ir aumentando la dosis desde la dosis mínima efectiva hasta aquella en que el paciente presente un intoxicación indeseable o efectos adversos severos y así se establece una dosis con un margen de seguridad.

FASE III.

Es la administración de un medicamento de investigación a grupos grandes de pacientes para definir su utilidad terapéutica e identificar reacciones adversas, interacciones y factores externos que puedan alterar el efecto farmacológico.

Los estudios de esta fase se realizan con un número elevado de personas que puede ser de varios cientos hasta varios miles de sujetos que presenten determinada enfermedad bajo las condiciones en que se presume que se utilizará el producto. El

número de pacientes dependerá de la naturaleza del fármaco así como la de la enfermedad, del criterio médico y según la mortalidad y morbilidad, así puede involucrar mil o más pacientes. En esta etapa se trata de determinar el beneficio terapéutico real del producto en la práctica y el rango de dosis adecuado para el tratamiento así como la utilidad del medicamento si estuviera en manos de la comunidad.

Durante esta fase se hacen estudios especiales como los de toxicidad crónica en el área biológica. En esta fase se establece un perfil terapéutico y de seguridad con la forma farmacéutica definitiva.

Por su parte el área farmacéutica se encarga de la transferencia de tecnología, la escalación y la validación de procesos. Mientras que el área administrativa se encarga del plan de lanzamiento y de los trámites regulatorios así como el registro del medicamento en el mayor número posible de países. Finalmente se realiza el lanzamiento.

FASE IV O POSTLANZAMIENTO.

Durante esta etapa se continúa monitoreando el comportamiento del producto tanto en estudios predeterminados como durante la "siembra" (encuesta informal en médicos selectos sobre los resultados de la práctica clínica) y evaluación por parte de los médicos que comienzan a recetar el medicamento innovador. Se acumula toda la información posible como efectos adversos durante el uso extensivo y prolongado del producto y todos estos datos se van incorporando a la información total del medicamento

2.2.2. ACTIVIDADES ESPECIFICAS DE DESARROLLO FARMACÉUTICO.

PREFORMULACIÓN.

La preformulación son estudios que involucran la aplicación de los principios biofarmacéuticos a los parámetros fisicoquímicos de un fármaco con la finalidad de diseñar el sistema de liberación más apropiado, seguro y eficaz para la forma farmacéutica, así los resultados de los parámetros estudiados serán usados en el diseño del medicamento. Estos estudios de preformulación son esenciales para el conocimiento de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del ingrediente activo. Cuando se realizan en forma adecuada, colaboran para determinar el derivado o forma del fármaco y/o la forma farmacéutica que debe ser seleccionada.

Al tener una sustancia activa nueva o simplemente querer modificar la forma farmacéutica se inician estos estudios. En primera instancia se conseguirá toda la información disponible mediante la búsqueda en la bibliografía y por medio de estudios que incluyan:

- Determinación de las propiedades físicas.
- Examinación microscópica y macroscópica.
- Determinación de solvatos, hidratos y polimorfos.
- Solubilidad.
- pKa.
- Coeficiente de partición.
- Rangos de disolución.
- Estabilidad en condiciones normales y exageradas.

Así por medio de estos estudios podrá establecerse la forma más estable y activa para las pruebas biológicas.

En este punto se elaboran matrices de diseño, mediante las cuales se harán diferentes formulaciones para decidir cuál es la más conveniente. En estas se evalúan diferentes combinaciones del fármaco con los excipientes. A continuación se presenta un ejemplo de una matriz de una manera general:

	Aglutinante 1			Aglutinante 2		
	C1	C2	C3	C1	C2	C3
D1	X1				X5	
D2		X3		X4		
D3	X2					X6

Donde D = disolvente y X se refiere a las posibilidades escogidas para llevar a cabo las pruebas. Así por medio de estas matrices se combinan diferentes concentraciones y excipientes, se van eliminando las diferentes opciones para la formulación y se trabaja cada vez con un número menor de posibilidades hasta elegir una o dos que sean las más convenientes.

Si los resultados de las pruebas biológicas son satisfactorios se procede a checar la posibilidad de elaborar lotes piloto que conserven la uniformidad de lote a lote y se establecen los excipientes que den la mejor estabilidad posible. Si el estudio cumple con los requisitos entonces se procede a preparar un reporte final con la mejor preformulación encontrada que se mandará al desarrollo del producto.

La información fisicoquímica típica debe ser generada en un programa estructurado de preformulación para caracterizar al ingrediente activo. A continuación se muestra un programa estructurado para estudios de preformulación enfocados a la caracterización fisicoquímica del fármaco:

PRUEBAS / MÉTODOS	OBJETIVO
I. FUNDAMENTALES	
1. Análisis (U.V., I.R., isomeria óptica, impurezas, C.C.D., Titulación, descripción, humedad)	Identidad/pureza/potencia/calidad.
2. Solubilidad a) Acuosa. b) pKa. c) Sales. d) Solventes. e) Coeficiente de partición. f) Disolución	Pureza/métodos/formulación Efectos intrínsecos y de pH. Control de la solubilidad/Formación de sales. Solubilidad/higroscopicidad/estabilidad. Métodos de separación/ Vehículos potenciales. Lipofilicidad/ absorción/ Estructura-actividad Biofarmacia
3. Punto de fusión (calorimetría, microscopía con placa de calentamiento).	Polimorfismo / Hidratos / solvatos
4. Estabilidad en estado sólido y en solución (métodos analíticos específicos).	Pirólisis / hidrólisis / pH / oxidación / fotólisis/ iones metálicos. Identificación y aislamiento de degradantes. Formulación.

II. FUNCIONALES	
1. Propiedades organolépticas	Formulación.
2. Microscopía	Tamaño de partícula/morfología.
3. Densidad real, aparente y compactación.	Formulación de productos sólidos
4. Flujo y ángulo de reposo.	Formulación de productos sólidos.
5. Compresibilidad	Selección de proceso y excipientes
6. Distribución del tamaño de partícula o área superficial (malla, porosimetría)	Homogeneidad / selección de proceso Liberación controlada de fármacos insolubles.
7. Grado de humectación	Selección de excipientes en suspensiones y granulación.
8. Tonicidad	Formulación de oftálmicos / intravenosos
9. Compatibilidad con excipientes	Selección de excipientes.

Dentro de estos estudios se realizan investigaciones *in vitro* que permiten conocer la solubilidad, el rango de disolución y la permeabilidad así como estudios *in vivo* que son altamente recomendables ya que aunque se tengan los estudios *in vitro* del comportamiento de un fármaco o forma farmacéutica, esta puede verse modificada al administrarse a un organismo vivo y presentar alteraciones no observadas *in vitro* además estos estudios proveen datos preliminares de la farmacocinética y biofarmacia del medicamento.

En este punto se comienza con los estudios de estabilidad, que suelen ser realizados por la gente del departamento de desarrollo. La estabilidad es un factor muy importante que debe ser estudiado en el desarrollo de un nuevo medicamento, entendiéndose por esta la capacidad del producto para conservar sus especificaciones que aseguren su identidad, potencia, calidad y pureza. Para poder establecerla se realizan numerosos estudios que pueden ser divididos en estudios preliminares y estudios definitivos.

ESTUDIOS PRELIMINARES.

La finalidad de éstos estudios es determinar cuáles son los principales factores que afectan el contenido de la sustancia activa, la toxicidad, la efectividad y los caracteres farmacotécnicos y organolépticos. Para ellos, lo primero que se realiza es un arduo estudio bibliográfico sobre la estabilidad del fármaco puro y de sus combinaciones, si las hubiere. Esta revisión proporciona información que permite tener una idea más clara sobre la forma farmacéutica que posiblemente será la más estable para la formulación.

Posteriormente se somete al fármaco a condiciones extremas de temperatura, luz, humedad, presión de gases, etc. y se determinan los factores que más lo afectan, para decidir posteriormente cuál será la formulación más estable así como el envase más conveniente. Estas condiciones extremas son realmente degradativas de la formulación, aunque sean muy anormales con respecto a las condiciones naturales, pues lo que se pretende es determinar los parámetros que deterioran el fármaco.

Seguidamente se hace una predeterminación de la cinética de degradación, la cual servirá de guía para la elección de las condiciones que se usarán en los ensayos definitivos.

En esta etapa pueden realizarse mediciones con formulaciones diferentes (variación de excipientes, pH, forma farmacéutica, etc.) y envases distintos (variación de la calidad del material de envase, del cierre, del agente conservador, etc.) a fin de decidir los más adecuados.

Al extremar las condiciones de degradación, las diferencias se acentúan y la elección de la formulación más aceptable se simplifica.

Estos estudios, donde se exageran las condiciones de almacenamiento, están diseñados para incrementar el grado de degradación y se conocen como pruebas de estabilidad acelerada. Su propósito es determinar los parámetros cinéticos y poder predecir una fecha de caducidad tentativa.

ESTUDIOS DEFINITIVOS.

En estos estudios se analiza el comportamiento del medicamento en su envase definitivo frente a distintos valores medidos de los factores que lo afectan y se extrapola a valores "normales" de éstos

Los ensayos preliminares habrán permitido decidir el factor degradante y la magnitud de éste, es decir, habrán dado una idea aproximada de la cinética de degradación. Con estos datos se podrá planificar el estudio definitivo, lo cual involucra la elección de las condiciones extremas a que se someterá el medicamento.

así como también la periodicidad en la toma de muestras, llamando muestra a la cantidad mínima necesaria para realizar una valoración correctamente, para lo cual se tendrán en cuenta todas las manipulaciones previas a la valoración.

DESARROLLO ANALÍTICO.

Los métodos de análisis empleados en un producto son de gran importancia ya que nos permiten garantizar las características y la obtención óptimas de este para lo cual hay que definir el método a emplear para analizar este producto.

Desarrollar un método analítico, es desarrollar una técnica que permita realizar en forma confiable, rápida y a un costo razonable, la determinación de sustancias farmacológicamente activas y de otro tipo de sustancias relacionadas como los metabolitos o subproductos de síntesis.

Un buen método analítico es aquel que cumple con las características de confiabilidad, rapidez y costo para el fin para el que se pretende diseñarlo. Sin embargo, esto mismo está limitado a la disponibilidad de recursos técnicos y económicos con los que se cuentan, que en última instancia son los que permitirán desarrollar el método más conveniente.

El diseño del método analítico deberá incluir la naturaleza química de la sustancia, la influencia del excipiente en el método analítico, la selección de un método analítico para un preparado farmacéutico, la evaluación estadística del método así como la determinación de costo de análisis.

Los métodos analíticos se establecen tanto para proceso como para producto terminado así como para los estudios de estabilidad.

Cuando se desarrolla un método analítico, generalmente se atraviesa por las siguientes etapas: revisión bibliográfica, adaptación o desarrollo del método analítico, estudio de la especificidad del método y validación del método.

En la revisión bibliográfica se investigarán las propiedades fisicoquímicas de las sustancias en estudio y se buscan métodos reportados en la literatura que puedan servir de guía en el desarrollo del método. Durante el desarrollo del método propiamente dicho, se establecen los recursos, técnicas y las condiciones experimentales del método. Finalmente, para conocer la confiabilidad de los resultados obtenidos, se hacen estudios de especificidad (que incluyen someter a condiciones extremas de degradación varias muestras de materia prima y/o formulación completa así como placebos, con la finalidad de obtener productos de degradación que pudieran interferir en la detección de las sustancias de interés y de esta forma definir si los resultados obtenidos son debidos a las sustancias en estudio o a interferencias) y la validación del método.

Este método deberá ser validado con lo cual se pretende demostrar los parámetros como linealidad, precisión, repetibilidad, reproducibilidad, exactitud, especificidad, intervalo, límite de detección, límite de cuantificación, tolerancia y estabilidad de la muestra.

Se establecerá el comportamiento, la relación de la estructura química y solubilidad así como los cambios de solubilidad por reacciones químicas todo en base al criterio farmacopeico de solubilidad. También se definirá la separación de

mezclas ya sea por extracciones líquido-líquido, sólido-líquido, sistema a contracorriente o por arrastre de vapor así como las bases y tipos de cromatografía, las aplicaciones, ventajas y desventajas.

SELECCIÓN DE FORMA FARMACÉUTICA.

La presentación final que se le da a un producto medicamentoso se conoce como forma farmacéutica. Hoy en día existen multitud de maneras en las que un agente medicinal puede ser incorporado para conseguir un tratamiento eficaz y conveniente de un padecimiento.

Para poder elegir la forma en que un fármaco será presentado al consumidor, deben considerarse factores tales como la naturaleza del padecimiento y la forma en la que por lo general se trata; la características intrínsecas del fármaco y la edad; el nivel intelectual y la condición esperada del paciente.

La naturaleza de la enfermedad contra la cual se piensa emplear el medicamento es una consideración esencial para decidir la forma farmacéutica que ha de formularse y comercializarse.

Por otra parte es indispensable considerar el perfil farmacocinético del fármaco. Por esta circunstancia cada fármaco debe ser evaluado de manera individual y para cada uno debe seleccionarse la ruta de administración más conveniente para preparar, de esta manera, la forma farmacéutica correspondiente.

Por otro lado, el precio de un producto o el grado de complicación en su administración pueden ser factores claves para la selección de un medicamento en

un país con niveles económicos o intelectuales menores. En este caso, formas farmacéuticas de alto volumen de producción, en empaques simples y sencillas de preparar y/o dosificar son, sin duda, elegidas sobre sofisticaciones que requieren un mayor desembolso o un entendimiento más profundo del tratamiento a seguir.

La presentación final del medicamento deberá permitir la liberación conveniente y con seguridad de una dosis exacta del medicamento, además es necesaria para conseguir uno o varios de los siguientes objetivos:

- Proteger al ingrediente activo del efecto detrimento de la luz, el oxígeno o la humedad ambiental.
- Proteger al fármaco de una descomposición en el jugo gástrico, después de administrarse por vía oral.
- Enmascarar un sabor o un olor desagradable de las sustancia activa.
- Permitir la formulación de preparaciones líquidas de sustancias que son inestables, insolubles (emulsiones, suspensiones, suspensiones de preparación extemporánea) o solubles en un determinado vehículo (soluciones, elixires), o bien la preparación de formas sólidas de sustancias medicamentosas líquidas.
- Proporcionar el efecto terapéutico por un periodo de tiempo prolongado (formas de liberación controlada, suspensiones intramusculares).
- Conseguir acción óptima del fármaco en el área de aplicación requerida.
- Permitir la introducción de sustancias en orificios corporales (supositorios, óvulos vaginales).
- Permitir la acción directa del fármaco en la circulación sanguínea o en determinados tejidos (inyectables, parches transdérmicos, implantes).
- Facilitar la identificación del medicamento, de su modo de empleo o del fabricante.

FORMULACIÓN.

Para poder establecer una formulación adecuada es necesario contar con toda la información posible del fármaco que se va a adicionar y que incluye los estudios químicos, físicos biológicos y farmacéuticos hechos durante la preformulación.

Las actividades que incluye la formulación de un producto son diversas e involucran actividades como son: el establecimiento de los atributos funcionales del ingrediente activo, de los adyuvantes y de la forma farmacéutica; el desarrollo de la fórmula para el sistema de liberación y administración más adecuado; la búsqueda de mejoras en la calidad o el costo de los productos existentes en la compañía; la preparación, el empaque y el control de los materiales que serán utilizados para investigación clínica, el seguimiento de la evaluación de cada producto, incluyendo su estabilidad y la recomendación de la mejor forma de conservarlo hasta su administración, la investigación de problemas y cualidades que presenta el equipo que utilizará la manufactura; la selección de los recipientes y del material de empaque más apropiado para conservar el medicamento así como proveer los servicios de asistencia técnica para investigar y solucionar fallas que se presenten durante la fabricación rutinaria del producto.

Al formular un medicamento, además, se debe tener en cuenta la calidad de diseño, es decir, las características del producto que deben ser desarrolladas y aseguradas, con el fin de satisfacer los requerimientos del consumidor, considerando que la calidad de un medicamento es la suma de todos los factores que contribuyen, directa o indirectamente a su eficacia, seguridad, aceptación y estabilidad.

DESARROLLO DE PROCESOS.

Para entrar en detalle con respecto al proceso a desarrollar es necesario haber establecido previamente el producto básico que se desea obtener así como su tecnología, una vez que se ha hecho esto se procede entonces a detallar el proceso.

El desarrollo de procesos está íntimamente ligado al desarrollo de productos, ya que en el éxito final de una operación debe existir un paralelismo, que asegure en el proceso la manufactura deseada del producto en términos de calidad, costo, cantidad y tiempo de entrega.

Para un desarrollo adecuado de procesos es necesario considerar una serie de factores que influyen en el proceso mismo, para la fabricación de productos nuevos o ya existentes.

La dosificación y las propiedades fisicoquímicas del fármaco son características que determinan la posibilidad de emplear un procedimiento específico, además existen otros datos que son importantes para guiar el criterio general de opción sobre las operaciones generales que tendrá el nuevo proceso como son: volúmenes de venta del producto, rendimientos, necesidad de manipulación de materiales, necesidad de entrenamiento de operarios así como posibilidad de escalación y facilidad de control.

La elección del método de manufactura repercute directamente en los requerimientos de inversión en: equipo, sistemas auxiliares, espacio operativo o de almacenaje.

Una alternativa al uso de laboratorio de investigación y plantas piloto para desarrollar tecnología de procesos, es el uso de información de control estadístico de procesos proveniente de la operación normal de la planta industrial.

En el desarrollo de un proceso es importante trabajar tomando en cuenta lo siguiente:

- Especificaciones mínimas adecuadas del producto.
- Estudio de las materias primas disponibles
- Estudio de las alternativas de transformación.
- Estudio de las necesidades de acabado.
- Estudio de los sistemas auxiliares.

El desarrollo de procesos puede dividirse en varias etapas que son: diseño, correr el proceso, caracterización y verificación del proceso.

En cada una de estas etapas hay actividades típicas como se observa en el siguiente cuadro:

ETAPA DEL DESARROLLO DEL PROCESO	ACTIVIDADES TÍPICAS.
Diseño del Proceso	Preparar diagramas de flujo Establecer los procedimientos experimentales. Establecer los criterios de diseño. Preparar el plan del estudio y protocolos.
Corrida del Proceso	Identificar las variables críticas por unidad y en la operación completa. Establecer la máxima tolerancia para las variables del proceso.
Caracterización del proceso	Modificar el plan del estudio y protocolos. Establecer los valores nominales para las variables críticas. Establecer las tolerancias para las variables críticas.
Verificación del Proceso.	Modificación del plan del estudio y protocolos. Determinar la variabilidad del producto bajo condiciones constantes de proceso. Preparar los documentos de transferencia. Finalizar las especificaciones del producto.

SELECCIÓN DE TECNOLOGÍA.

La selección de la tecnología a emplear en la fabricación futura del producto está íntimamente relacionada con la forma farmacéutica y por lo tanto no sólo debe basarse en las necesidades de mercadeo, sino además en la identificación de los recursos operativos disponibles.

Para manejar la tecnología que se tenga en mente para el producto es necesario tener conocimiento acerca del nivel educativo de los supervisores y operarios, las características y estado del equipo, la calidad de los servicios como agua, luz, electricidad, aire; las condiciones ambientales que prevalecen en las áreas operativas y almacenes, el grado en que se cuenta con un servicio de mantenimiento y/o ingeniería eficiente, si se requerirán recursos externos para efectuar el desarrollo, etc.

ESCALAMIENTO.

La noción de escalación, cambio de escala o piloto está íntimamente relacionada con la factibilidad industrial. Las funciones de un estudio piloto son ser el servicio que permite la transferencia del tecnicismo "habilidad", del centro de investigaciones a la producción. Su otra función es experimentar.

Esta actividad tiene como finalidad probar que el producto puede ser producido a escala industrial, con respeto de las normas de calidad establecidas. Así, se encargará de estudiar y desarrollar la "buenas prácticas de manufactura" y asegurar una continua conformidad del producto a las normas de calidad.

Es en este punto, cuando se comienza a elaborar lotes piloto, los cuales tienen como objetivos:

- Comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.
- Descubrir operaciones que por diferentes razones sean inaplicables en la planta de fabricación,
- Simular, evidenciar y neutralizar posibles fallas y dificultades del proceso o la fórmula,
- Adaptar la fórmula para su producción futura a gran escala.
- Caracterizar y "retar" al proceso para determinar los límites de tolerancia, dentro de los que se conserva la calidad del producto y dentro de los que se optimiza.

Además con base en los estudios realizados por el laboratorio y conforme a las observaciones durante la fabricación de los lotes piloto, estos estudios permiten:

- Buscar aparatos y técnicas mejor adaptadas a la producción en gran escala.
- Proteger al operario de todo peligro.
- Aumentar los rendimientos.
- Mejorar las condiciones de trabajo y calidad del producto, si se trata de una producción ya existente.
- Reducir los costos de producción sin alterar por ello la calidad del producto.

El estudio piloto constituye un punto de convergencia entre el centro de investigaciones y la unidad de producción.

El material e instalaciones para iniciar las operaciones piloto, dependen de modo notable de las diferentes formas farmacéuticas fabricadas y del tamaño de la empresa.

En todos los casos es natural que puedan ser experimentadas diferentes técnicas para cada producto farmacéutico y esto, en aparatos industriales, dado que uno de los elementos que define la función del laboratorio es el volumen del estudio. Se puede determinar en el curso de los estudios los diferentes parámetros que permitirán realizar la producción en las mejores condiciones posibles, ya sea:

- en el plano de la calidad, y
- de los costos.

Con algunos aparatos será posible obtener datos válidos utilizando cantidades relativamente limitadas de producto. Con otros, en cambio, será indispensable trabajar con cantidades apreciables. En este último caso será necesario contentarse, en la fase inicial con el tratamiento de un placebo, esto permitirá al menos una primera aproximación. La fórmula completa sólo será introducida en los estudios finales. La etapa final de la fase piloto es el lanzamiento en producción.

TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA.

El procedimiento de transferencia de tecnología es el seguimiento de procedimientos establecidos por la Casa Matriz, alguna subsidiaria o por laboratorios que hayan vendido los derechos de un producto y bajo los cuales se debe fabricar inicialmente lotes de prueba, piloto o industriales, con el objetivo de verificar todos y cada uno de los pasos de la fabricación, así como el análisis del producto conforme

a la Prescripción de Análisis indicada, la cual debe ir de acuerdo con la fórmula establecida para el producto que se elabore.

En esta actividad se debe ser capaz de transmitir la tecnología a las áreas productivas y de control de calidad. La transferencia de tecnología es básicamente un proceso de comunicación en el que existe un emisor (departamento de desarrollo) y un receptor (los departamentos de producción y control de calidad), cuyo éxito depende de lo bien estructurado que esté el mensaje y de la efectiva transmisión que se realice. La información que se transmita debe ser clara, concisa y suficiente para permitir el objetivo establecido.

VALIDACIÓN DE PROCESOS.

El último trabajo práctico que hace el encargado de desarrollo del producto es la validación del proceso a escala industrial, es decir, la caracterización del proceso en el equipo y condiciones reales de fabricación, en un número de lotes tal que permita el establecimiento de límites y métodos definitivos para el control de parámetros de operación y del producto en proceso.

La validación se refiere al establecimiento de evidencia documentada de que un sistema hace lo que se propone. La validación es el método científico, que proporciona la evidencia documental para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación o proceso.

La validación de procesos consiste en establecer la evidencia documentada que nos proporcione un alto grado de seguridad de que un proceso específico será

capaz de producir consistentemente un producto con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados

La validación debe ser total, debe llevarse a cabo desde las materias primas a los procesos de manufactura, a sistemas relacionados y un círculo completo hasta el análisis del producto terminado. Validación es el proceso de juntar todos esos aspectos: de conocer los límites de operación del proceso y de asegurar que ese proceso se mantiene dentro de esos límites, es decir, de saber que el proceso es efectivo, así podemos decir que validación es sentido común organizado y bien documentado.

Es necesario elaborar un protocolo de validación que constituye el primer paso en cualquier proceso de validación. Es un documento que describe lo que se intenta lograr con el proceso y de qué manera, que equipo de proceso debe ser utilizado, el diseño y la construcción de ese equipo, las pruebas requeridas para demostrar que el equipo y el proceso funcionan apropiadamente y los criterios de aceptación que deben cumplirse. Todos los protocolos deben contener objetivos, el propósito y las características pertinentes de diseño del proceso, el procedimiento real a seguirse durante la validación, una descripción completa de cualquier prueba requerida y los resultados esperados o criterios de aceptación.

En el caso de la validación de un proceso, para determinar si es o no adecuado es muy importante usar condiciones que simulen aquellas que se encontrarán durante la producción normal. Se debe usar un rango de condiciones tales que estén dentro de los límites de las especificaciones establecidas para el proceso.

Es absolutamente esencial el establecer por adelantado el programa, definiendo que es lo que se va a hacer, cómo se van a manejar los datos y cuales son los resultados esperados.

Para tener un proceso bajo control se debe:

- Tener procedimientos que controlen la operación.
- Establecer características medibles que describan el producto.
 - Físicas: Tamaño, color, forma, pH.
 - Químicas: Potencia, pureza de activos, productos de degradación.
 - Microbiológicas: Límites, esterilidad.
 - De actuación: Tiempos y perfiles de disolución.
- Establecer especificaciones.
- Establecer suficientes controles de proceso y con la frecuencia apropiada para asegurar que cada parámetro permanece bajo control.
- Establecer procedimientos de manufactura.
- Protocolo de validación: se deben incluir todos los parámetros que se quiere controlar.
- Revalidación oportuna.
- Tener documentación precisa de todas las etapas de la validación.

Es a través del diseño cuidadoso y de la validación, tanto del proceso como de los controles de proceso que un fabricante puede establecer un alto grado de confianza de que serán aceptables todas las unidades producidas de lotes consecutivos. La validación satisfactoria de un proceso puede reducir la dependencia de pruebas intensivas de productos en proceso o terminado.

CAPITULO III.

INTERRELACIONES

DEL DESARROLLO

FARMACEUTICO.

Un departamento de desarrollo farmacéutico tiene, necesariamente, que trabajar en conjunto con los demás departamentos involucrados en el desarrollo para poder obtener el mejor producto final posible mientras que por otra parte debe establecer ciertas relaciones fuera de la compañía que le permitan lograr sus objetivos de la mejor manera. De esta forma se puede decir que un departamento de desarrollo farmacéutico establece dos tipos de relaciones: las internas y las externas.

3.1 RELACIONES INTERNAS.

Dentro de una compañía, el departamento de desarrollo debe establecer diferentes relaciones con otros departamentos interrelacionándose con estos por diferentes actividades llevadas a cabo para la elaboración de un nuevo producto. De esta forma se mantiene en contacto con diferentes departamentos como son:

- Personal.
- Mercadotecnia.
- Finanzas.
- Materiales.
- Manufactura.
- Control de calidad.
- Dirección Médica.
- Trámites regulatorios.

En cuanto la parte administrativa de un proyecto, el departamento de desarrollo farmacéutico deberá relacionarse con departamentos que le puedan dar una asesoría conveniente en cuanto al capital disponible para su realización, las necesidades del mercado así como las posibilidades de entrar a él como es el caso de

los departamentos de finanzas y mercadotecnia que le brindarán todo lo necesario en cuanto a nivel administrativo. Además por su parte, el departamento de mercadotecnia puede ayudar a decidir aspectos como ciertas especificaciones del producto como material de empaque que favorezcan una mejor aceptación por parte de los consumidores.

Por otro lado deberá establecer relaciones con departamentos que se vean involucrados más directamente con la elaboración de un producto como es el caso del de materiales, producción o manufactura y control de calidad. En este caso actividades como la preformulación, formulación, desarrollo de procesos y desarrollo analítico son hechas por desarrollo actuando en forma conjunta con los departamentos mencionados y cuya colaboración es estrictamente necesaria para la obtención de un mejor producto con las características de calidad requeridas para su uso. Además el departamento de control de calidad interviene en otras actividades como son las pruebas de estabilidad así como la evaluación de materiales y productos. Tanto producción como control de calidad se ven involucrados también con la transferencia, escalamiento y la validación de los procesos así como con las especificaciones y la documentación.

El departamento de desarrollo farmacéutico también debe interactuar con departamentos como el de trámites regulatorios, el cual se ve ampliamente relacionado con la documentación de todo el desarrollo así como con las especificaciones del producto que deberán cumplir con las establecidas por los organismos regulatorios. Además este departamento también se ve involucrado con la preparación del material clínico actuando junto con este y para dicho fin la Dirección Médica que garantice la seguridad de las pruebas y que establezca los límites permitidos para evitar cualquier error de consecuencias graves.

Aunque el nombre o la existencia de ciertos departamentos puede ser diferente dependiendo de la empresa hay que considerar que las actividades esenciales son las mismas y que la colaboración de todos, sea cual sea el nombre del departamento o la división de estos en la empresa, se manifiesta en la obtención de un nuevo y mejor producto.

3.2 RELACIONES EXTERNAS.

El departamento de desarrollo para lograr de manera exitosa sus propósitos no debe limitarse únicamente a las relaciones internas sino que debe establecer diversas relaciones externas que le permitan concluir de manera satisfactoria su trabajo. de esta manera establece diferentes nexos como pueden ser los que se mantiene con:

- Proveedores.
- Asociaciones profesionales.
- Universidades.
- Autoridades sanitarias.
- Fuentes bibliográficas.
- Competidores.

Así en el caso de los proveedores, estos constituyen una importante herramienta en la realización de un proyecto de desarrollo ya que sus materias y materiales son indispensables para llevar a cabo actividades como la preformulación, la formulación, las especificaciones así como la documentación.

Por otro lado se pueden establecer relaciones con asociaciones profesionales que permiten un intercambio cultural inmenso que favorece la aportación de ideas

para realizar un proyecto de la mejor forma posible, así mismo las relaciones con universidades que aporten información e incluso nuevos profesionistas.

La información bibliográfica es un aspecto de gran importancia ya que antes de empezar un proyecto es necesario contar con toda la información teórica disponible que permita generar nuevas ideas para mejorar un producto y que proporcione todo lo referente al ingrediente activo, al posible producto y al proceso, a los métodos de evaluación y al objetivo terapéutico y de mercado. Además el análisis de esta información puede ahorrar mucho tiempo, dinero y esfuerzo y dar las bases para realizar un proyecto con éxito, evitando pérdidas de recursos valiosos por lo que su realización se ve reflejada hasta en aspectos administrativos del proyecto.

También deben establecerse relaciones con las autoridades sanitarias vigentes que se ven reflejadas en actividades como las especificaciones, documentación, transferencia y validación de procesos. Mantener una buena relación con estas autoridades puede evitar pérdidas de dinero y tiempo y facilitar la salida del producto al mercado.

CAPITULO IV.

EL DESARROLLO
EN LA INDUSTRIA.

En el momento en que surgen en una industria farmacéutica las necesidades de crear, comprar o copiar un producto entra en actividad el departamento de desarrollo de ésta, haciendo hincapié en que para obtener un nuevo producto en una compañía no siempre es necesario crear una nueva molécula sino que existen diversas opciones que se encaminan al mejoramiento de un producto existente, ya sea en otra compañía cuya patente haya vencido o dentro de la misma compañía que pretenda mejorarlo en cuanto sus características de absorción, efectividad, seguridad y calidad modificando su forma farmacéutica para encontrar una mejor forma de liberación o aplicación o un producto con mayor aceptación en el mercado.

Es importante considerar que ante un proyecto de este tipo deben existir una o varias personas, como un gerente, que sea responsable de coordinar a la gente y las actividades requeridas para manejar un proyecto cuya meta final es llevar un producto desde la fase de desarrollo hasta el mercado de la manera más eficiente y con el más bajo costo posible.

Debe existir una gran coordinación entre las actividades de desarrollo, planeación del producto y el mercadeo así como con actividades más específicas como la selección del material de empaque, la manufactura del material clínico, las especificaciones del producto, la estimación del precio para el producto, análisis de costos, proyecto de marbete y la coordinación de desarrollo con los departamentos involucrados en la manufactura, compras y mercadotecnia.

Las relaciones interdepartamentales e interdivisionales son un “pre-requisito” para un desarrollo y una comercialización adecuada de un producto.

Cuando llega a una industria la posibilidad de obtener un nuevo producto, el personal que conforma el departamento de desarrollo comienza a analizar la idea, estableciendo las ventajas y desventajas del posible proyecto así como la factibilidad de este. Por su parte los departamentos de costos y mercadotecnia comienzan también a analizar el proyecto estableciendo el presupuesto con que se cuenta para llevarlo a cabo así como el mercado disponible para el producto. Así estos departamentos laboran con un fin común: establecer la factibilidad del nuevo proyecto, aportando todas las sugerencias e ideas que beneficien el plan de innovación propuesto.

Si el proyecto resulta muy riesgoso, poco rentable, difícil de poner en práctica y una causa muy posible de pérdidas entonces se desecha, pero si por el contrario el proyecto representa una buena inversión, con amplias posibilidades en su producción y remuneración, entonces se toma el riesgo de ponerlo en práctica.

Es entonces cuando el departamento de desarrollo comienza con la ardua labor de trabajar sobre este proyecto para obtener los resultados esperados en el menor tiempo posible y con las características de calidad requeridas. Se inicia, entonces, con un plan de innovación para después realizar, por medio de la información y la fuente de ideas, una definición más clara del proyecto.

Algunas actividades deben llevarse a cabo antes de iniciar el desarrollo de un producto, como son el establecer los parámetros de mercadotecnia del posible nuevo producto, examinar un análisis de ganancia/costo y que el departamento de desarrollo esté seguro de que el proyecto es factible. Para esto hay que recordar factores como los siguientes:

- El departamento de desarrollo solamente puede estimar el costo del desarrollo recordando que una fórmula preliminar del producto se requiere para determinar el costo de este.
- Planeación y mercadotecnia seleccionarán varios tipos de material de empaque así como el tamaño de este, determinando entonces el costo del empaque.
- El lugar y el costo de la producción y el empaque debe ser determinado.
- El costo del transporte y el lugar dónde se venderá serán determinados por el departamento de ventas.
- Una investigación del mercado así como un pronóstico de ventas pueden ser usado para establecer guías sobre los requerimientos del material.
- Hacer un pronóstico sobre las ventas es una necesidad para la decisión de poner o no en marcha el proyecto.

Con la información anterior el Departamento de Contabilidad o Costos puede establecer el precio del producto.

Desde que la idea llega a manos del departamento de desarrollo este comienza una amplia investigación bibliográfica del nuevo producto para establecer las características físicas, químicas, biológicas y farmacocinéticas que le serán útiles para decidir de qué forma se manejará el producto y empezar a descartar ideas no factibles para la forma farmacéutica que se quiera hacer, al mismo tiempo con esta finalidad, se vale del apoyo de las áreas química, física, biológica y farmacocinética ya que ellos le proporcionarán más detalles al respecto de las características del fármaco con que se trabajará. En el caso de que se trate de un nuevo fármaco la caracterización será más prolongada y deberá ser total, mientras que si es un fármaco conocido se lleva a cabo una caracterización parcial.

Se puede complementar la información obteniéndola de asociaciones profesionales o universidades que le permitan dilucidar entre la preformulación, formulación y proceso que serán más adecuados para la elaboración del producto deseado, además debe ponerse en contacto con proveedores que le proporcionen el material que necesita, a estos se les realiza una validación para evitar compromisos con proveedores que no sean lo suficientemente cumplidos y que garanticen proporcionarles materias y materiales cuando les haya sido requerido.

Si se trata de un nuevo fármaco hecho por investigación y desarrollo este establecerá un equipo inicial de trabajo que incluya representantes de los departamentos de química, farmacología, toxicología, biofarmacia, investigación farmacéutica e investigación analítica, conforme la investigación avanza, se sumarán representantes de las áreas administrativa y la médica para realizar los estudios correspondientes a las diferentes fases (0, I, II, III y IV) cuyas actividades han sido mencionados anteriormente en el capítulo II (etapas preclínica y clínica) así como del departamento de regulación.

La decisión sobre qué forma farmacéutica se usará para el producto es de gran importancia tanto para el departamento de desarrollo como para ventas y mercadotecnia. Esta decisión dependerá de dos factores principalmente: en primer lugar de las características físicas del fármaco para que este tenga la formulación que pueda ser manejada con mayor seguridad y, en segundo lugar de consideraciones hechas por ventas y mercadotecnia sobre características como el color, tamaño, sabor, etc. que permitan tener un producto que se diferencie de los demás de la compañía así como de los productos de la competencia. Además si el producto va a ser vendido en otros países deberán hacerse consideraciones sobre los excipientes que se usarán ya que estos deben ser "universalmente" aceptables.

La selección del material de empaque, por su parte, depende de la disponibilidad de proveedores, es decir, de que el material seleccionado pueda ser surtido de manera eficaz, de la capacidad para manejarlo en las instalaciones, de empaques de la competencia, así como de los costos, las preferencias del mercado y habilidad para manejarlo.

Después de compilar toda esta información se elaborará un proyecto por escrito que deberá contener detalles específicos como la forma farmacéutica deseada y el empaque.

Una vez aceptado el proyecto, el departamento de desarrollo iniciará las actividades para desarrollar la forma farmacéutica que cumpla con las especificaciones establecidas por mercadotecnia y ventas. El producto debe ser hecho de tal forma que pueda ser reproducido en una escala mayor en el área de Manufactura. Así empieza los estudios de preformulación actuando conjuntamente con el departamento de materiales, determinando cuáles son las posibles formas farmacéuticas y seleccionando la que más convenga de acuerdo a las necesidades del mercado así como a las posibilidades de la compañía. Además por medio de estas formulaciones preliminares se determinará la viabilidad del compuesto así como su estabilidad en determinadas formas.

Cuando el proyecto investigado alcanza el nivel de desarrollo en el que se puede considerar que se tiene un producto potencial en existencia, entonces se prepara un reporte para que sea revisado por directivos de la corporación. En este reporte se incluye información para una patente, la historia y antecedentes del proyecto, la definición de la actividad farmacológica, una descripción de productos competitivos así como el tiempo y el costo estimados para un total desarrollo. Se

explican, además, las ventajas o desventajas del producto en relación a productos ya existentes en el mercado.

Si los directivos de la corporación aprueban el proyecto de acuerdo con el reporte, el siguiente paso consiste en preparar una requisición con Mercadotecnia y Ventas para el desarrollo del producto.

Con la asistencia de los departamentos correspondientes se establece el tamaño del mercado, el potencial de ventas, un análisis de costos, la forma de dosificación a ser desarrollada y parámetros del producto, como el tipo de materiales a ser usados, colorantes, saborizantes así como tamaño de la forma farmacéutica.

Si la compañía tiene una división internacional, este será el momento para que esta tenga la oportunidad de asesorar el producto y expresar su interés en él y en el potencial de ventas.

En algunas compañías existe un Grupo de Planeación de Productos o un Departamento de Nuevos Productos el cual es responsable de la coordinación entre el desarrollo de los nuevos productos y el área de mercadotecnia y ventas. Su función principal es mover el proyecto de Investigación y Desarrollo hasta el mercado por medio de la comunicación, reportes e interacción con todas las secciones involucradas.

Una vez realizados todos los estudios de preformulación se podrá iniciar la etapa de formulación y se trabajará para obtener pequeños lotes (lotes piloto) del medicamento que se pretende vender al cual se le realizan diferentes estudios que

serán mas amplios si se trata de un nuevo fármaco y menos exigentes si se trata de una modificación. También será realizada la selección de la tecnología.

Cuando ya se ha desarrollado el producto y este cumple con los parámetros establecidos en el proyecto, se mandan muestras del producto a mercadotecnia y ventas para que evalúen y aprueben sus características físicas.

En este momento, en que desarrollo ha producido una forma farmacéutica que contiene diversos excipientes es una tarea para el químico analista hacer ensayos y determinar las cantidades del ingrediente activo en cada unidad de dosificación, así se desarrollarán ensayos que sean apropiados para analizar de manera confiable el producto.

Una vez establecidas la formulación preliminar y el subsecuente desarrollo del ensayo mencionado, se lleva a cabo un ensayo de estabilidad que servirá para asegurar si el producto es estable. Para esto el producto puede ser almacenado a varias temperaturas extremas, esto proporcionará datos en un periodo relativamente corto de tiempo que puede ser representativo de la vida del producto en periodos mayores.

Trabajando en conjunto, el Departamento de desarrollo y servicios analíticos serán los responsables de iniciar el programa de estabilidad utilizando el o los materiales de empaque seleccionados para la venta del producto.

Un lote piloto será hecho por el grupo de desarrollo mientras que la sección analítica se encargará de hacerle los ensayos necesarios para asegurar que los

procedimientos que funcionaron en un laboratorio piloto puede trabajar en lotes a gran escala.

De forma paralela a estas actividades, la forma farmacéutica es probada en animales para establecer la biodisponibilidad del fármaco. Así mismo, el laboratorio farmacéutico correrá estudios in vitro para determinar la liberación del fármaco en el medio para el que fue diseñado. Sin embargo, antes de comenzar los estudios in vitro de las propiedades físicas y químicas de un nuevo fármaco, es muy importante que los procedimientos de análisis sean desarrollados de tal manera que permitan la medición de la concentración de fármaco

El departamento Regulatorio puede reunir toda la información y datos disponibles de los departamentos de farmacología, toxicología, biodisponibilidad, investigación y desarrollo e investigación clínica para revisar que esté conforme a la ley, mientras tanto el departamento de desarrollo continuará con su trabajo como completar las fórmulas, la revisión de las pruebas de estabilidad iniciadas así como las pruebas del material y las especificaciones, elaboración de lotes piloto, material clínico listo para la distribución, etc.

Cuando el nuevo producto es sometido a esta revisión regulatoria, los departamentos de investigación clínica y material clínico comienzan a actuar en conjunto. Por su parte la Dirección Médica deberá tener por escrito los protocolos para los estudios de la fase I, así podrá ser conocida la cantidad de material clínico necesario para hacer los requerimientos lo más pronto posible.

En el transcurso de los estudios de las tres fases clínicas (en caso de ser un nuevo fármaco) existen varias funciones que desarrollo debe completar: la forma

farmacéutica final es establecida, el programa de estabilidad es iniciado y suficientes datos son recolectados para determinar una fecha de caducidad razonable. En conjunto con el comité de formulación se determina si es o no necesario equipo especial para la manufactura. Se notificará de esto al personal apropiado del departamento de Producción.

Mientras tanto los estudios de toxicidad aguda y subaguda son terminados entonces son iniciados los estudios de toxicidad crónica y teratológicos. Debe probarse que el fármaco relativamente es un agente no tóxico con propiedades farmacológicas y fisiológicas benéficas cuando es tomado para problemas médicos específicos de una forma efectiva y segura.

Haciendo un seguimiento de las tres fases de estudios clínicos, los datos son revisados y recopilados por la Dirección Médica con asistencia de estadísticos. Así estos departamentos presentan al organismo regulatorio, Secretaría de Salud, los resultados del trabajo completo así como los planes y protocolos por los cuales ha sido propuesto.

Cuando los estudios de la fase III están por concluirse y se han terminado los de toxicidad, las especificaciones y procedimientos analíticos están listos para transferirse y someterse al departamento de Aseguramiento de Calidad.

En este punto los estudios de investigación están por concluirse pero hay necesidad de continuar los estudios de estabilidad, investigar nuevas actividades farmacológicas del fármaco, conducir los estudios de la fase IV, desarrollar otras formas farmacéuticas para ampliar la línea de producción, etc. a partir de este punto la asistencia de Calidad y Producción es requerida.

En este momento, en que el producto es preparado para los estudios de estabilidad, todos los departamentos deben estar de acuerdo con el material de empaque. Un deseo de cambiar el empaque después de iniciada la estabilidad debe ser discutido por todos los departamentos involucrados ya que los cambios pueden alterar o nulificar todos los datos de estabilidad que soportan la fecha de caducidad, además un cambio a esta altura puede aumentar los costos causando pérdidas de dinero y tiempo.

La elección del nombre comercial puede hacerse desde la etapas iniciales del proyecto, esta actividad puede ser desempeñada por un departamento específico que se encargue de proponer una lista de nombres, seleccionar el nombre y hacer coordinar reuniones donde se discutan los pros y contras de las diferentes opciones. Es necesario establecer el nombre comercial antes de que el marbete sea impreso. Los marbetes deberán ser escritos por un departamento específico con aportaciones de los departamentos Regulatorio, Médico y Legal. Si es necesario puede ser escrito por el Departamento Médico con aportaciones del Regulatorio. El proyecto de marbete debe pasar por los departamentos responsables de aprobarlo antes de ser impreso como pueden ser el Legal, Médico, Regulatorio, Mercadotecnia, etc.

Las especificaciones del producto terminado y los procedimientos de prueba son transferidos de Servicios Analíticos a Aseguramiento de Calidad antes de empezar la manufactura. Los dos departamentos deberán entonces trabajar juntos para asegurar que el producto cumplirá las especificaciones y pruebas establecidas por los servicios analíticos y que Aseguramiento de Calidad entiende los procedimiento y puede duplicar la metodología y los resultados..

Las actividades del desarrollo de procesos inician después de que la formulación ha sido desarrollada. El programa correspondiente a este debe cumplir con los siguientes objetivos:

1. El proceso debe proporcionar un producto que cumpla con:
 - Las especificaciones del producto.
 - Las necesidades económicas.
 - Las Buenas Prácticas de Manufactura.
2. Debe identificar los parámetros clave que afecten los atributos del producto.
3. Estar de acuerdo con los métodos de prueba y las especificaciones.
4. Identificarse con el equipo requerido.

Antes de que el proceso sea escalado y transferido a producción, este deberá ser verificado para asegurar que ha sido diseñado de tal manera que pueda ser reproducido.

Cuando se han aprobado la formulación, el desarrollo de procesos, el desarrollo analítico y evaluación del producto así como el material clínico y la documentación, es cuando se procede a realizar el escalamiento y se elabora un documento de transferencia así como los protocolos correspondientes.

Para poder llevar a cabo la transferencia se debe cumplir con ciertas condiciones como son: verificar que se cuente con la Prescripción de Fabricación indicada, con la Prescripción de análisis correspondiente a la Prescripción de Fabricación indicada, con todas las materias primas indicadas en la composición de la

fórmula suscrita bajo el procedimiento de Fabricación indicado, verificar que se cuente con el equipo y herramientaje necesario para la fabricación de lotes de transferencia así como verificar que se cuente con las especificaciones y el material de empaque primario aprobado para cada producto.

Es responsabilidad del Departamento de Asistencia Técnica junto con producción coordinar y planear todas las actividades relacionadas a la transferencia de tecnología de la Prescripción de Fabricación correspondiente a cualquier producto a ser transferido.

La comunicación para transferir la tecnología debe comenzar de manera informal desde las primeras etapas de desarrollo; las áreas productivas deben ser capaces de identificar problemas potenciales y hacer sugerencias a las elecciones que se vayan haciendo en todo momento; de esta manera se asegura el entendimiento de las especificaciones de calidad esenciales y deseables del producto.

El Departamento de Producción deberá cooperar con el Departamento de Asistencia Técnica, proporcionando personal capacitado y el equipo necesario para llevar a cabo la transferencia.

Una vez definido el sitio y el momento en que ha de realizarse la transferencia, se debe proceder a identificar y formar comités ejecutivos y de trabajo, los primeros que coordinen las etapas principales y tomen decisiones de tipo administrativo y los otros para que trabajen en la consecución de recursos y en el entrenamiento básico necesario.

Las dos acciones principales que deben llevarse a efecto antes de realizar la fabricación y control industrial del producto, incluyen la preparación y la diseminación de:

- Un documento de transferencia de tecnología.
- Un plan (o varios) detallado y claro, que organice los recursos humanos y materiales requeridos; que describa su utilización en todas las etapas del proceso y que establezca con exactitud las fechas límites para la realización de cada actividad.

Es entonces cuando la fórmula cuantitativa es transferida a Producción, asegurándose de que el departamento de Compras tiene disponibles todos los materiales necesarios. También deberá asegurarse de tener disponibles los componentes del empaque y piezas de equipo que se requieran.

Los métodos necesarios para analizar las especificaciones del producto y verificar su estabilidad deben haber sido revalidados por el laboratorio, además la documentación para fabricar el primer lote debe haber sido emitida y autorizada.

Para asegurar una sencilla transferencia de tecnología, personal de desarrollo trabajará con personal de producción en la elaboración de lotes piloto y en las dos o tres primeras producciones. En algunos casos es recomendable la fabricación de placebos que permitan calificar las condiciones del equipo y servicios auxiliares, establecer condiciones de operación (velocidades, tiempos, temperaturas) más cercanas a la realidad del equipo productivo y que faciliten el entrenamiento necesario a los operarios antes de trabajar con el producto real.

Es en este punto en el que desarrollo actúa conjuntamente con el departamento de producción para ir ampliando la escala (escalamiento) y trabajará con el departamento de control de calidad para revisar que el producto que se está obteniendo cumpla con las características de calidad requeridas para su uso. En este punto actúan en conjunto Asistencia técnica, Control de calidad y Aseguramiento de Calidad, que dependiendo de la organización de la compañía pueden ser independientes o formar en conjunto la Gerencia de Garantía de Calidad, así mismo interviene la Gerencia de Manufactura con la colaboración de los supervisores y Jefes de área. De esta forma se realiza el escalamiento que es el comienzo exitoso de la producción de un medicamento con la operación de una unidad de tamaño comercial cuyo diseño y procedimientos de operación que están basados en el desarrollo y la experimentación en una escala de operación menor y además se hacen los lotes de prueba que comprenden aquellos lotes en los que se establecen y/o comprueban comúnmente parámetros físicos.

Es responsabilidad del Supervisor o Jefe de Asistencia Técnica emitir el procedimiento de Fabricación para el escalamiento de productos a nivel industrial. Además el Supervisor o Jefe de Asistencia Técnica tiene la responsabilidad de transferir una copia del procedimiento de fabricación de escalamiento al área o Gerencia de Manufactura así como al Jefe de Área involucrado.

El personal de Asistencia Técnica y Producción deberá verificar y documentar todas las observaciones realizadas durante la fabricación de los primeros lotes de escalamiento a nivel industrial. En estos deberá reportarse cualquier modificación y además esta deberá ser autorizada por el jefe del área correspondiente así como por el personal de Desarrollo, Calidad y Manufactura.

Es responsabilidad de Asistencia Técnica y Producción coordinar de manera conjunta la fabricación, muestreo y análisis del producto a ser escalado.

Se deben establecer la medidas de seguridad dentro del procedimiento de fabricación para cada producto.

El personal que participe en el proceso de escalamiento, debe cubrir todas las medidas de seguridad reportadas en los Procedimientos Normalizados de Operación de área y equipo.

Existen además ciertas condiciones para el proceso de escalamiento como son las siguientes:

Se deben haber realizado lotes piloto a partir de los cuales se hayan establecido la fórmula y las condiciones de fabricación.

Se deberá haber entregado un reporte de lotes piloto al departamento de Manufactura y de Garantía de Calidad.

Todas las materias primas y materiales deben estar aprobadas.

Los equipos y aparatos a ser utilizados durante el escalamiento deben estar calificados y calibrados.

Se debe contar con el procedimiento de fabricación aprobado, de escalamiento del producto a ser fabricado.

El procedimiento de fabricación deben contar con las firmas de autorización de la Gerencia de Manufactura, Jefe de Área, la Gerencia de Garantía de Calidad; así como de las personas que elaboran y revisan (Jefe o Supervisor) del Departamento de Asistencia Técnica.

Con la elaboración de estos lotes del escalamiento el encargado de Asistencia Técnica o Desarrollo realiza su "último" trabajo práctico: la validación del proceso a escala industrial, es decir, la caracterización del proceso en el equipo y condiciones reales de fabricación, en un número de lotes tal que permita el establecimiento de límites y métodos definitivos para el control de parámetros de operación y del producto en proceso. Mientras que el análisis de estos lotes es efectuado por Control Químico, Microbiológico y por Aseguramiento de Calidad además Asistencia Técnica podrá efectuarles pruebas adicionales.

Terminados los primeros lotes de prueba y validación, debe existir un reporte que resuma la experiencia y compare los resultados reales a los anticipados, con referencia a las características de calidad del producto y a la capacidad de la fábrica para lograrlos de manera uniforme y reproducible

Por otra parte se llevan a cabo los trámites regulatorios para los cuales actúa conjuntamente con el departamento correspondiente que le asesore en la preparación del material clínico requerido así como en la documentación necesaria y que cumpla con todos los requisitos legales establecidos. Para esto se auxilia también de la Dirección Médica que le proporciona los datos necesarios en cuanto al material clínico, así como de control de calidad y producción de quienes se auxilia para las evaluaciones de materiales y productos.

El departamento de desarrollo podrá además actuar dando una asesoría técnica, es decir, que aunque el producto queda, de cierta manera, en manos de producción, desarrollo participará en la solución de cualquier problema que se presente y colaborará en la resolución de este dando servicios y consultoría en todo momento en que se le solicite.

Una vez que el producto ha sido obtenido conforme a lo que se había establecido, éste será analizado como producto terminado, siendo responsabilidad de Aseguramiento de Calidad el verificar si cumple o no con las especificaciones.

Finalmente será lanzado al mercado pero se hará un seguimiento de éste. En caso de ser un nuevo fármaco se seguirán haciendo monitoreos correspondientes a la Fase IV o postlanzamiento para continuar los estudios sobre las reacciones a largo plazo o con el uso prolongado del medicamento, así la Dirección Médica tendrá la responsabilidad de hacer este seguimiento.

Por su parte Mercadotecnia, Costos y Ventas evaluarán la aceptación de este nuevo producto por el mercado así como las ganancias que proporcione a la Compañía, se encargarán de manejar la publicidad y de ir ampliando el mercado dirigiéndose a diferentes partes de este con la propaganda adecuada para en caso para irlo colocando entre los productos de la competencia

Durante el desarrollo de un nuevo medicamento los estudios de estabilidad se ven involucrados a lo largo de todo el proceso proporcionando múltiples datos que facilitan la toma de decisiones en las diferentes etapas. Así la estabilidad presenta diferentes facetas en las que se desempeñan diversas funciones que pueden ser divididas de acuerdo a la etapa del proceso de la siguiente manera:

1. Preformulación y compatibilidad.
2. Formulación preclínica.
3. Formulación clínica.
4. Monitoreo del producto.
5. Cambios en la formulación después del desarrollo.

Durante la etapa de preformulación, la intención de los estudios de estabilidad es averiguar la compatibilidad del ingrediente activo con los posibles excipientes así como con los envases para proveer al formulador con la información suficiente para desarrollar la fórmula.

En la formulación, la meta de la estabilidad es la selección de la forma farmacéutica más estable probando diferentes fórmulas y comparando su estabilidad para el criterio de selección.

Posteriormente, durante las fases clínicas iniciales, la fórmula se ha empezado a consolidar aunque en numerosos casos la usada en la fase I puede diferir de la usada en la fase II, en este punto se continúan haciendo estudios de estabilidad. En las fases clínicas tardías, la fórmula todavía se afirma más aunque se anticipan pequeños cambios sobre todo en el escalamiento. Entonces la función de estabilidad será presentar de manera más formal los datos de estabilidad para puedan ser analizados estadísticamente para sugerir el periodo de expiración.

Al fabricarse los primeros tres a cinco lotes, usualmente los departamentos de calidad y/o el analítico toman parte en esta función; las pruebas de estabilidad se vuelven entonces las pruebas formales de estabilidad del producto.

Cuando son realizados cambios en un producto ya existente, normalmente se recomienda analizar los datos de estabilidad existentes que sirvan para analizar si el cambio es conveniente y aprobarlo. Si se aprueba y se realiza, los siguientes tres lotes deberán ser muestreados y se harán pruebas de estabilidad.

Generalmente en la elaboración de un nuevo producto, los departamentos que desempeñan un mayor número de actividades son el de Desarrollo o Asistencia Técnica, y el de Manufactura ya que ellos son los responsables directos de la mayoría de la actividades para implantar un nuevo producto desde su formulación hasta el proceso y obtención de un producto satisfactorio. Al principio trabaja Asistencia técnica siendo responsable de establecer todas las características del producto, su formulación y de elaborar un procedimiento de Escalamiento para la fabricación del primer lote en la planta, en donde se incluya en etapas críticas del proceso la toma de muestras para realizar diferentes evaluaciones y pruebas de las cuales también será responsable. Posteriormente trabaja junto con Manufactura en la Fabricación de los lotes de Escalamiento y el acondicionamiento de lotes piloto para estabilidad y estudios clínicos así como en pruebas en los diferentes equipos y la factibilidad de aplicación del procedimiento de fabricación y en la definición del material de acondicionamiento de acuerdo con la especificaciones, actividades de las cuales ambos son responsables y por lo tanto trabajan en conjunto.

Otro departamento ampliamente involucrado en la elaboración de un nuevo producto es el de Calidad, el cual desarrolla una amplia serie de actividades que garanticen la seguridad del producto, así interviene a diferentes niveles: desde el alto nivel directivo hasta el servicio a clientes:

- En un nivel directivo interviene creando una política de seguridad para el producto, medidas de seguridad para la compañía, supervisando que los procedimientos sean hechos para ser reproducibles y estableciendo los criterios de aceptación o rechazo.

- En el diseño del producto actúa haciendo que la seguridad del producto sea un parámetro del diseño formal, adoptando prácticas que establezcan fallas y seguridad en el diseño, usando técnicas de evaluación del diseño y revisiones del diseño formal así como estableciendo todos los estándares de seguridad y analizando y proporcionando datos que retroalimenten las actividades de desarrollo.

- Durante la manufactura interviene en inspecciones que eviten y/o comprueben errores, proporcionando documentación y trazabilidad, identificando las características críticas de seguridad así como las operaciones y pruebas, proporcionando entrenamiento así como asegurando la producción consistente y disponiendo qué hacer con los productos que no cumplan con las características de calidad.

- En cuanto a las actividades de mercadotecnia interviene al revisar que el producto contenga en sus etiquetas toda la información necesaria y de seguridad para el consumidor así como elaborando información adicional para distribuidores y médicos.

- Respecto a la documentación colabora al revisar que esta contenga todos los aspectos técnicos y legales necesarios.

- Interviene también en el servicio a clientes, en primer lugar porque toda la serie de actividades que realiza con anterioridad permiten minimizar la probabilidad de

quejas y en dado caso que estas se presenten provee de una retroalimentación sobre cómo es usado el producto y qué factores pueden estar afectando su seguridad.

A fin de asegurar la calidad de un producto, se deberá tener atención cuidadosa de un número de factores que incluyen la selección de partes y de materiales de calidad, el diseño de procesos y de los productos, el control del proceso y la pruebas del producto en proceso o terminado. Los principios básicos de aseguramiento de calidad tienen como meta la producción de artículos adecuados para el uso planeado. Estos principios pueden establecerse de la siguiente forma:

- I) La calidad, seguridad y efectividad deben diseñarse y construirse en el producto.
- II) La calidad no puede ser inspeccionada o analizada en el producto terminado.
- III) Cada paso del proceso de manufactura debe ser controlado para tener la máxima probabilidad de que el producto terminado cumpla con todas las especificaciones de calidad y diseño.

La validación de los procesos está implicada como un requisito que se desprende de la Ley General de Salud y de la Buenas Prácticas de Manufactura vigentes. Por esto el departamento de validación se ve ampliamente involucrado en la producción de un nuevo producto. En este caso se emplea una validación denominada prospectiva ya que esta incluye las consideraciones que deberán hacerse antes de un producto totalmente nuevo sea introducido al mercado por una compañía o cuando existe algún cambio en un producto y por lo tanto en su manufactura. Esta validación contiene como elementos clave los siguientes:

I) Equipo y proceso. En este punto intervienen todos los grupos involucrados con la calidad del producto para asegurar que el equipo y el proceso han sido seleccionados para que las especificaciones del producto se logren de manera consistente.

II) Equipo. Calificación de instalación. Los estudios de calificación establecen la confianza de que el equipo de proceso y los sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente dentro de los límites y tolerancias establecidas.

Durante el desarrollo, después de que el equipo de proceso se diseña y selecciona, éste deberá evaluarse y probarse para verificar que es capaz de operar satisfactoriamente dentro de los límites de operación requeridos por el proceso. Esta fase de la validación incluye el examen del diseño del equipo; la determinación de la calibración, el mantenimiento y los requisitos de ajuste e identificación de las partes críticas del equipo que podrían afectar el proceso y el producto. La información obtenida en estos estudios deberá ser usada para establecer los procedimientos escritos que cubrirán calibración, monitoreo y control.

Es importante que la calibración del equipo simule las condiciones reales de producción, incluyendo aquella denominada como la "situación más desfavorable".

Las pruebas y desafíos se repiten en número suficiente de veces para asegurar resultados significativos y confiables. Todos los criterios de aceptación deberán cumplirse durante la prueba o desafío. La variabilidad observada entre y dentro de cada prueba puede usarse como base para determinar el número total de ensayos seleccionado para los estudios de calificación de desempeño del proceso.

Cuando se ha definido la configuración del equipo y se han establecido y calificado las características de desempeño, éstas deberán documentarse. La calificación de la instalación deberá incluir una revisión de los procedimientos de mantenimiento correspondientes, las listas de refacciones y los métodos de calibración para cada instrumento de medición del equipo. Además deberán establecerse los requisitos de calibración y limpieza para después de la reparación.

III) Proceso: Calificación de desempeño. El propósito de los estudios de calificación de desempeño es proporcionar pruebas rigurosas que demuestren la efectividad y reproducibilidad del proceso. Al integrar esta fase de calificación de desempeño de la validación es de entenderse que se han establecido las especificaciones de proceso y que se ha comprobado que son aceptables a través de métodos y que el equipo ha sido considerado como aceptable sobre la base de los estudios de instalación correspondientes.

Después de que las unidades de producción real han aprobado la calificación de desempeño, deberá llevarse a cabo una revisión técnica formal y ésta deberá incluir:

- I) Comparación de las especificaciones de producto aprobado y el producto real.
- II) Determinación de la validez de los métodos de prueba usados para determinar que cumplen con las especificaciones aprobadas.
- III) Determinación de la adecuación del programa de control de cambios en especificaciones.

CAPITULO V.

DOCUMENTACION.

La documentación y la elaboración de protocolos es de vital importancia en el desarrollo de un nuevo producto ya que éstos sirven para reducir el riesgo de error inherente al manejo de la información mediante comunicación verbal, y constituye un instrumento de ayuda esencial en la investigación de la variabilidad de los procesos. Por ello es conveniente mantener actualizados y ordenados todos los documentos existentes en el establecimiento farmacéutico.

Todos los documentos serán escritos en forma clara y empleando un vocabulario sencillo, indicando el tipo naturaleza, propósito o uso del documento. En caso de contener algunas instrucciones, estas serán escritas en secuencia lógica, continua y numerada. Así mismo los documentos maestros serán preparados, firmados y fechados por una persona competente y responsable, después serán verificados, firmados y fechados por lo menos por otra persona que sea independiente de la primera, para efectuar una doble revisión que minimice las posibilidades de errores. Las personas se identificarán en el documento con su nombre y posición en la organización.

Por otra parte debe existir un método de reproducción de los documentos cuya función será evitar errores durante la transcripción, además estos documentos no deberán presentar borraduras, enmendaduras ni deberán estar escritos a mano. Todos los documentos y registros se archivarán de tal forma que permitan un fácil acceso cuando sean requeridos.

En el caso de los documentos relacionados con la producción de un lote, estos deberán mantenerse por lo menos un año después de la fecha de caducidad o cinco

años después de la fabricación del lote. Además todos los documentos destinados a registrar datos se diseñarán con espacios suficientes para ello.

Son cuatro las características básicas de las actividades de documentación/archivo para que cumplan adecuadamente su función dentro del plan de Garantía de Calidad:

- 1) **Permanencia:** Se refiere a que los datos, informes, programas, etc., no puedan desaparecer por acciones voluntarias o involuntarias.
- 2) **Atribuibilidad:** Se refiere a que se pueda conocer de forma inequívoca a los responsables que han realizado estas actividades.
- 3) **Seguridad:** Se refiere a que quede garantizada la custodia de la documentación generada.
- 4) **Constancia:** Se refiere a que hora a hora, día a día, mes a mes, año a año, queden registradas documentalmente todas las actividades del laboratorio y de su personal.

Las actividades de documentación/archivo deben contemplar la globalidad del Plan de Garantía de Calidad y pueden clasificarse en cuatro aspectos básicos que deben contemplar:

- a) datos primario y resultados/informes;
- b) datos relacionados con el proceso analítico, tales como: toma, manejo e identificación de muestras, calibración/mantenimiento de instrumentos, metodologías analíticas, reactivos empleados, etc.;
- c) datos relativos al personal; y
- d) Manual de Calidad.

Los documentos y datos archivados fruto de estas actividades pueden y deben ser usados tanto internamente por el personal relacionado directamente con el laboratorio, como externamente para realizar Auditorías.

El expediente para cada producto estará integrado por el diseño completo del producto, incluyendo todos los aspectos de su fabricación, empaque, control y almacenamiento. Este expediente contendrá los siguientes documentos:

A. Fórmula maestra que incluirá:

- a) fecha de emisión de la fórmula y la fecha de aprobación, así como los nombres y firmas de las personas que la autorizaron.
- b) Lista completa de las materias primas que intervienen en la elaboración del producto, especificando el nombre, cantidad exacta de cada una de ellas, así como sus características de pureza y/o potencia, cuando se requiera.
- c) Un formato para la orden de fabricación del producto.
- d) Un formato para la orden de acondicionamiento del producto.
- e) Cualquier otro documento que se considere necesario.

B. Orden maestra de fabricación, la cual se transforma en la orden de producción cuando se le asigna número de lote e incluirá:

- a) Instrucciones completas y detalladas para la elaboración del producto, así como las precauciones especiales que deberán tomarse durante el proceso.
- b) Indicaciones convenientes para las modificaciones de cantidades, cuando se requiera.
- c) Indicación de las cantidades máximas y mínimas aceptables en los rendimientos del granel.
- d) Descripción del equipo que se empleará en el proceso.

- e) Indicaciones para el lavado y cuando sea necesario, la esterilización del equipo y envases primarios.
- f) Indicación de las precauciones necesarias para el almacenamiento de graneles.
- g) Instrucciones para la toma de muestras en las etapas en que esto sea necesario.

C. Orden maestra de Acondicionamiento. Esta se transforma en orden de acondicionamiento cuando se le asigna número de lote e incluirá.

- a) Instrucciones completas y detalladas para el envasado, etiquetado y empacado del producto.
- b) Indicación de las cantidades mínimas y máximas aceptables para el rendimiento.
- c) Indicaciones de las precauciones necesarias para el almacenamiento del producto.
- d) Instrucciones y formas para registrar la inspección y toma de muestras en las etapas en que esto sea necesario.

D. Especificaciones de las materias Primas, que serán las que determine la empresa pero que como mínimo deberá contener los siguientes datos:

- a) Nombre de la materia prima.
- b) Código o número de clave interno.
- c) Fabricantes aprobados.
- d) Formula y descripción física.
- e) Límites de aceptación.
- f) Procedimiento de muestreo.
- g) Procedimientos analíticos y su bibliografía.

- h) Condiciones de almacenamiento.
- i) Precauciones en el manejo.
- j) Periodo de reevaluación o reanálisis.
- k) Cantidad requerida para la muestra de retención.

E. Especificaciones de Materiales de acondicionamiento. Estos serán los que determine la empresa y que como mínimo contengan los siguientes datos:

- a) Nombre del material.
- b) Código o número clave interno.
- c) Proveedores aprobados.
- d) Dibujos con tolerancias.
- e) Características de los materiales.
- f) Procedimientos o planes de muestreo y evaluación.
- g) Clasificación de defectos y niveles aceptables de calidad.

F. Especificaciones del producto. Estas incluirán:

- a) Nombre del producto.
- b) Forma farmacéutica.
- c) Descripción de la presentación o presentaciones del producto y del tipo de envases primario y secundario.
- d) Fecha de caducidad cuando se requiera.
- e) Cuidados y precauciones para el manejo y almacenamiento del producto.
- f) Características de los productos en proceso, a granel y terminado.
- g) Procedimiento de muestreo del producto en proceso, granel y terminado.
- h) Procedimientos analíticos y de inspección para el producto en proceso, granel y terminado.
- i) Procedimiento de manejo de muestras de retención.

G. Formatos para el registro de los resultados analíticos y de inspección. Estos serán diseñados conforme a las necesidades de la operación.

En cuanto al registro de los datos de los estudios de estabilidad es posible que este se realice de la misma forma usada para el control de calidad del producto: es decir en libros foliados en los que se registran los resultados día tras día. No obstante, dado el uso distinto que se hará de ellos, es conveniente registrar los resultados de las valoraciones por producto y no por fecha. Para ellos resulta de utilidad el uso de hojas impresas, foliadas, de aproximadamente 20 x 30 cm. La impresión variará según el tipo de forma farmacéutica y podrán usarse distintos colores para cada una. Es posible también codificar las condiciones de almacenamiento.

Como generalmente se tendrá varios productos en estudio, es importante que su identificación sea rápida y no de lugar a errores, por lo tanto es necesario etiquetar las muestras considerando como mínimos los siguientes datos:

Producto:
Analista:
Fecha inicial.
Lote No:
Condiciones de almacenamiento:

Un reporte de estabilidad debe incluir la siguiente información y datos para facilitar las decisiones concernientes a la estabilidad:

A. Información General del producto.

1. Nombre del ingrediente activo.
2. Forma farmacéutica y potencia incluyendo la formulación.
3. Etiquetado.
4. Composición, tipo y tamaño del contenedor.

B. Especificaciones e información de la metodología de prueba.

1. Características físicas, químicas y microbiológicas.
2. Metodología de prueba utilizada para cada muestra.
3. Información sobre la exactitud, precisión y confiabilidad de la metodología.
4. Para los productos biológicos, una descripción de las pruebas de potencia que midan la actividad biológica, incluyendo especificaciones para la determinación de la potencia.

C. Estudios del diseño y condiciones de estudio.

1. Descripción del plan de muestreo, incluyendo:
 - a. Lotes y número seleccionado.
 - b. Envases y número seleccionado.
 - c. Número de unidades de dosificación seleccionadas y si las pruebas fueron efectuadas en unidades individuales o en conjuntos.
 - d. Tiempos de muestreo.
 - e. Pruebas de productos que se reconstituyen antes y después de reconstituidos.
2. Duración aproximada del estudio.
3. Condiciones de almacenamiento bajo el estudio (temperatura, humedad, luz, etc.)

D. Datos de estabilidad/Información.

1. Número de lote (investigación, piloto o de producción) y datos asociados con la manufactura.
2. Datos analíticos y la fuente de cada dato.
3. Recopilación de toda la información de formulaciones previas obtenidas durante el desarrollo. Debe incluir otros envases investigados.

E. Datos de análisis y Conclusiones.

1. Documentación sobre los métodos de análisis y las fórmulas utilizadas.
2. Evaluación de los datos, incluyendo cálculos, análisis estadístico y gráficas.
3. Resultados de pruebas estadísticas usadas en estimaciones microbiológicas.
4. Propuesta del periodo de la fecha de caducidad y su justificación.
5. Especificaciones (establecimiento de un mínimo aceptable de la potencia garantizada desde la liberación del producto hasta su fecha de caducidad).

Los requerimientos para los datos de los documentos diferirán dependiendo de la naturaleza del fármaco, es decir, si el ingrediente principal es una nueva entidad química o si esta ya ha sido aprobada previamente.

Así, si se trata de un fármaco que es una nueva entidad química, este deberá contar con documentos que contengan los siguientes datos:

- Antecedentes de su descubrimiento, aislamiento o síntesis del fármaco y las condiciones de uso.
- Características físicas y químicas, especificaciones y métodos de prueba.
- Estabilidad - pruebas de almacenamiento prolongado y aceleradas.

- Toxicidad- aguda, subaguda, toxicidad crónica y subcrónica, efectos en la reproducción, dependencia, antigenicidad, mutagenicidad, carcinogenicidad e irritaciones locales.
- Acción (es) farmacológica (s).
- Absorción, distribución, metabolismo y excreción - datos comparables con bioequivalencia.
- Pruebas clínicas.

Para estas últimas hay que realizarle un estudio clínico profundo para el que se deberá elaborar un protocolo que incluya en plan de análisis y el plan para manejar los datos, además este protocolo proporciona el plan conforme al cual se llevarán a cabo los estudios, los elementos que debe contener son los siguientes:

- Objetivos.
- Los criterios de selección de la población para el estudio.
- Las bases del diseño experimental.
- Una descripción de los grupos de control.
- Una descripción de los procedimientos específicos para llevarlo a cabo.
- Una descripción del método para asignar a los pacientes a los grupos de tratamiento.
- Una descripción de los registros de las variables seguridad y eficacia, los tiempos en que serán registradas y los métodos para medirlas.
- Una descripción de las medidas tomadas para obtener datos consistentes.
- Una descripción de las circunstancias bajo las cuales el estudio sería terminado antes de que el número planeado de pacientes sea sometido al estudio así como las circunstancias bajo las cuales los pacientes serán de forma individual descontinuados del estudio.

- Una descripción de los métodos estadísticos que se aplicarán a los datos así como las consideraciones que serán utilizadas para determinar el número de pacientes para el estudio.

Al finalizar estos estudios se elaborará un reporte que integra los datos clínicos y estadísticos del estudio clínico y que contendrá lo siguiente:

I. Título.

II. Tabla de contenidos del estudio.

III. Identidad de los materiales de prueba, números de lote, etc.

IV. Introducción:

V. Objetivos del estudio.

VI. Plan investigacional.

A. Diseño completo y plan del estudio.

B. Descripción y discusión del diseño y elección de o los grupos de control.

C. Población de estudio.

D. Método de asignación de los pacientes al tratamiento.

E. Selección de la dosis.

F. Pruebas.

G. Efectividad y seguridad de las variables registradas; datos de aseguramiento de calidad.

H. Comportamiento con regímenes de dosificación.

I. Consistencia de las mediciones.

J. Terapia concomitante.

K. Criterio de efectividad.

L. Remoción de los pacientes del estudio.

VII. Métodos estadísticos planeados en el protocolo.

A. Planes estadísticos y analíticos.

B. Determinación estadística del tamaño de muestra.

VIII. Disposición de los pacientes.

IX. Resultados de efectividad.

A. Datos analizados.

B. Factores demográficos de los pacientes en forma individual y comparación con los grupos en tratamiento.

C. Análisis de cada medida de efectividad y tabulación de los datos individuales de pacientes.

1. Análisis de las medidas de efectividad.

2. Valores estadísticos/analíticos.

3. Examinación de subgrupos.

4. Tabulación de los datos de respuesta individual.

D. Documentación de los métodos estadísticos.

1. Consideraciones estadísticas.

2. Formato y especificaciones de los datos requeridos.

E. Análisis de las dosis administradas y, si es posible, relaciones entre dosis-respuesta y nivel sanguíneo-respuesta.

F. Análisis de las interacciones fármaco-fármaco y fármaco-enfermedad.

X. Resultados de seguridad.

A. Exentos a la exposición.

B. Reacciones adversas.

1. Experiencia total.

2. Despliegue de las reacciones adversas y los rangos en que ocurrió.

3. Análisis de las reacciones adversas.

4. Listados de las reacciones adversas de cada paciente.

5. Despliegue y análisis de muertes debidos a reacciones adversas y otras reacciones potencialmente adversas.

C. Evaluación clínica.

1. Listado de las medidas en laboratorio por paciente.
2. Listado de cada valor de laboratorio anormal.
3. Evaluación de cada parámetro de laboratorio.
 - a. Valores promedio.
 - b. Cambios individuales.
 - c. Marcadas anomalías individuales.

XI. Sumario y conclusiones.

XII. Referencias.

XIII. Apéndices.

- A. Referencias cruzadas y todos los materiales pertinentes.
- B. Protocolo, forma de reporte de la muestra, recomendaciones.
- C. Publicaciones basadas en parte o en el total de los resultados del estudio.
- D. Lista de investigadores.
- E. Códigos.
- F. Documentación de los métodos estadísticos.
- G. Listados de los datos de los pacientes.

Una parte esencial de la documentación es aquella que es requerida conforme a los trabajos de validación. Es importante que el fabricante prepare un protocolo de validación que especifique los procedimientos (y pruebas) que deberán recabarse. El propósito por el cual se obtienen los datos debe ser claro, los datos deben reflejar los hechos y se deben registrar con precisión. El protocolo debe especificar el número de pruebas de proceso necesarias para demostrar reproducibilidad y proporcionar una medida precisa para la variabilidad e intentos sucesivos.

Las condiciones de las pruebas deberán estar cerca de los límites superior e inferior de proceso e incluir aquellas correspondientes a la situación más desfavorable. La documentación de validación deberá incluir la evidencia de la adecuabilidad de los materiales y el desempeño y confiabilidad de los equipos y sistemas. Se deberá recabar y documentar la información referente a las variables críticas del proceso.

La documentación inherente al desarrollo para sostener la validación del proceso debe contener lo siguiente:

- Reportes de la caracterización, clasificación y mediciones del proceso los cuales contienen una descripción completa de los estudios realizados.
- Registros de los lotes de desarrollo.
- Especificaciones de la materia prima.
- Lista del equipo.
- Diagrama del proceso.
- Tolerancias de las variables del proceso.
- Instrucciones de operación del equipo (cuando sea necesario).
- Programa de control de calidad en proceso que incluye:
 - Intervalos de muestreo.
 - Métodos de prueba.
 - Operaciones críticas.
- Especificaciones de producto terminado.
- Riesgos.
 - Químicos.
 - De proceso.

- Perfil de estabilidad del producto

Producido durante el desarrollo de la formulación.

Producido durante el desarrollo del proceso.

- Especificaciones de empaque primario.

Con el fin de recopilar la información anterior, varios tipos de documentos son requeridos por validación y pueden referirse los siguientes:

1. Reporte de la planta piloto que cubra las experiencias del departamento de desarrollo sobre la formulación.
2. Reporte técnico general que contenga las experiencias del escalamiento.
3. Reporte de las especificaciones del producto.
4. Instrucciones de manufactura usada por el departamento de producción.
5. Reporte técnico general que detalle el trabajo de validación durante el escalamiento.
6. Reporte técnico general de la producción de lotes iniciales y la validación del trabajo hecho a mayor escala.
7. Procedimiento de operación.
8. Revisión del reporte de especificaciones, si es necesario.

El reporte de la planta piloto será preparado por personal de desarrollo que ha estado produciendo lotes a nivel laboratorio. El reporte contendrá una historia del desarrollo del producto, su fórmula y las instrucciones de manufactura usadas en el laboratorio así como los resultados obtenidos de las pruebas del producto y los estudios de estabilidad. Este tipo de reporte será considerado como antecedente que será aplicado al trabajo de validación.

El documento siguiente, que es el reporte técnico general detalla la experiencia adquirida en los lotes piloto. De este reporte se desprenderán los documentos de las especificaciones que son escritos para proveer la fórmula, las instrucciones de manufactura y los estándares de prueba que se intentarán utilizar en la producción de lotes a gran escala. La información generada durante la formulación, el escalamiento, la producción a gran escala y el trabajo de validación se va incorporando a los documentos siguientes durante la producción del producto comercial. El trabajo de validación a gran escala es hecho en los lotes comerciales iniciales y el documento que se elabora puede tomar en consideración toda la información obtenida durante la etapa de "preproducción". El número de lotes investigado depende en la complejidad del proceso. Generalmente en la industria farmacéutica este trabajo debe ser hecho al menos en los tres primeros lotes, durante este tipo de trabajo, los procedimientos de operación serán implementados para el proceso de manufactura. Finalmente se requerirá una revisión del reporte de especificaciones si es necesario usar una nueva pieza del equipo o modificar el método usado durante el procedimiento de manufactura.

Después de que se han completado los estudios del escalamiento, el protocolo para la calificación del proceso a gran escala y la aceptación de la producción puede ser escrito. El protocolo de la calificación completo es el resultado del esfuerzo de los siguientes grupos: Investigación y desarrollo, Asistencia Técnica, Control de Calidad y Manufactura. Un protocolo de calificación típico contiene lo siguiente:

- Instrucciones de seguridad.
- Limitaciones ambientales.
 - Limitaciones de desecho de gases o líquidos.
 - Instrucciones para desechar sólidos o residuos.

- Equipo.

Descripción.

Operación.

Limpieza.

- Materias primas.

Características pertinentes.

Límites de aceptación.

Métodos analíticos.

Empaque y almacenaje.

Precauciones de manejo.

Muestreo.

- Formulación.

Componentes del lote (por ciento por peso)

Componentes de lote de producción (por peso)

- Registros del proceso por lote.

Secuencia del proceso.

Instrucciones del proceso.

Manejo del material.

Datos durante el proceso.

Muestreo durante el proceso.

- Calificación de muestras y métodos de prueba.

Durante el proceso.

En producto terminado.

- Definición del criterio de calificación.

Límites inferiores y superiores de aceptación.

Variaciones aceptables.

Únicamente en base a toda la documentación obtenida en las diferentes etapas se puede sostener un programa de validación prospectiva, extendiéndose desde la iniciación del producto hasta la producción a gran escala. Al conjunto de documentos se le denominará Archivo Maestro de Documentación. Este acumulará todos los progresos del concepto del producto hasta el punto de ser puesto en una producción a gran escala, proporcionando la historia más completa posible sobre el producto. Este paquete final consiste en numerosos reportes, procedimientos, protocolos, especificaciones, métodos analíticos y otros documentos críticos relacionados con la formulación y el proceso.

Un documento muy importante es el correspondiente a la transferencia de tecnología, ya que esta es un punto clave para asegurar una obtención exitosa del producto. Este documento está constituido por los siguiente elementos esenciales:

1. **Objetivo de la transferencia.** De quién a quién, condiciones de aceptación de la tecnología y el fabricante. Suposiciones, fecha de emisión y responsables de cada documento incluido.

2. **Definición del producto.** Razonamiento sobre la forma farmacéutica, apariencia, dimensiones, presentaciones. Recomendaciones especiales a leyendas en la etiqueta.

3. **Descripción de la fórmula.** Identificación de componentes activos, inertes y de ayuda (solventes de granulación), grados, composición por unidad/dosis y por lote, variación permitida, excesos de activos por estabilidad, suposiciones y cálculos de potencia. Razón de ser de la fórmula.

4. **Especificaciones de ingredientes y métodos de prueba.** Pruebas de calidad, pureza, identidad y funcionalidad a los ingredientes de la fórmula, métodos de muestreo y análisis, proveedores y catálogos de piezas especiales de equipo.

5. **Descripción del equipo de fabricación.** Equipo usado en desarrollo y recomendado para producción, alternativos, materiales de construcción, especificaciones esenciales, proveedores y catálogos de piezas especiales de equipo.

6. **Procedimiento de manufactura.** Diagrama de flujo, precauciones de seguridad, tamaño de lote, descripción general y detallada del proceso, límites de tolerancia, controles en proceso y condiciones de fabricación, precauciones de acondicionamiento y almacenaje. Métodos de limpieza y verificación y métodos de reproceso si los hay.

7. **Especificaciones del producto y métodos de análisis.** Pruebas deseables y pruebas esenciales para la aprobación del producto, límites iniciales y en estabilidad, producto y controles en proceso.

8. **Métodos analíticos generales.** Descripción de métodos genéricos para materiales, producto y controles en proceso.

9. **Protocolo de validación de proceso.** Condiciones de calificación de sistemas y equipos, "reto" a condiciones de operación, métodos de muestreo, pruebas a realizar y número de lotes a validar.

10. **Protocolo de revalidación de técnicas analíticas.** Descripción del equipo analítico utilizado, pruebas, parámetros estadísticos y criterios de aceptación.

11. **Especificaciones de los materiales de empaque.** Recomendado y alternativos evaluados.

12. **Estabilidad.** Resultados de pruebas efectuadas y recomendaciones de espiración y conservación del producto terminado y a granel. Programa recomendado para probar la estabilidad de los primeros lotes de producción.

13. **Información para protección ambiental y salud de operarios.**

Además todo producto debe contar con un expediente legal, el cual reunirá todos los documentos donde se demuestre que el producto cumple con las normas vigentes requeridas por las autoridades competentes.

La documentación también juega un papel muy importante en el registro sanitario en México de un nuevo producto, esta debe cubrir con ciertos requisitos , los cuales deben cubrir los rubros: Farmacéutico, Farmacológico y Biofarmacéutico.

En el caso de la parte Farmacéutica los documentos que se deben presentar son los siguientes:

- Información química para fármacos:

I. Monografía del fármaco.

1.1 Nombre genérico internacional.

1.2 Nombre químico.

1.3 Fórmula desarrollada.

1.4 Fórmula condensada.

1.5 Masa molecular.

1.6 Descripción.

1.7 Propiedades fisicoquímicas y biológicas, estas últimas cuando proceda, así como la metodología analítica real correspondiente.

1.8 Condiciones de manejo, conservación y almacenaje.

1.9 Anexos:

1.9.1 Resumen del procedimiento de obtención.

1.9.2 Pruebas de estabilidad de 3 lotes:

- Para los importados deben ser a temperatura ambiente.
- Para los nacionales podrán ser aceleradas en su caso.
- Las de cualquier otro origen se presentarán posteriormente a temperatura ambiente, elaboradas en México.

1.9.3 Certificado de análisis, de acuerdo a lo que marque la monografía, si es de procedencia extranjera debe estar legalizado.

- Información química para aditivos:

I. Colorantes de acuerdo al último Código Oficial publicado y a las restricciones de uso del Comité de aditivos de la comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

2. Saborizantes.

2.1 Certificado analítico del proveedor.

2.2 Certificado analítico del laboratorio.

3. Otros componentes.

3.1 Nombre químico (denominación común, no marca comercial).

3.2 Referencia bibliográfica completa de la monografía.

3.3 Certificado analítico de acuerdo a la monografía.

- Información sobre la forma farmacéutica.

1. Forma farmacéutica.

2. Fórmula cualitativa y cuantitativa.

3. Resumen del diagrama de flujo del procedimiento de fabricación.

4. Monografía de producto terminado.

4.1 Características fisicoquímicas y biológicas así como sus especificaciones.

4.2 Descripción de métodos analíticos, incluyendo:

- Identidad y sustancia relacionadas en su caso.

- Condiciones de manejo, conservación y almacenamiento.

5. Certificado analítico completo

5.1 Nombre comercial o marca.

5.2 Forma farmacéutica.

5.3 Tamaño del lote por unidad farmacéutica.

5.4 Número de lote y fecha de fabricación.

5.5 Tipo de envase primario y pruebas de hermeticidad.

5.6 Condiciones de conservación y almacenaje.

5.7 Fecha de análisis con resultado inherente a la forma farmacéutica.

6. Pruebas de estabilidad acelerada (3 lotes) y en base a ella proposición del plazo de caducidad.

La documentación correspondiente a la parte farmacológica está constituida por lo siguiente:

1. Estudios de farmacología preclínica.
 1. Resumen en idioma español de la actividad farmacológica
 2. Estudios de seguridad:
 - 2.1 Toxicología
 - 2.1.1 Aguda
 - 2.1.2. Subcrónica
 - 2.1.3. Crónica
 - 2.2 Efectos sobre la reproducción
 - 2.3 Mutagénesis.
 - 2.4. Carcinogénesis.
- II. Estudios de Farmacología Clínica.
 1. Fase I: Desarrollo del perfil Farmacológico
 - 1.1. Dosis máxima tolerada.
 - 1.2. Dosis-efecto.
 - 1.3. Duración-efecto (cuando proceda)
 - 1.4. Efecto sobre constantes biológicas.
 - 1.5. Efectos colaterales iniciales.
 - 1.6. Farmacocinética:
 - 1.6.1. Absorción.
 - 1.6.2. Distribución.
 - 1.6.3. Biotransformación.
 - 1.6.4. Concentraciones Plasmáticas.
 - 1.6.5. Vida Media.
 - 1.6.6. Excreción.

2. Fase II : Estudios Piloto de Eficacia y Tolerancia
 - 2.1. Eficacia a dosis variables.
 - 2.2. Dosis máxima tolerada y mínima efectiva.
 - 2.3. Dosis terapéutica media o dosis eficaz media.
 - 2.4. Seguridad.
 - 2.4.1. Tolerancia a dosis variables.
 - 2.4.2. Efectos sobre constantes biológicas.
 - 2.4.3. Efectos adversos.
3. Fase III: Perfil Terapéutico y de Seguridad con la Forma Farmacéutica Definitiva.
 - 3.1. Estudios comparativos.
 - 3.2. Indicación(es) primaria(s).
 - 3.3. Contraindicaciones.
 - 3.4. Efectos adversos.
 - 3.5. Interacciones (cuando se conozcan).
 - 3.6. Incompatibilidades (cuando se conozcan).
 - 3.7. Antídotos (cuando se conozcan).
 - 3.8. Precauciones.

Finalmente para la parte biofarmacéutica se deberán presentar:

1. Estudios de Biodisponibilidad.
2. Estudios de bioequivalencia.

CASO GENERAL.

A continuación se expondrá de manera general un caso del desarrollo de un nuevo producto cuyo objetivo es mostrar parte de la documentación antes mencionada con el fin de hacer un seguimiento a través de los procedimientos y protocolos de este, tomando en cuenta la consideración de que nuevo no

necesariamente es desde una nueva molécula y haciendo mayor descripción de los procedimientos de transferencia de tecnología y de escalamiento por considerarse como pasos clave para llevar un producto del laboratorio a la planta de producción, es decir, para implantarlo a nivel industrial. No por esto, la actividades de investigación y desarrollo se consideran menos importantes, sin embargo no se hace tanto hincapié en ellas debido a que estas pueden llevarse a cabo en otros laboratorios.

Dentro de los Laboratorios "y" se ha decidido elaborar un nuevo producto que se denominará tabletas "Min". El principio activo que se utilizará es conocido en el mercado pero para estos laboratorios es "nuevo" debido a que la patente la tenía otro laboratorio.

Por su parte los departamentos de Costos y Mercadotecnia han analizado esta nueva idea. Se cuenta con el presupuesto necesario y se considera que será una buena inversión. Por otro lado se cuenta con un posible mercado con buenas expectativas pues se trata de un producto bien aceptado.

Así el departamento de Desarrollo o Asistencia Técnica empieza su ardua labor. En primer lugar seleccionaron la forma farmacéutica que debido a las características del principio activo fue la de tableta. En base a esto iniciaron los estudios de preformulación para lo cual se hizo la correspondiente matriz de diseño, pruebas de ciclado y estudios de estabilidad.

Una vez desechadas el mayor número de formulaciones y establecidas las formulaciones más probables se sometieron a las pruebas de estabilidad. Estas fueron almacenadas de acuerdo con lo siguiente:

T (°C)	Tiempo											
	0	1	2	3	4	6	12	18	24	36	48	60
4°							X		X			
25°		X		X		X	X	X	X	X	X	X
37°		X	X	X	X	X			X			
50°		X	X	X	X							

La X indica que una muestra es tomada en ese momento y se le hacen los análisis correspondientes.

Las muestras también fueron almacenadas con altas humedades (> 65%). Por medio de los estudios realizados se fueron descartando todavía más formulaciones que resultaron inapropiadas. Por otra parte se realizaron las pruebas de ciclado.

Así por medio de estos estudios fue posible establecer la formulación que cumpliera mejor con los requisitos esperados y que además presentara mejores características en cuanto a estabilidad.

Una vez concluidos estos estudios se elaboró el expediente de la fórmula. En este punto en que ya se tiene una formulación definitiva es necesario volcar la información en planillas que contengan todos los datos necesarios y las conclusiones correspondientes al estudio de estabilidad del producto y a la predicción de su período útil. A continuación se muestra un ejemplo de las planillas correspondientes a la fórmula y a los datos de estabilidad.

LABORATORIO "Y" S.A. DE C.V.			
FORMULA MAESTRA.			
I DESCRIPCIÓN.			
Producto	"Mm" 250mg tabletas	No. de Prescripcion	
Objetivo	Establecimiento de la fórmula definitiva		
Fecha de emisión:			
Fecha de aprobación			
II. FORMULA.			
Cantidad/ unidad	U	No.	Materiales
250.00	mg	1	Naproxeno
5.30	mg	2	Polivinilpirrolidona
10.60	mg	3	Croscarmelosa sodica
0.60	mg	4	Estearato de magnesio
73.00	mg	5	Agua desmineralizada
266.50	mg	Total	
Observaciones:			

Emitió:	Revisó	Desarrollo	Aseguramiento de Calidad
Fecha:	Fecha:	Fecha:	Fecha:

Una vez terminados los estudios de preformulación y formulación se elaboró un procedimiento de transferencia de tecnología que permitiera realizar de manera confiable la fabricación de lotes piloto a nivel producción.

**LABORATORIO "Y" S.A. DE C.V.
PROCEDIMIENTO DE TRANSFERENCIA
DE TECNOLOGÍA.**

I. Objetivo.

Establecer un Procedimiento de Desarrollo de Transferencia de Tecnología para productos nuevos y productos que han requerido alguna modificación.

II. Alcance.

Este procedimiento está dirigido a todo el personal involucrado en la fabricación de lotes de Transferencia (Químicos de Desarrollo, Jefes de Area y Operadores del Área de Fabricación).

III. Seguridad

Se establecen en el procedimiento de fabricación indicado, emitido por el Departamento de Producción o por el de Asistencia Técnica.

IV. PROCEDIMIENTO.

1.0 Transferencia de Casa Matriz u otra subsidiaria.

1.1 Revisión de Prescripciones originales de Laboratorios "Y" S.A de C.V.

1.2 Es obligación de Departamento de Asistencia Técnica conservar una copia autorizada de la Prescripción de Fabricación, así como de la Prescripción de Análisis originales como anexo a la elaboración del protocolo de transferencia para cada producto en específico, ya que éste sirve de apoyo para cualquier aclaración que pudiera presentarse durante la transferencia del producto.

1.1.2 Debe verificarse que se cuente con las materia primas indicadas en la composición del producto (Fórmula) bajo la prescripción de Fabricación indicada.

En caso contrario solicitar al Departamento de compras o bien a través de Planeación quién se encarga de emitir la requisición de compra de la o las materias primas faltantes, bajo las especificaciones del proveedor indicadas en la Prescripción de Fabricación.

1.1.3 Verificar que se cuente con los reactivos, estándares y todos aquellos materiales indicados en la Prescripción de análisis. En caso contrario solicitar al Departamento de Compras lo necesario para poder realizar correctamente el análisis del producto.

1.1.4 Cuando no se cuente con alguna Prescripción de Análisis de materia prima de excipientes, solicitar ésta a Casa Matriz a través del Departamento de Documentación

1.1.5 Es necesario establecer las diferencias en la formulación con la cuál se está trabajando en producción con respecto a la formulación que va a ser estandarizada, si así se requiere, o bien evaluar objetivamente la fórmula. Las diferencias en la formulación deben encontrarse anexas al protocolo de cada producto.

1.2 Emisión del Protocolo de Transferencia.

1.2.1 Emitir el protocolo de transferencia específico para el producto en cuestión, el cual debe contener en forma clara todas y cada una de las actividades a ser realizadas durante la transferencia.

1.3 Revisión y emisión del Procedimiento de Fabricación indicado en la Prescripción de Fabricación.

1.3.1 Es necesario revisar cuidadosamente todos los pasos indicados en el Procedimiento de Fabricación indicado para la estandarización.

1.3.2 Para mayor facilidad de la interpretación del procedimiento, puede efectuarse y anexarse a éste protocolo, un diagrama de flujo del proceso.

1.4 Emisión del Procedimiento.

1.4.1 Para la fabricación de lotes de prueba, Asistencia Técnica emitirá un Procedimiento de Fabricación en el que se especifique el número de lote, tamaño de lote, cantidades de materias primas correspondientes al tamaño de lote indicado y que esté de acuerdo al PNO para la emisión de Procedimientos de Fabricación.

1.4.2 Para lotes con fines de ser comercializados, se debe contar con el procedimiento emitido por el jefe del área correspondiente y Asistencia Técnica y autorizado por la Gerencia de Manufactura y de Control de Calidad.

1.5 Solicitud de Emisión de la Orden de Surtido de Materias Primas.

1.5.1 A petición del Departamento de Asistencia Técnica y/o Producción, Planeación emite la Orden de Surtido de Materias Primas asignándoles un número de lote (piloto o comercial), basado en el PNO de Asignación de Número de Lote.

2.0 Transferencia para productos cuyo origen es diferente a Laboratorios "Y" S.A. de C.V.

2.1 Revisión de la información obtenida de productos adquiridos por otra vía diferente a Laboratorios "Y" S.A. de C.V.

2.1.1. Es obligación del Departamento de Asistencia Técnica conservar una copia de la información Química y Farmacéutica.

2.1.2. Debe verificarse que se cuente con las materias primas indicadas en la Fórmula del producto. En caso contrario solicitar al Departamento de Compras o bien a través de Planeación quién se encarga de emitir la requisición de compra de la o las materias primas faltantes, bajo las especificaciones del proveedor indicadas.

2.1.3. Verificar que se cuente con los reactivos, estándares y todo aquel material indicado en la prescripción de análisis. En caso contrario, solicitar al departamento de Compras lo necesario para poder realizar correctamente el análisis del producto.

2.1.4. Cuando no se cuente con alguna prescripción de Análisis de principios activos y/o excipientes, solicitar esta a Casa Matriz o bien elaborarla conforme al PNO correspondiente.

2.2 Emisión del protocolo de transferencia.

Proceder como se indica en 1.2

2.3 Revisión de Emisión del Procedimiento de Fabricación.

Proceder como se indica en 1.3 y 1.4

2.4 Solicitud de Emisión de la Orden de Surtido de Materias Primas.

Proceder como se indica en 1.5.

3.0 Surtido de Materias Primas.

3.1 Una vez emitida la orden de surtido o las órdenes de surtido se anexa a esta, el correspondiente procedimiento de Fabricación.

3.2 Teniendo completo el sobre de la Orden de Fabricación, se entrega al Almacén de Materias Primas para que sea surtida dicha orden.

3.3 El Almacén de Materias Primas entregará al personal de Asistencia Técnica o bien al de Producción la Orden de Materias Primas surtida.

4.0 Fabricación de lotes.

4.1 Cada producto debe fabricarse como se indica en el procedimiento de fabricación anexo a cada protocolo de transferencia.

4.2 Todas las observaciones o modificaciones hechas durante la fabricación del producto deben anotarse en una hoja anexa al procedimiento de fabricación la cual debe contener el nombre del producto, número de lote, tamaño de lote y la firma de la persona que realizó la observación y de quien verificó dicha observación, de tal forma que sirva de base o de antecedente para la fabricación de los lotes posteriores. Cualquier modificación o variación en el proceso deberá informarse al personal de Asistencia Técnica responsable del proyecto y Jefe del área correspondiente.

4.3 Durante la fabricación de lotes, es importante que siempre se encuentre presente el personal de Asistencia Técnica responsable del proyecto supervisando los procesos.

4.4 Todos los controles efectuados durante la fabricación del producto deben anotarse o bien anexarse al sobre de la Orden de Fabricación.

5.0 Análisis Físicoquímico.

5.1 El análisis del producto está a cargo del departamento de Asistencia Técnica y debe efectuarse como lo indica el PNO de Transferencia de Métodos Analíticos.

5.2 Como cualquier otro producto los resultados deben ser reportados a través de un certificado analítico, el cual debe ir dentro de su expediente o sobre la Orden de Fabricación.

6.0 Acondicionamiento.

6.1 El acondicionamiento del producto se lleva a cabo como lo indique Casa Matriz. Mercadotecnia o bien puede evaluarse otro material.

7.0 Escalamiento

7.1 Una vez que se ha evaluado el comportamiento del producto a través de la fabricación de pequeños lotes de prueba y habiendo controlado las variables del proceso, se procede a la fabricación de los lotes de escalamiento de acuerdo con lo siguiente:

LABORATORIO "Y" S.A. DE C.V. PROCEDIMIENTO DE ESCALAMIENTO.

El procedimiento de un Escalamiento dentro de la industria se aproxima al siguiente:

1.0 Elaboración de Procedimientos de Fabricación de Escalamiento.

1.1 Emitir el procedimiento de Fabricación de Escalamiento en donde se indique lo siguiente:

1. Descripción del Producto: incluir el Nombre del producto, Objetivo, Antecedentes, Número de Prescripción de Fabricación, Número de Lote, Tamaño de lote y Fecha de Fabricación.

2. Fórmula: Indicar la cantidad por Unidad y por lote, materiales, número de lote de cada material a ser utilizado, firma de la persona que pesó y de quien verificó las pesadas.

3. Equipo: Describir el equipo de fabricación, de seguridad y de control durante el proceso.

4. Procedimiento de Fabricación y diagrama de flujo del mismo.

5. Metodología para granulados y tabletas (sólo para sólidos).

6. Observaciones durante el proceso.

1.2 Proporcionar una copia del procedimiento de fabricación a Manufactura y al jefe del área correspondiente los cuales deberán dar el visto bueno.

2.0 *Se le solicitará a Planeación la emisión de una orden de surtido a la cual se le asigna un número de lote.*

3.0 *El Almacén de materias primas debe entregar la Orden surtida al jefe del área correspondiente del producto que va a ser escalado.*

4.0 *Se anexará a la orden de surtido el procedimiento de escalamiento del producto a ser fabricado, el cual debe contar con las firmas y fecha del personal de Asistencia Técnica, Manufactura y Garantía de Calidad.*

5.0 *Se deben fabricar como mínimo tres lotes de escalamiento.*

5.1 Fabricación del primer lote de escalamiento.

El primer lote de escalamiento se fabrica como lo indica el proceso de fabricación. Cualquier modificación hecha durante la fabricación del producto, debe ser autorizada por el jefe del área correspondiente, por el supervisor y jefe de asistencia técnica y por los gerentes de Manufactura y Garantía de Calidad, anotando ésta en la hoja de observaciones del procedimiento.

5.2 Fabricación de lotes subsecuentes.

En la fabricación del segundo y tercer lote de escalamiento, deben considerarse las observaciones realizadas en la fabricación del primer o segundo lote según corresponda, éstas deben estar indicadas en el Procedimiento de Fabricación, de tal forma que en el Procedimiento de Fabricación de Escalamiento del Tercer lote, queden establecidas todas o la mayoría de las condiciones de Fabricación del producto, el cual es la base para la emisión del procedimiento de manufactura.

Si durante la fabricación del tercer lote de escalamiento no han quedado establecidas todas las condiciones de fabricación inherentes a parámetros físicos y de proceso, debe evaluarse el motivo de esto, considerándose efectuar modificaciones en la formulación si así lo requiere.

6.0 Muestreo de lotes.

El muestreo de lotes de escalamiento se realiza como lo indica el PNO de Muestreo de Producto Semiterminado.

Pueden efectuarse muestreos adicionales a los rutinarios como parte de un análisis de riesgo, a solicitud y bajo la supervisión del personal de Asistencia Técnica.

7.0 Análisis de lotes de Escalamiento.

El análisis de lotes de escalamiento queda a cargo de Control Químico, Microbiológico y Aseguramiento de Calidad.

Las pruebas adicionales deben ser efectuadas por desarrollo o asistencia técnica, anotando los resultados dentro del procedimiento de escalamiento.

8.0 Elaborar un reporte definitivo del escalamiento de lotes entregando éste a la Gerencia de Manufactura y de Garantía de Calidad.

**LABORATORIO "Y" S.A. DE C.V.
PROCEDIMIENTO DE ESCALAMIENTO.**

I. DESCRIPCIÓN.								
Producto: "Mm" 250mg tabletas				No de Prescripción				
Objetivo: Escalamiento del primer lote piloto				Número de lote Tamaño de lote: 500, 000 tabletas				
Antecedentes:				Fecha de fabricación.				
II. FORMULA.								
Cantidad/ unidad	U	No.	Materiales	Cantidad/ Lote	U	Lote	Peso	Vo Bo
250.00	mg	1	Naproxeno	125.000	kg			
5.30	mg	2	Polivinilpirrolidona	2.650	kg			
10.60	mg	3	Croscarmelosa sódica	5.300	kg			
0.60	mg	4	Estearato de magnesio	0.300	kg			

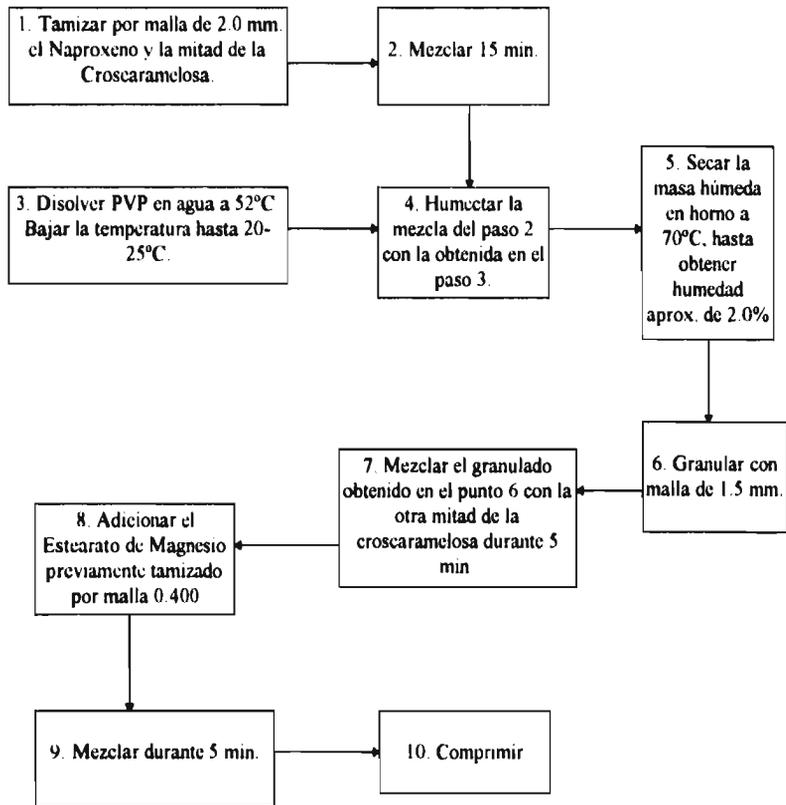
73.00	mg	5	Agua desmineralizada	36 500	kg.			
266.50	mg		Total	133 250	kg			
Observaciones:								

Emitió	Revisó		Producción		Aseguramiento de calidad			
Fecha:	Fecha:		Fecha:		Fecha:			
III. EQUIPO								
A) EQUIPO FABRICACIÓN.								
1	Mezclador marca: modelo:							
2	Horno de lecho fluido, marca: modelo:							
3	Granulador oscilante, marca: modelo:							
4	Mezclador cilíndrico, marca: modelo:							
5	Recipiente de acero inoxidable de 20lt. de capacidad provisto con sistema de agitación							
6	Sistema de calentamiento con vapor (baño maria)							
7	Tableteadora rotativa							
8	Punzones de 9.00 mm. de diámetro semicóncavos							
EQUIPO DE SEGURIDAD								
1	Uniforme							
2	Cofia							
3	Cubrebocas							
4	Mascarillas protectoras de polvos							
5	Guantes de látex							

PRECAUCIONES	
1	Usar mascarillas protectoras de polvos durante el manejo de la sustancia activa
2	Verificar que los pesos de las materias primas indicados en la orden de fabricación estén correctos.
3	Anexar las etiquetas de surtido de materias primas a este procedimiento
4	Todos los equipos empleados en la fabricación, deberán ser de acero inoxidable y estar perfectamente limpios y secos.
5	Se deberá seguir estrictamente el orden de adición descrito en este procedimiento.
6	Utilizar cubrebocas y guantes de látex durante todo el proceso.
B) EQUIPO DE CONTROL DURANTE EL PROCESO	
1	Termobalanza con impresora modelo
2	Durómetro digital marca modelo
3	Desintegrador marca modelo
4	Fragilizador marca modelo
5	Termómetro de -15 a 200°C
6	Vernier digital marca modelo
EQUIPO DE SEGURIDAD	
1	Lentes de seguridad
PRECAUCIONES	
1	Verificar que los equipos de medición se encuentren calibrados
2	Verificar la limpieza de los equipos de análisis.
3	Anotar los resultados en la hoja anexa de este procedimiento.
4	Anotarse en las bitácoras de uso los equipos utilizados.

IV. PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN.

DIAGRAMA DE FLUJO



IV PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN.				
PASO	PROCEDIMIENTO	CONDICIONES	REALIZO /FECHA	Vo Bo
1	Verificar que todos los instrumentos estén calibrados	Verificación _____		
2	Verificar el peso de todos los ingredientes antes de iniciar	Verificación _____		
3	Verificar la limpieza y condición de las instalaciones y servicios	Verificación _____		
4	En un recipiente de acero inoxidable de 60 lts provisto con un agitador de propelas adicionar Agua desmineralizada 15. 500 kg. calentar en un baño maria hasta 52°C Adicionar lentamente con agitacion constante PVP 0. 723 kg. Agitar hasta completa disolución. Verificar la ausencia de grumos y claridad de la solución Enfriar la solución hasta una temperatura de 20-25°C	Cantidad de agua: Temperatura del agua _____ °C Tiempo de disolución: Hora de inicio: Hora de finalizacion: Temperatura final: _____ °C		
5	Depositar en el mezclador el siguiente material: Naproxeno 35.500 kg Nota: Si las materias primas presentan grumos, tmaizarlas a través de una malla inoxidable de 2.0 mm de abertura Mezclar durante 15 minutos.	Equipo utilizado: Velocidad: Hora de inicio: Hora finalización:		
6	Granular la mezcla del paso No.5 con la solución del paso No 4. mezclar durante 2 minutos Lavar el recipiente que contenia las solución de PVP con agua desmineralizada y adicionarla al granulado Continuar mezclando hasta lograr un granulado homogéneo. Si se requiere, humectar más el granulado adicionando agua desmineralizada en porciones de 1 lt.	Velocidad de mezclado: Tiempo total de granulación: _____ min Volumen adicional de agua:		

7	Secar la carga del granulado húmedo obtenido en el paso No.6 utilizando un horno de lecho fluidizado bajo las siguientes condiciones: Temperatura de aire: 70°C Humedad final: 2.0%	Nivel de carga: _____ Temperatura de entrada de aire: ____ °C. Tiempo de secado: _____ Humedad: %		
8	Pasar lentamente el granulado seco del paso No.7 a través de un molino oscilante provisto por una malla 1.5 mm. Recibir el granulado en un recipiente del mezclador	Malla número: _____ Velocidad: ____ rpm Peso del granulado: Inicial: _____ Final: _____		
9	Adicionar al mezclador del paso No.8 Croscarmelosa sódica 1.378kg. Mezclar durante 5 minutos	Tiempo de mezclado: Hora de inicio: ____ Hora finalización: _____ Velocidad: rpm		
10.	Pasar manualmente a través de una malla de acero inoxidable 0.400 mm. de abertura: Estearato de magnesio 0.080 kg	Malla número: Peso del estearato: Inicial: _____ Final: _____		
11	Adicionar el material del paso No.10 al granulado del paso No.9 y mezclar durante 5 minutos. Tomar muestras de 25g c/u, conforme al patrón de muestreo y efectuar las determinaciones de la sección V.	Tiempo de mezclado: Hora de inicio: _____ Hor finalización: _____ Velocidad: rpm		
12	Pesar la mezcla final para determinar el rendimiento y enviarlo a la sección de comprimidos	Peso del granulado: Inicial: _____ kg Final: _____ kg Rendimiento: %		
13	Comprimir el granulado del paso No. 12 en la tableteadora bajo las siguientes especificaciones: Punzones: cóncavos estándar, lisos de ambas caras.	Velocidad promedio: _____ Fuerza de compresión:		

	<p>Peso promedio: 266.5 mg +/- 5%</p> <p>Dureza: 7.0 a 14.0 Kp</p> <p>Durante la compresión tomar muestras de las tabletas a intervalos regulares y efectuar las siguientes determinaciones: Variación de peso, dureza, friabilidad y desintegración</p> <p>Anexar gráfica de control en proceso.</p> <p>Continuar comprimiendo hasta el final.</p> <p>Tomar una muestra y enviarla al laboratorio para su evaluación fisicoquímica</p>	<p>Hora de inicio: _____</p> <p>Hora finalización: _____</p>		
14	Determinar el rendimiento final del producto	<p>Cantidad teórica:</p> <p>Peso promedio:</p> <p>Cantidad real:</p> <p>Rendimiento:</p>		
15	Una vez aprobado el producto, enviar las tabletas al Departamento de Acondicionamiento y efectuar el acondicionamiento en Blister pack.			

V. METODOLOGÍA PARA GRANULADOS.

PRUEBA	PASO	MÉTODO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Humedad	7	Termobalanza	1.0-2.5%	
Densidad aparente	11	Equipo Erweka probeta de vidrio 250ml.	Reportar resultado (sólo para información)	
Densidad compactada	11	Equipo Erweka con probeta de vidrio de 250 ml	Reportar resultado (sólo para información)	
Velocidad de flujo	11	Embudo de vidrio 25g de muestra.	Reportar resultado (sólo para información)	
Ángulo de reposo	11	Embudo de vidrio 25 g de muestra	Reportar resultado (sólo para información)	
Porcentaje de compresibilidad	11	Calcularlo a partir de las densidad aparente y compactada	Reportar resultado (sólo para información)	
Distribución de tamaño de partícula	11	Juego de tamices del equipo Erweka.	Reportar resultado (sólo para información)	
Analizó:			Revisó:	
Fecha:			Fecha:	

LABORATORIO "Y" S.A. DE C.V.					
PROCEDIMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.					
I. DESCRIPCIÓN.					
Producto	"Mm" 250mg tabletas		No de Prescripción		
Objetivo:	Acondicionamiento del primer lote piloto		Número de lote.		
Granel.	99 750		Tamaño de lote.	500, 000 tabletas	
Rendimiento minimo			Unidades muestra.	28	
Rendimiento maximo			Fecha de fabricación		
II. MATERIAL					
A. INSUMO					
Material	Cantidad	Adicional	Vale No.	Costo unitario	Costo total
Cajas para granel.					
Cajas para producto					
Blister Pack					
B. MATERIAL DESECHADO					
	Cantidad		Costo unitario	Costo total	
Cajas para granel					
Cajas para producto					
Blister Pack					
C. MATERIAL DEVUELTO A ALMACEN					
	Cantidad	Vale No.	Costo Unitario	Costo total	
Cajas para granel					
Cajas para producto					
Blister Pack					

D PRODUCTO TERMINADO					
	Cantidad	Fecha	Vale	Recibió	Entrego
Cajas para granel					
Cajas para producto					
Blister Pack					
Material despachado por:	Fecha:		Unidades obtenidas:		
Material recibido por:	Muestras tomadas:		Rendimiento:		
	Operador		Supervisó		
Marcado de cajas					
Marcado de blisters					
Llenado					
Revisado de cajas					
Revisado de blisters					
Limpieza					
Meter en cajas					
Colocar el producto terminado en cajas					
Conteo de unidades					
Muestras de control					
Sellado					
Preparar equipo					
Observaciones:					
Control de datos			Emitió:		
Fecha			Revisó:		
Control de Calidad.			Producción:		

CAPITULO VI.

VISION

ESQUEMATIZADA

DEL DESARROLLO.

Como se ha visto con anterioridad el desarrollo de un medicamento, desde que surge la idea hasta que se lanza al mercado, es un proceso complejo que requiere llevarse a cabo de una manera ordenada de tal forma que se disminuyan o eliminen al máximo errores que provoquen pérdidas ya sea económicas o de tiempo. Es por esto que hay que tener una clara idea de los pasos que implica este desarrollo, ya sean generales o específicos.

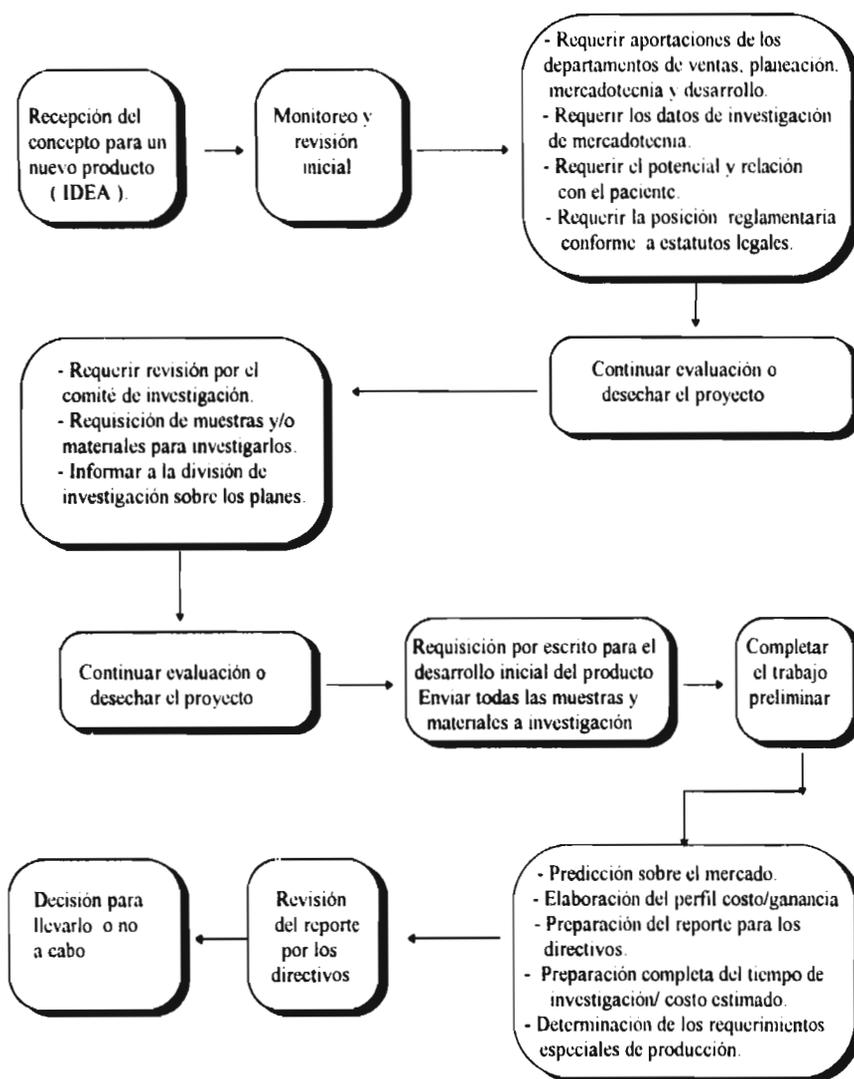
De una forma general podemos visualizar este proceso estableciendo la "columna vertebral" de la siguiente manera:



Cada uno de estos pasos está constituido a su vez por diversas y, en algunos casos, numerosas actividades y pasos que en ocasiones pueden realizarse de manera simultánea.

ESTUDIOS DE FACTIBILIDAD.

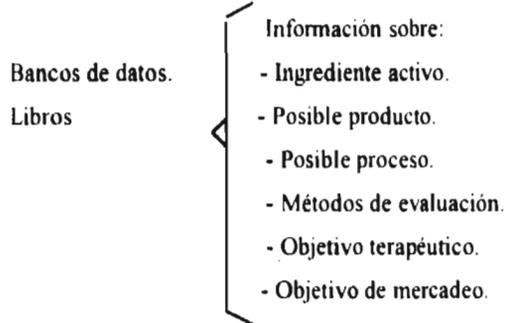
Al surgir la idea de elaborar un nuevo producto, se realizan en primera instancia los estudios de factibilidad sobre el proyecto, pudiendo representarse las principales actividades de acuerdo con el siguiente diagrama:



ESTUDIOS BIBLIOGRAFICOS Y/O DE CARACTERIZACIÓN.

Una vez que el proyecto ha sido aprobado en base a los estudios de factibilidad es necesario definir el producto para lo cual se comienza con esta segunda etapa, la cual difiere en alguna actividades, dependiendo si se trata de un fármaco conocido o de un nuevo fármaco.

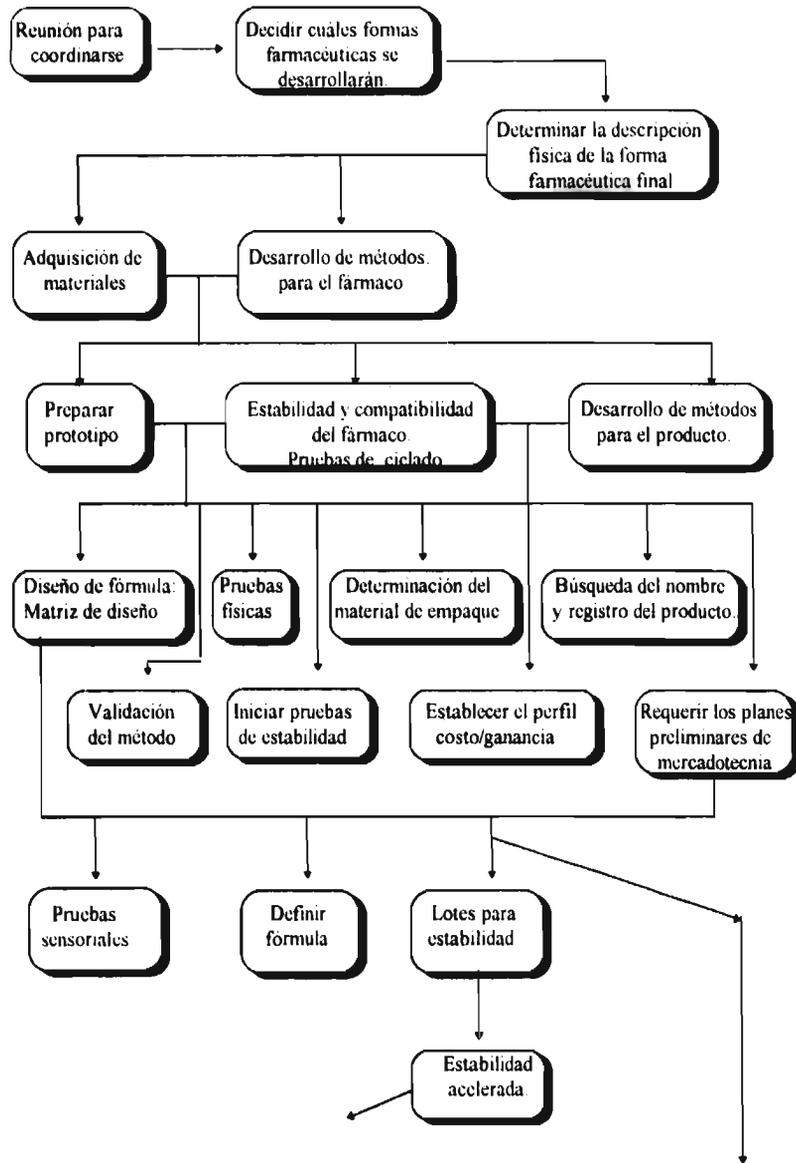
- Investigación Bibliográfica:

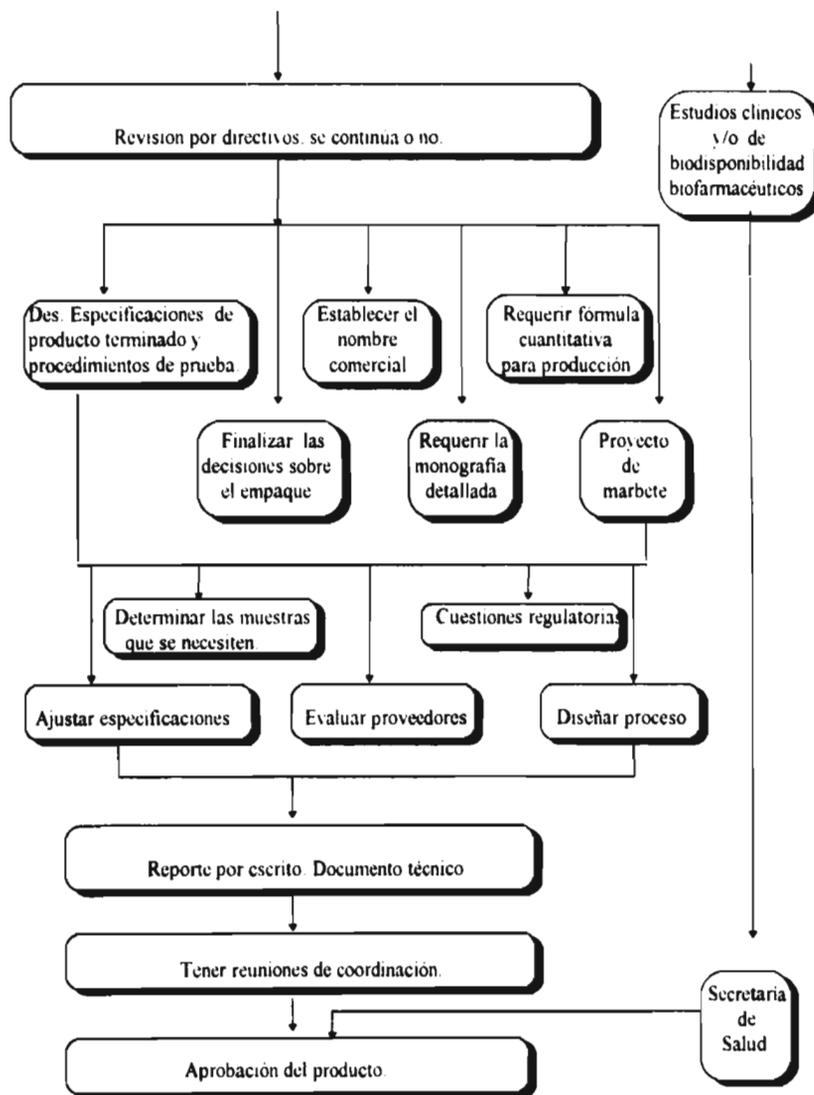


En el caso de un fármaco conocido se utilizaran además todos los documentos oficiales y del fabricante, mientras que en el caso de un fármaco nuevo será necesario llevar a cabo la caracterización con ayuda de las áreas química, física, biológica, médica, etc. Una vez que se ha recopilado toda la información posible sobre el proyecto se continúa con una reunión para coordinarse y tomar decisiones más específicas sobre el producto, es así como se comienzan los

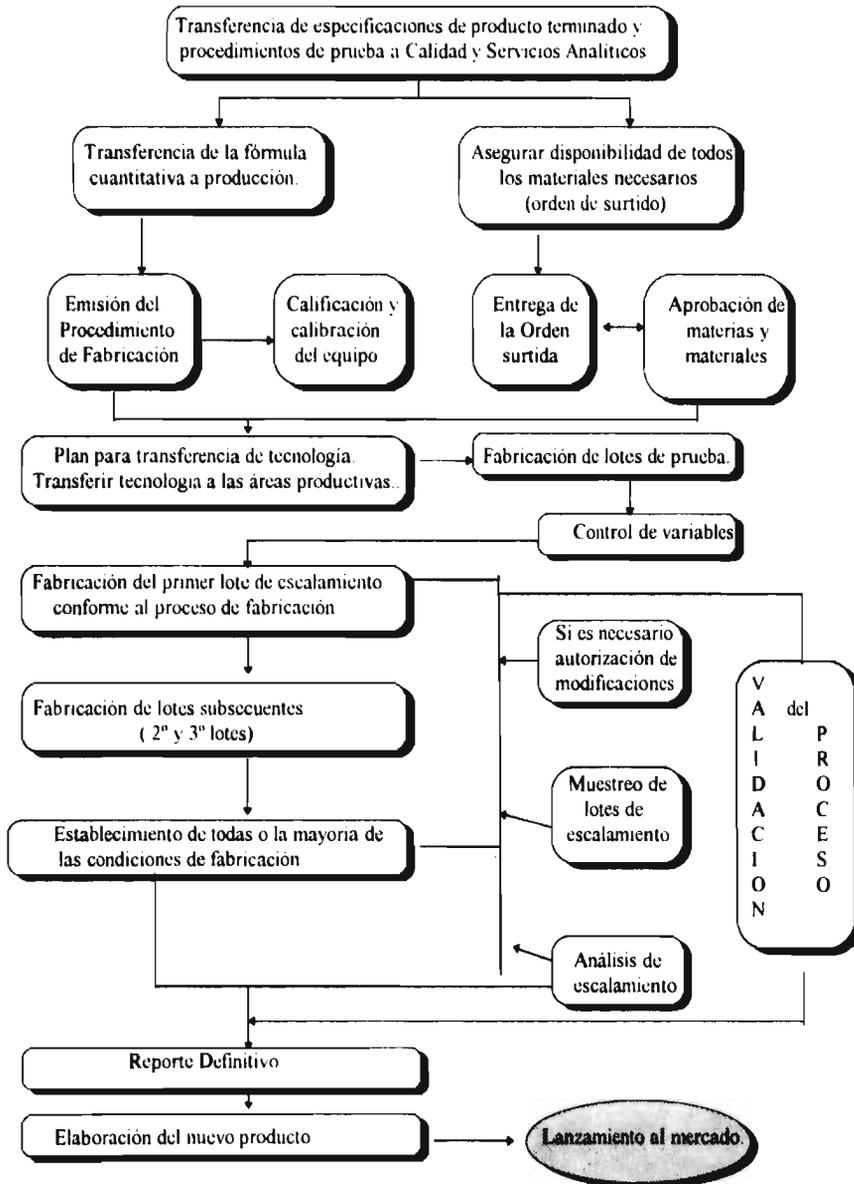
ESTUDIOS DE PREFORMULACION Y FORMULACIÓN.

Esta etapa abarca numerosas actividades como puede verse en el siguiente esquema, muchas de las cuáles pueden llevarse a cabo al mismo tiempo:

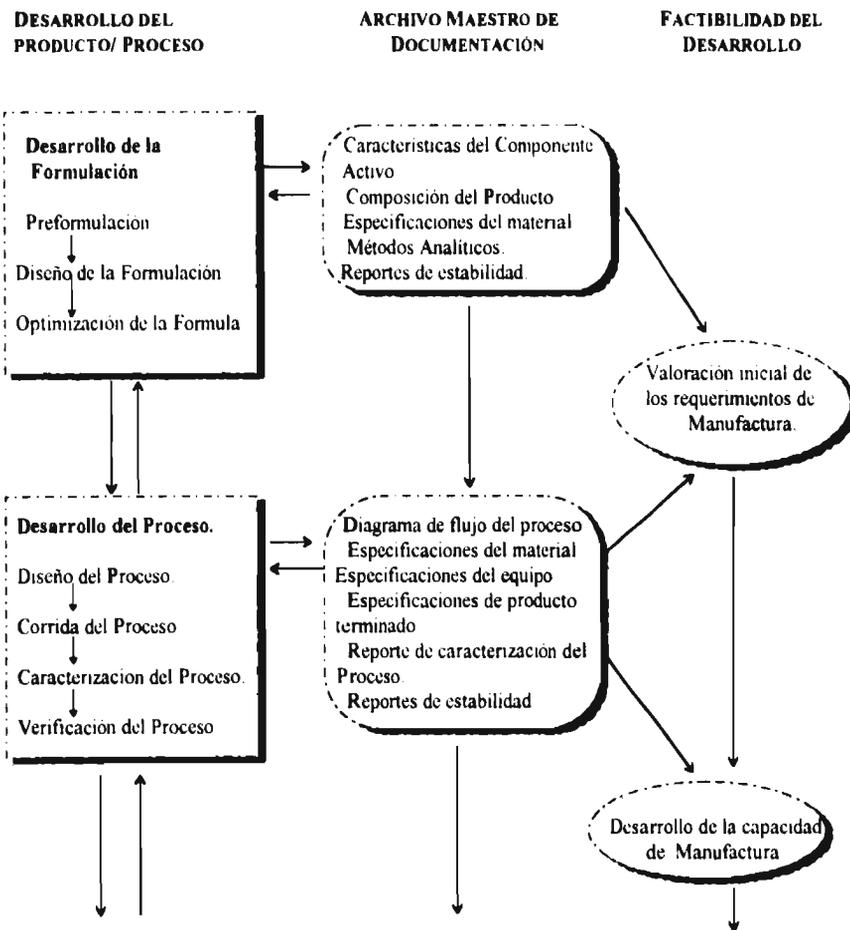


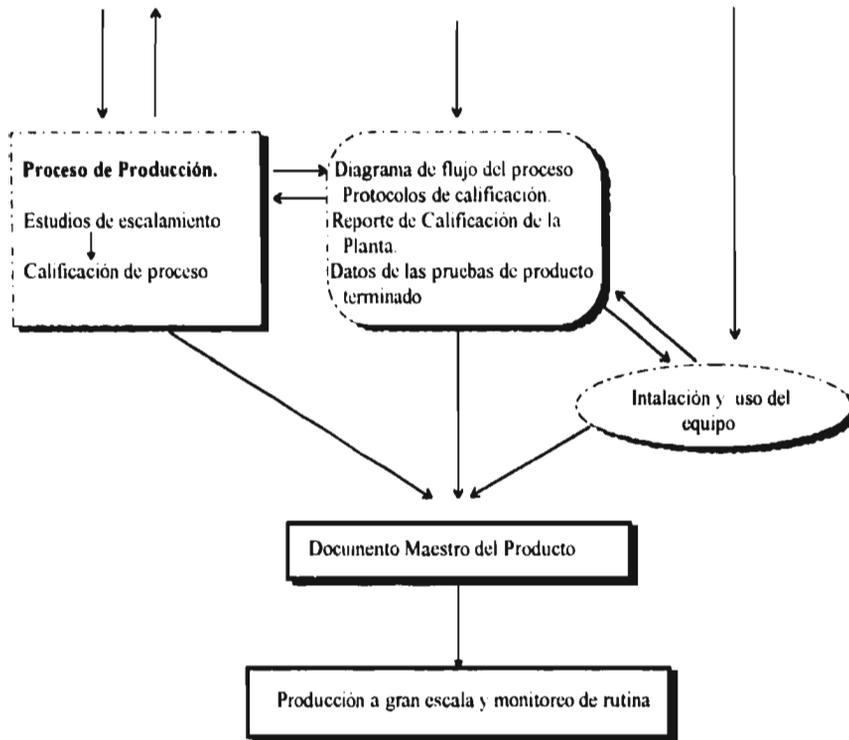


ESCALAMIENTO INDUSTRIAL

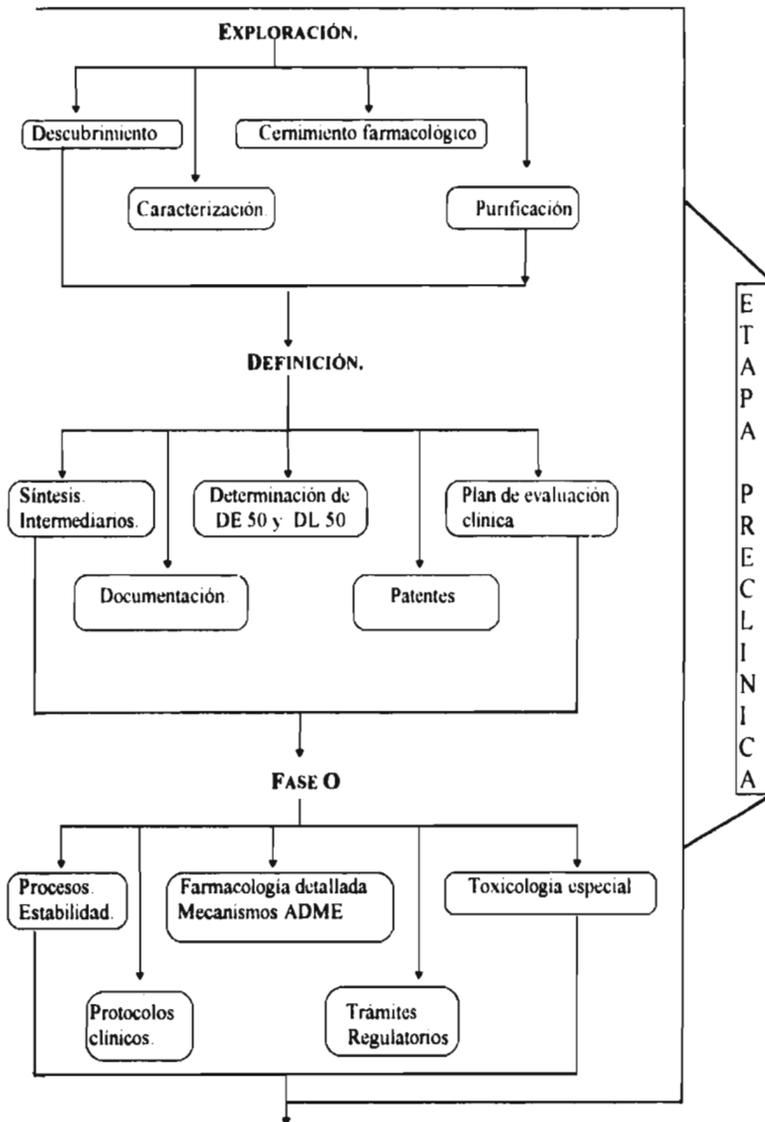


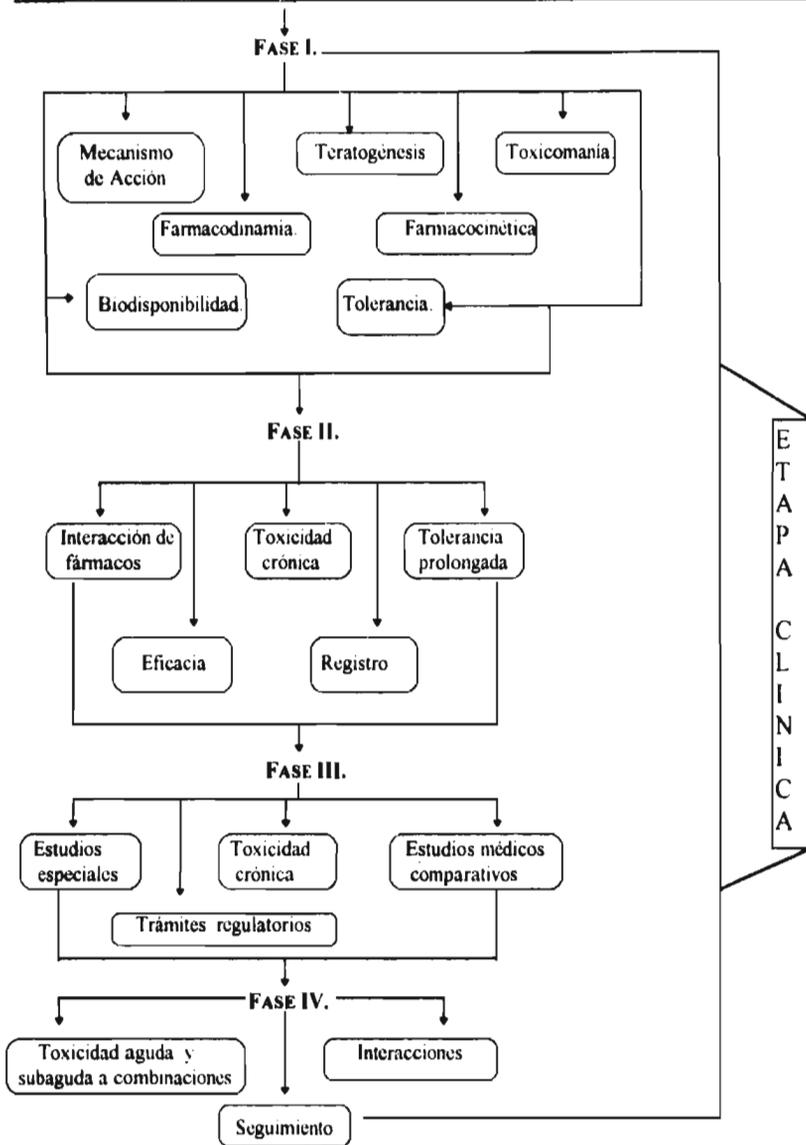
Considerando la obtención de documentos así como la validación que a través de ellos se puede hacer, una parte indispensable del desarrollo de un nuevo producto, a continuación se esquematiza de manera simplificada los documentos obtenidos de las diferentes etapas del desarrollo del producto que desembocan en el Documento Maestro del Producto y que son necesarios para realizar una validación prospectiva del mismo:





Todo lo anterior se efectúa en el caso de un nuevo producto. sin embargo, si además se trata de un nuevo fármaco será necesario hacer estudios más amplios correspondientes a las fases preclínicas y clínicas, las cuales se muestran en el siguiente diagrama:

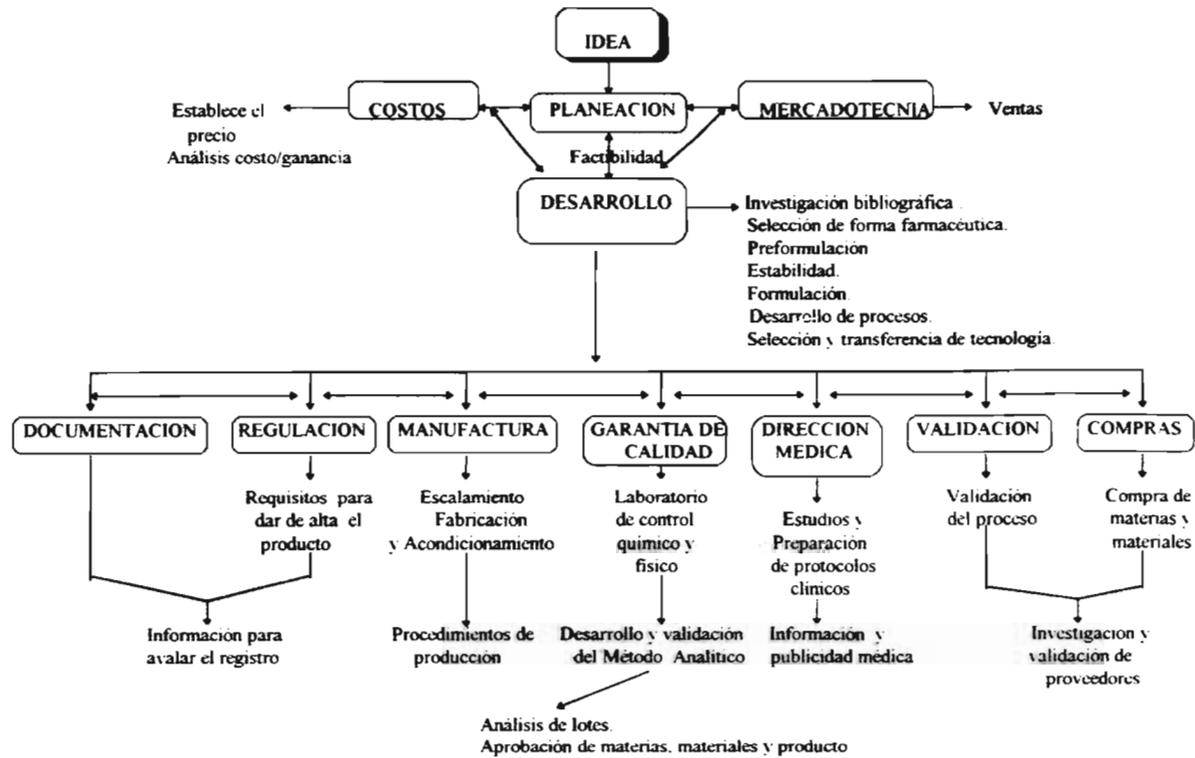




Finalmente se propone un diagrama que nos muestra los diferentes departamentos que intervienen en el desarrollo de un nuevo producto así como sus actividades de manera muy general.

En él se propone por medio de la flechas de doble sentido una correspondencia entre los diferentes departamentos lo cual indica que entre ellos debe existir una amplia colaboración ya que en muchas actividades se ven involucrados varios departamentos y tienen que actuar, por lo tanto, de manera conjunta.

En este último diagrama la visión que se propone es que todos los departamentos deben actuar como un equipo en el que la comunicación sea la base fundamental.



CONCLUSIONES.

Los objetivos planteados inicialmente se cumplieron de manera satisfactoria.

Por medio del presente trabajo fue posible establecer la gran importancia que tiene el que una industria sea capaz de elaborar productos que se encuentren a un nivel competitivo, para lo cual, en diversas ocasiones es necesario desarrollar nuevos productos que proporcionen al cliente una mayor conveniencia en diferentes aspectos.

En el caso de un producto farmacéutico es necesario considerar diversos factores antes de emprender un proyecto de este tipo para asegurar un producto que sea aceptado no sólo por el cliente directo, como son médicos o pacientes, sino también por las instituciones regulatorias.

El desarrollo de un medicamento representa una amplia labor dentro de la Industria Farmacéutica ya que este implica numerosas actividades que deben estar coordinadas para obtener los mejores resultados posibles. Por esto mismo se estableció que el desarrollo es una actividad que debe realizarse por medio de una amplia comunicación, coordinación y colaboración entre los diferentes departamentos.

La realización de un proyecto para elaborar un nuevo medicamento implica numerosos pasos, estos pueden ser visualizados de diversas maneras, así el desarrollo de un nuevo medicamento pudo visualizarse como un proceso y como un trabajo en equipo, permitiendo esquematizar el desarrollo desde ambos punto de vista, incluyendo además el concepto de que un proceso de este tipo es una fuente de numerosos documentos, los cuales son indispensables y respaldan todo el trabajo realizado: esto a su vez permitió establecer un diagrama más desde otro punto de vista.

La elaboración de un nuevo producto no representa un esquema lineal sino un conjunto de actividades, muchas de las cuales pueden realizarse simultáneamente. Es un proceso flexible aunque también presenta pasos que necesariamente deben llevar un orden pues la realización de uno desemboca directamente en otro.

El tener una clara idea de lo que representa un proyecto de este tipo puede facilitar la ejecución del mismo lo que se traduce en un ahorro de tiempo, dinero y esfuerzo, y garantiza la obtención de un producto satisfactorio.

BIBLIOGRAFIA.

- Banker, Gilbert; Rhodes, Christopher. Modern Pharmaceutics. Ed. Marcel Dekker Inc. New York, U.S.A. 1979.
- Berry, Ira; Nash, Robert. Pharmaceutical Process Validation. Marcel Dekker Inc. New York, USA, 1993.
- Buncher, Ralph; Jia-Yeong, Tsay. Statistics in the pharmaceutical industry. Marcel Dekker Inc. New York, USA, 1994.
- Burón, I.; García, R. Nuevos Productos alimentarios (diseño, desarrollo, lanzamiento y mantenimiento en el mercado). AMV Ediciones. Madrid, España, 1990.
- Cartensen, Jens T. Drug Stability. Principles & Practices. Marcel Dekker, Inc. New York USA, 1990.
- Connors, Kenneth; Kennon, Lloyd. Chemical Stability of Pharmaceuticals. Ed. John Wiley & sons.; U.S.A. 1979.
- Giral, José. Estrategia Tecnológica Integral, Ed. EDIPSA, México; 1986.
- Giral, José, Barnés Fco. Ingeniería de procesos. Manual para el diseño de procesos químicos apropiados para países en desarrollo. UNAM, México, D.F., 1977.

- Goldstein Auram; Aronow L. Principles of Drug Action. Hoeber Medical Division: New York Usa, 1989.

- Guía General de Validación. Asociación Farmacéutica Mexicana. Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación. México. D.F.

- Hammer, Charles. Drug Development. CRC Press. Boca Raton, Florida, U.S.A. 1990.

- Himmelblau T.F. Edgar. Optimization of chemical processes; Mc Graw-Hill: México D.F. 1988.

- Jeanin C.; Mangeot A. Ingeniería Farmacéutica. Ed. El Manula Moderno; Mexico D.F. 1982.

- Jolles, G.; Wooldridge, K.R.H. Drug Design: Fact or Fantasy. Academic Press. U.S.A. 1984.

- Juran, J.M.; Gryna, Frank. Quality Planning and Analysis (from product development trough use). Mc Graw-Hill Inc.. USA, 1993.

- Lachman, Leon; Lieberman, Herbert. The Theory and practice of Industrial Pharmacy. Ed. Lea & Febiger. Philadelphia USA, 1976.

-
- Lee, Chi-Jen. Development and evaluation of drug from laboratory through lincisure to market. CRC Press; Florida, USA 1993.

 - Loftus, Bernard; Nash, Robert. Pharmaceutical Process Validation. Marcel Dekker Inc. New York USA 1984.

 - Martin, Alfred. Physical Pharmacy. Ed. Lea & Febiger Inc., Philadelphia USA 1993.

 - Morse, Dean; Warner, Aaron. La innovación tecnológica y la sociedad. Unión tipográfica Editorial Hispanoamérica. México, 1967

 - Murray Bryce D. Desarrollo Industrial. Guía para acelerar el crecimiento económico. Mc. Graw-Hill Book Company; Madrid, España, 1961.

 - Pereña, Jaime. Dirección y Gestión de proyectos. Ediciones Díaz de Santos. Madrid, España, 1991.

 - Rácz, I. Drug Formulation. Ed. John Wilwy and Sons; New York USA, 1989.

 - Reuben, Bryan, Wittcoff, Harold. Pharmaceutical Chemicals in perspective. Wiley-Interscience publication. USA, 1989.

 - Roman, Fernando D. Innovación y Desarrollo Farmacéutico. Asociación Farmacéutica Mexicana; primera edición, México, D.F., 1990.

- Sbarbati de Nudelman, Norma Ethel. Estabilidad de medicamentos. Ed. El Ateneo. Argentina, 1975.
- Schmenner, Roger. Production/Operations Management. Macmillan Publishing Company: USA 1993.
- Shein-Chun, Chow. Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies. Ed. Marcel Dekker Inc., Ney York USA 1992.
- Valcárcel, M. La Calidad en los laboratorios Analíticos; Ed. Reverté; España, 1992.