

CARACTERIZACIÓN DEL PROCESO PRODUCTIVO, LOGÍSTICO Y REGULATORIO DE LOS MEDICAMENTOS

CHARACTERIZATION OF MANUFACTURE, LOGISTIC AND REGULATORY PRO- CESS OF MEDICINES

Erika S. OLAYA E.¹, Rafael G. GARCÍA C.^{2*}, Norma S. TORRES P.², Diana C. FERRO V.² y Sergio TORRES V.²

Recibido: Septiembre 15 de 2006 Aceptado: Octubre 31 de 2006

RESUMEN

Este artículo identifica, caracteriza y describe las etapas del proceso productivo, logístico y regulatorio de medicamentos y las relaciones entre las mismas desde un enfoque de valor. Para la caracterización se adaptan el concepto de *cadena de valor* y la *metodología de análisis de funciones básicas* para los procesos de medicamentos innovadores. El concepto de valor mostró ser un paradigma de caracterización importante para este proceso particular. El trabajo descriptivo pretende servir de base para futuras investigaciones aplicadas a la cadena industrial de medicamentos y el sector académico.

Palabras Clave: procesos, operaciones unitarias, sector farmacéutico, logística, cadena de valor.

ABSTRACT

The stages of the manufacture, logistics and regulatory process of medicines are identified and described in this paper and their relations are analysed from a value approach. Concepts on *value chain* and *development of a functional basis for design* are adapted in order to characterize the processes for innovation of medicines. The value concept showed to be an important paradigm for characterization of this particular process. This descriptive work may be used as base of future studies in both the pharmaceutical industry sector and the academic sector.

Key words: process, unit operations, pharmaceutical industry, logistic, value chain.

1 Grupo de investigación Logistikos. Facultad de Ingeniería, Pontificia Universidad Javeriana. AA 56710 Bogotá, Colombia

2 Grupo de Investigación en Procesos de Transformación de Materiales para la Industria Farmacéutica. Facultad de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. Transversal 38 N° 40-01. Bogotá, Colombia.

* Autor a quien se debe dirigir la correspondencia: rafael.garcia@javeriana.edu.co

INTRODUCCIÓN

El Sector Farmacéutico está sometido a factores ambientales, científicos, sociales, económicos y legales, a nivel global y doméstico, que rigen las etapas de aprobación, fabricación, comercialización y venta de medicamentos (1). Los reglamentos, en particular, y las políticas de asistencia sanitaria aplicables a los productos farmacéuticos son sensibles a los intereses de sus agentes constituyentes (2).

El sector se caracteriza por ser intensivo en capital, el cual es necesario para enfrentar la creciente dinámica de la patología humana y sus tratamientos y de los requerimientos de seguridad y calidad de los fármacos cada vez mayores, dado un entorno cada vez más competitivo que exige un alto componente de innovación. Los altos costos de investigación trasladados al consumidor generan permanentes desequilibrios en la demanda, por lo que se han desarrollado procesos rigurosos de regulación y de generación de políticas de mercado que ayudan a promover los planes de seguridad social de los países. Como resultado de la complejidad del mercado, el proceso de valor asociado al sector expresa una complejidad única que necesita ser precisada en detalle y que dista de la visión simplista del mero proceso técnico.

Este artículo descriptivo del sector farmacéutico presenta una aproximación a un proceso “general” de elaboración de medicamentos y explica cada una de sus etapas y sus interrelaciones. Tiene como referente especial, para caracterizar el valor, la actividad e interrelación que cada etapa agrega al proceso, la metodología de análisis de funciones básicas propuesta por Stone y Word, (3) y Stone *et al.*, (4), la cual es utilizada normalmente para identificar las funciones de diseño. Para el presente estudio la metodología fue adaptada con el fin de satisfacer las necesidades del estudio en el sector farmacéutico. Permite relacionar los flujos operacionales mediante vínculos, de manera similar a las concepciones reconocidas como el modelo Supply Chain Operation Reference Model (SCOR), establecido por el Supply Chain Council para cadenas de abastecimiento (5).

ANTECEDENTES

La mayoría de los informes y documentos escritos sobre el sector farmacéutico se refieren a su marco legal y regulatorio global y doméstico. Dentro de estos trabajos se encuentran, para el

caso colombiano, las disposiciones del Ministerio de Protección Social y Salud (6;7;8;9;10;11;12;13;14;15;16;17;18;19;20;21;22;23;24;25;26;27;28;29), el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA – (30;31); para el caso global, se tienen las disposiciones de la Organización Mundial de la Salud – OMS – (32;33), Organización Panamericana de la Salud – OPS (34), y algunos documentos de la Red panamericana para la armonización de la reglamentación farmacéutica – Red PARF- (34). Los trabajos referentes a los aspectos técnicos sobre el proceso de fabricación son mucho más escasos debido al celo de los fabricantes y por tal razón las fuentes, se limitan a trabajos académicos; entre los que se destacan los presentados por Rodríguez y Ponce (35), Spilker (1), Tait (2), Gennaro (36).

De otra parte, el concepto de cadena de valor, desarrollado por Porter (37), establece una forma para clasificar los procesos de una compañía en dos grupos: primarios y de soporte. En el grupo de procesos primarios se encuentran los de logística hacia adentro, operaciones, logística hacia afuera, mercadeo, y servicio post-venta. En el grupo de procesos de soporte se encuentran los de administración, gestión de tecnología, gestión del recurso humano y gestión de compras y adquisiciones. El valor se agrega en la medida en que cada proceso se hace más productivo, es decir, el valor es la suma de los beneficios percibidos por el cliente, menos los costos percibidos por él al adquirir y usar un producto o servicio (36). En este trabajo el concepto de valor se establece para cada unidad del proceso farmacéutico.

La metodología de análisis de funciones básicas para diseño constituye una herramienta importante para la generación de modelos en el diseño de productos, en tanto que permite al diseñador describir las funciones globales de un producto como un sub-grupo de funciones y su respectiva conectividad. De esta forma, los diseñadores pueden comunicar funcionalidades del producto en un idioma universal (3).

Con base en la metodología de análisis de funciones básicas, el proceso de desarrollo de funciones para un producto establecido se lleva a cabo en cinco etapas: identificación de las necesidades, generación de un modelo de caja negra, diseño de cadenas de funciones para cada flujo de entrada, propuesta de cadenas de funciones dentro de un modelo funcional y verificación del modelo fun-

cional con las necesidades del usuario (4). Se realizó una adaptación de esta metodología de modo que se pudiese concebir cada eslabón del proceso como una entidad de transformación que realiza una función específica y que encuentra relación con otros eslabones por medio de flujos de producto o servicio, información y recursos. De esta manera, la adaptación de la metodología de análisis de funciones básicas permitió identificar las etapas de valor del proceso de elaboración de medicamentos y una vez identificadas, se describieron y se relacionaron. Esta metodología fue adecuada anteriormente para caracterizar la Cadena de Abastecimiento y la Cadena de Valor del café (38). La información sobre el proceso de elaboración de medicamentos se tomó de fuentes secundarias.

CARACTERIZACIÓN DEL PROCESO DE ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS

Las políticas farmacéuticas a nivel internacional lideradas por la OMS, tienen como objetivo principal fortalecer la capacidad de los países para formular y adoptar una política de medicamentos, implementarla y monitorizar regularmente su impacto. Aunque la reglamentación farmacéutica puede variar de un país a otro, debe al menos tener en cuenta los siguientes lineamientos (Véase Tabla 1).

Tabla 1. Principales lineamientos de la reglamentación farmacéutica

Autorizar la fabricación, importación, exportación, distribución, promoción y publicidad de medicamentos.
Evaluar la seguridad, la eficacia y la calidad de los medicamentos y emitir las autorizaciones de comercialización.
Inspeccionar y vigilar a los fabricantes, importadores, mayoristas y dispensadores de medicamentos.
Regular y supervisar la calidad de los medicamentos comercializados.
Regular la promoción y publicidad de los medicamentos.
Vigilar las reacciones adversas a los medicamentos.
Proporcionar información independiente sobre los medicamentos a los profesionales y a la población.

Fuente: OMS, 2003a (32)

Es importante tener en cuenta que los fármacos se clasifican según su origen: natural, semisintético,

obtenidos por síntesis y obtenidos a partir de los conocimientos fisiopatológicos. Esta clasificación determina las condiciones de los procesos de fabricación del medicamento, aunque el esquema general objeto de este artículo es aplicable a todos los tipos de fármacos, dispensaciones y formas farmacéuticas (ver figura 1). El proceso sugerido, que tiene como referentes especiales los trabajos de Rodríguez y Ponce (35), Gennaro (36), Tait (2), fue adaptado para este estudio. Con el fin de facilitar el entendimiento de la cadena de valor y los diferentes flujos que se interrelacionan entre los eslabones de la misma, se presenta a continuación una descripción más detallada de cada una de las etapas.

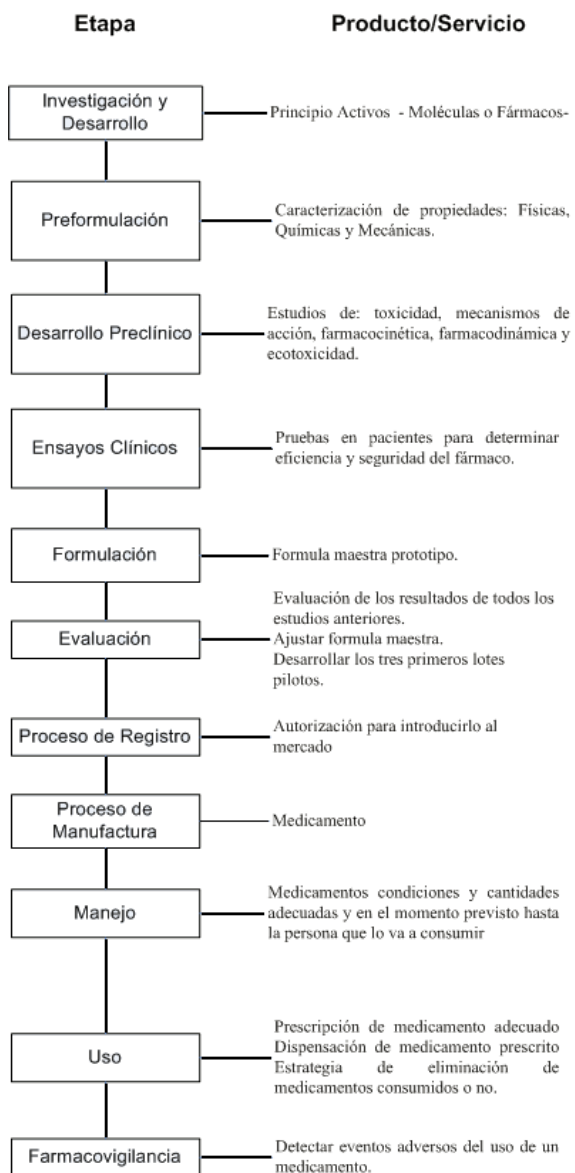


Figura 1. Etapas de la cadena de valor del sector de medicamentos

Investigación y desarrollo

El proceso de selección racional de nuevos compuestos como principios activos potenciales es crítico en términos de tiempo y costos, tanto en la fase de descubrimiento, como en la de desarrollo de nuevos fármacos. Las estadísticas indican que la probabilidad que un nuevo compuesto sintetizado en el proceso de descubrimiento devenga en un producto farmacéutico comercialmente viable es menor de 1/10.000. Algunas de las razones que influyen esta probabilidad se relacionan algunas, con aspectos científicos y comerciales y otras, con características fisicoquímicas inadecuadas, que en última instancia determinan una baja biodisponibilidad o eficiencia en estudios clínicos humanos. A menudo, las soluciones a estos problemas se encuentran en el proceso de preformulación, donde se determinan las propiedades físicas, químicas y mecánicas del fármaco (36).

En el diseño de un medicamento se deben considerar tres propiedades fundamentales: seguridad, eficacia y confiabilidad del producto; las cuales están íntimamente relacionadas con una serie de características que se le confieren durante su preparación, como estabilidad física, química, microbiológica, toxicológica y terapéutica, sin olvidar el balance de la relación beneficio/riesgo/costo (35).

Todos los medicamentos se elaboran a partir de un componente activo (molécula), cuya acción permite en el organismo la prevención, el alivio o la cura de una enfermedad. Este proceso de obtención de la molécula se denomina síntesis, y junto con su purificación, constituyen las actividades fundamentales de la etapa de investigación y desarrollo, que dan inicio a las etapas posteriores de estudio preclínico y clínico para evaluar la eficiencia y la seguridad (ver figura 2). En este artículo se abordan las actividades involucradas con el diseño de un producto innovador, que incluye las etapas de investigación y desarrollo, que son las que permiten la obtención de un principio activo. En contraste, las etapas de investigación y desarrollo de un producto no innovador, presentadas por Rodríguez y Ponce (35), están ligadas a actividades posteriores a la obtención de la molécula y, por lo tanto, para efectos de la descripción de la cadena de valor, se relacionan con etapas posteriores a la del producto innovador. Las etapas de diseño de un medicamento innovador se describen a continuación.

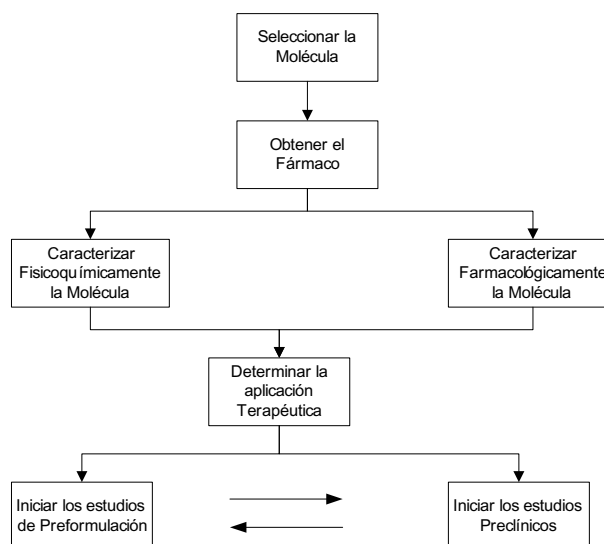


Figura 2. Investigación y desarrollo de un medicamento innovador. Adaptado por los autores de Rodríguez y Ponce (35).

Selección de Moléculas: La primera etapa para la elaboración de un medicamento innovador es el desarrollo químico-farmacéutico, que consiste en encontrar una sustancia con potencial actividad terapéutica y sin acción tóxica. Algunos de los métodos más utilizados para la selección de moléculas son: exploraciones aleatorias, alteración de moléculas y búsquedas dirigidas. La exploración aleatoria consiste en buscar diferentes compuestos cuya actividad es desconocida; este método se emplea frecuentemente para seleccionar nuevas sustancias con mecanismos de acción distintos a los conocidos. Por su parte, la alteración de moléculas consiste en la manipulación de las moléculas ya conocidas, con el fin de conseguir a partir de ellas, nuevos compuestos que mejoren algunas características (espectro de acción más amplio, mayor potencia, menor toxicidad, variables farmacocinéticas más favorables, entre otras). Finalmente, la búsqueda dirigida, consiste en actuar sobre procesos bioquímicos claves (enzimas o factores titulares reguladores) que se seleccionan como dianas farmacológicas por la importancia que su inhibición, estimulación o sustitución puedan tener sobre la evolución de un proceso patológico.

Obtención del fármaco: Esta actividad involucra investigaciones de tipo químico, fisicoquímico, farmacológico, toxicológico, bioquímico, económico, entre otros. Los métodos tradicionales reconocidos para la obtención de una molécula son: investigación sistemática, la cual involucra síntesis,

semisíntesis y biotecnología; serendipia, o hallazgo casual beneficioso; y seguimiento de medicina folclórica, la cual incluye extracción y purificación. Estos tres métodos se diferencian en la forma como abordan la solución de los problemas. En el primer y tercer métodos, una vez planteado el problema, se planifican las actividades de investigación; por el contrario en el segundo método se encuentra primero la respuesta y las actividades investigativas se desarrollan para garantizar la seguridad y eficiencia del compuesto. El tiempo promedio para lograr un nuevo fármaco es del orden de 8 a 10 años, sin garantía que los compuestos ensayados finalmente sean medicamentos (35).

Como es de suponer, el desarrollo de medicamentos no innovadores implica menores esfuerzos, porque los medicamentos que se diseñan corresponden a moléculas ya desarrolladas, investigadas y comercializadas por la empresa innovadora que patrocinó la investigación o empresa de investigación y desarrollo correspondiente. Dentro del grupo de medicamentos no innovadores se pueden considerar los productos genéricos y los productos imitadores o competidores. En el desarrollo de un producto no innovador las actividades relacionadas con la caracterización farmacológica preclínica y clínica son menos costosas y más cortas, y la evaluación fisicoquímica y farmacocinética del fármaco pueden ser omitidas; por lo tanto, los esfuerzos de los laboratorios encargados de desarrollar éste tipo de fármacos se concentran en establecer su estabilidad y biodisponibilidad mediante la composición cualitativa/cuantitativa del producto y la compatibilidad existente entre el fármaco y los auxiliares escogidos.

Caracterización fisicoquímica: Consiste en determinar propiedades físicas y químicas del fármaco; en la caracterización física se busca describir cualidades organolépticas, punto de fusión o ebullición, comportamientos termodinámicos aprovechables para el desarrollo de la formulación, como la euteccia, comportamientos al ambiente (higroscopicidad o deliquesencia), evaporación, sublimación, cristalinidad, polimorfismo, hidratos, solvatos y solubilidad. Por otra parte, la caracteri-

zación química describe aspectos, como estructura química (ácido, alcohol, éter), comportamiento iónico, estudio primario de descomposición, impurezas presentes, especificaciones iniciales, ensayos y métodos analíticos (35).

Caracterización farmacológica: Esta actividad consiste en investigar y verificar la actividad farmacológica del medicamento en animales, y en adelantar los estudios primarios de farmacodinamia, toxicidad y valor del potencial terapéutico (35).

Preformulación

La preformulación puede describirse como una fase del proceso de desarrollo del medicamento en la que se caracterizan las propiedades físicas, químicas y mecánicas que permitan diseñar las formas farmacéuticas que le confieran mayor estabilidad, seguridad y eficacia (36) (ver figura 3). En esta etapa es prioritario tener disponibilidad de los datos en una fase temprana del diseño del medicamento, con el fin de adoptar las medidas necesarias para definir las propiedades fisicoquímicas y la manera como éstas podrían afectar el desarrollo potencial de una posible forma farmacéutica. Las actividades involucradas en esta etapa son:

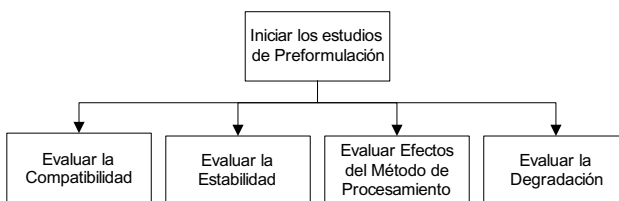


Figura 3. Etapa de preformulación de un medicamento

Evaluación de la Compatibilidad: Evalúan la compatibilidad del fármaco con los auxiliares de formulación (como excipientes) y entre las formas farmacéuticas de los medicamentos

Se han diseñado diferentes formas de administración de los medicamentos que obedecen a criterios de distribución, seguridad y patología específica. Las formas farmacéuticas más usadas se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. Formas farmacéuticas. Adaptado de Casadevante (39)

Sólidas	Semisólidas	Líquidas	Gaseosas	Nuevas Formas Farmacéuticas
Polvos Granulados Cápsulas Tabletas-pastillas Núcleos recubiertos Supositorios Óvulos Preparados de liberación controlada Implantes	Pomadas Pastas Cremas Geles o Jaleas Ungüentos Suspensiones	Soluciones Jarabes Infusiones Preparaciones oftálmicas-colirios Elixires Emulsiones Inyectables Lociones	Inhalaciones Aerosoles	Parches

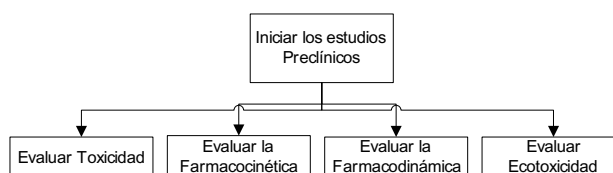
Evaluación de la estabilidad: Mediante los estudios primarios se permite evaluar la estabilidad de los medicamentos a través de los tipos y mecanismos de descomposición (hidrólisis, solvólisis, oxidación, reducción, racemización, epimeración, entre otros).

Métodos de procesamiento: Determinan los efectos de los métodos de procesamiento sobre las propiedades físicas y químicas del fármaco.

Estudios de degradación: Tienen en cuenta los estudios forzados de degradación en diferentes formas de presentación del medicamento.

Desarrollo Preclínico

Esta etapa consiste en realizar diferentes estudios sobre la sustancia identificada, mediante los cuales se busca obtener la información necesaria para determinar la toxicidad, mecanismos de acción, la farmacocinética y actividad biológica o farmacodinámica del medicamento. Dichos estudios se apoyan en modelos experimentales en animales y finalizan en el momento en que el medicamento está suficientemente estudiado para ser administrado en humanos. Actualmente se han incluido otros estudios en esta actividad, como el de ecotoxicidad o toxicidad ambiental. Con base en estos estudios se pueden establecer cuáles son las preformulaciones prototipo que pueden ser escalonadas para desarrollar los primeros lotes pilotos. Las actividades involucradas en la etapa se presentan en la Figura 4.

**Figura 4.** Etapa de desarrollo preclínico.

Evaluación de la toxicidad: Este estudio permite identificar cuáles son los órganos diana de toxicidad y determinar el grado de dosis/exposición al que pueden ocurrir las posibles alteraciones tóxicas. Los estudios de mutagenicidad proporcionan información sobre el efecto potencial del medicamento para inducir mutaciones genéticas o daño cromosómico.

Evaluación farmacocinética: Mediante estos estudios se busca caracterizar el medicamento respecto a la determinación de Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción (ADME) evaluación de las vías de administración, evaluación de las vías de eliminación, mecanismos de biotransformación, evaluación de parámetros farmacocinéticos, dosis y regímenes de dosificación (35).

Evaluación farmacodinámica: Este estudio busca identificar el mecanismo de acción del medicamento, cuantificar su actividad biológica y valorar la función del fármaco con respecto a otros conocidos para establecer comparaciones.

Evaluación de la ecotoxicidad: Es diseñado con el fin de determinar los efectos del impacto del producto farmacéutico sobre el medio ambiente.

Ensayos Clínicos

Una vez terminada la preformulación, se da inicio a la etapa de ensayos clínicos, que busca determinar la eficiencia y seguridad del fármaco. Por ensayo clínico se entiende toda investigación efectuada en seres humanos que tiene como propósito determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en estudio para determinar su inocuidad y/o su eficacia. Este desarrollo consiste en la realización de ensayos clínicos en fases I, II, III y IV que serán explicadas más adelante.

Durante esta actividad se realizan estudios tanto en voluntarios sanos, para evaluar en forma primaria la biodisponibilidad, como en pacientes, para efectuar los ajustes definitivos del producto. También se efectúan los estudios de escalonamiento del proceso productivo y en los primeros lotes de producción estandarizados de tamaño industrial se efectúan los estudios de estabilidad acelerada y la biodisponibilidad definitiva.

La fase I: Consiste en la introducción de un medicamento en seres humanos por primera vez, utilizando voluntarios normales para evaluar en qué niveles de uso del fármaco se observa toxicidad; igualmente se prosigue con los estudios de dosis-respuesta en los pacientes, para determinar la seguridad del medicamento, y en algunos casos, se dan indicios iniciales de su efectividad.

La fase II: Son ensayos clínicos controlados, diseñados para explorar la efectividad y la seguridad relativa del fármaco; se efectúa en un número limitado de pacientes estrechamente supervisados.

La fase III: Se realiza después de establecer una probabilidad razonable de la efectividad del medicamento y tiene como objetivo obtener información adicional de su efectividad para indicaciones específicas y una definición más precisa de los efectos adversos asociados al medicamento; durante esta fase se incluyen estudios controlados y no controlados.

La fase IV: Estos ensayos pueden incluir investigación destinada a explorar un efecto farmacológico específico, establecer la frecuencia de las reacciones adversas, o determinar los efectos de la administración a largo plazo de un medicamento. También sirven para evaluar un medicamento en una población no estudiada adecuadamente en la fase de pre-comercialización (como niños o adultos

mayores) o para establecer una nueva indicación clínica del fármaco. Estos ensayos se diferencian de los estudios de mercadeo, de promoción de ventas y de control posterior al mercadeo de reacciones adversas al medicamento, en que estos últimos no necesitan ser revisados por un comité de evaluación ética.

Formulación de Medicamentos

Los preparados farmacéuticos son productos de composición compleja, donde los principios activos medicamentosos están asociados a otras sustancias mediante las cuales se busca modificar su acción medicinal de acuerdo con fines terapéuticos definidos. Dicho proceso de formulación consiste en la mezcla de ingredientes para formar un producto específico. En este artículo se propone discriminar la etapa de formulación de medicamentos en dos actividades macro, las cuales son: diseño de medicamentos y formulación de medicamentos.

Diseño de medicamentos: Las actividades desarrolladas en esta etapa comprenden la evaluación de los estudios de preformulación, selección del sistema de entrega del fármaco, selección de los auxiliares de formulación, selección del método de fabricación, estudios de evaluación del escalonamiento del proceso de manufactura, selección y ubicación de controles de proceso, selección de envase, cierre y empaque, desarrollo de estudios finales de estabilidad para determinar la vida útil probable y las condiciones de almacenamiento, y por último, desarrollo de la fórmula maestra prototipo (35).

Formulación de medicamentos: La formulación de un medicamento debe procurar el empleo del menor número de componentes posibles y permitir la obtención del mejor costo/efectividad del fármaco porque entre mayor sea el número de componentes, mayor es la probabilidad de incompatibilidades o manifestaciones de inestabilidad y mayor el costo por la adición de posibles etapas innecesarias al proceso de fabricación. Dentro de esta etapa se definen los aditivos, correctivos e intermedios que le confieren las propiedades fisicoquímicas al medicamento (ver figura 5). Otras actividades desarrolladas en esta etapa son: caracterización del proceso de manufactura, caracterización de la forma de presentación o Sistema de Entrega del Fármaco (SENF), estabilidad final y biodisponibilidad y, por último, la caracterización del paciente. La determinación de estas características se logra mediante revisión bibliográfica y experimentación y depende del grado de desarrollo tecnológico de la empresa farmacéutica y de la cantidad de información disponible (35).

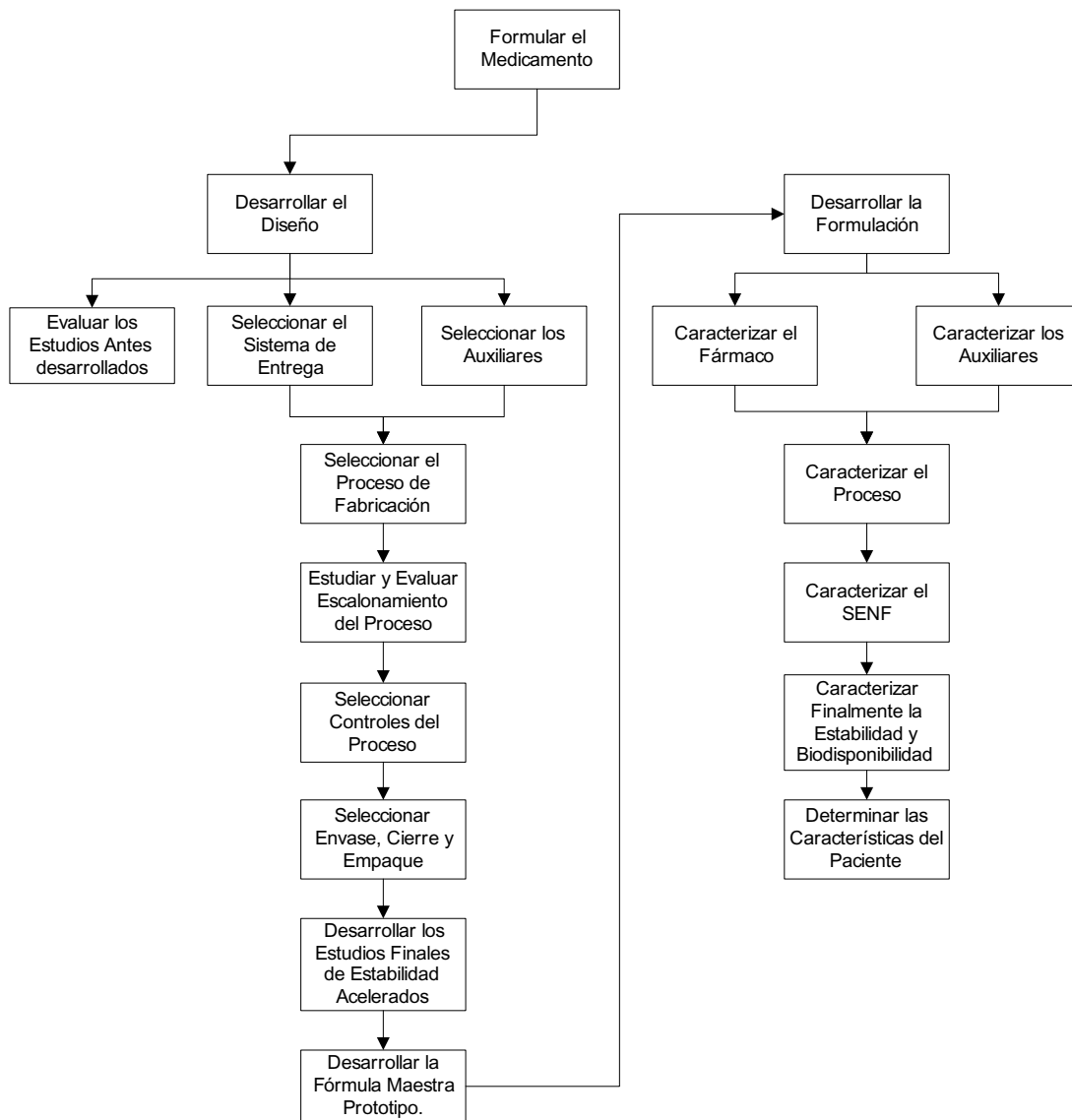


Figura 5. Etapa de formulación del medicamento.

Evaluación de Medicamentos Nuevos

Esta etapa comprende actividades específicas de evaluación de los resultados de los estudios antes mencionados, dentro de las cuales se encuentran el desarrollo de los primeros lotes pilotos, evaluación de los resultados de estudios clínicos y de los estudios de estabilidad, ajuste de la fórmula maestra, desarrollo de los tres primeros lotes estandarizados

de tamaño industrial, de los estudios definitivos de biodisponibilidad, de los estudios de estabilidad acelerada en los tres primeros lotes mencionados para establecer la vida útil de producto y, por último, el desarrollo de los estudios de estabilidad definitivos para confirmar o modificar la vida útil del producto en condiciones normales de comercialización (ver figura 6).

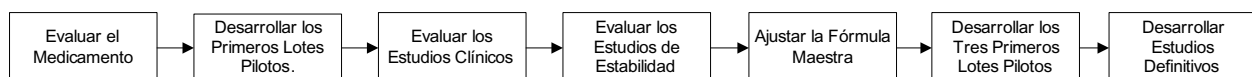


Figura 6. Etapa de evaluación de medicamentos.

Proceso de Registro

Una vez el medicamento está listo para ser suministrado y comercializado, la compañía farmacéutica solicita la autorización para introducirlo en el mercado ante la entidad correspondiente, la cual tiene la potestad de aceptarlo o rechazarlo.

El proceso de evaluación no sólo exige la comprobación de la eficacia y la seguridad del producto, los datos aportados deben apoyar la eficacia del producto en una determinada indicación y grupo de población, la variable elegida (dependiendo del fármaco) debe tener la relevancia clínica suficiente, los diseños de los estudios deben ser adecuados para las enfermedades analizadas y, si se utiliza para los ensayos clínicos un principio activo para comparación, éste debe haber sido elegido correctamente en función de los estándares de la práctica clínica habitual, así mismo la dosis elegida y la pauta posológica propuesta deben ser adecuadas.

Expediente de registro: El permiso inicia con el trámite del documento llamado “Expediente de Registro” en donde se recopila toda la información del medicamento que debe ser evaluada por las autoridades sanitarias. Para el caso colombiano, el medicamento se evalúa calificándolo según la idoneidad de la documentación técnica que lo soporta a la luz de todas las directrices comunitarias que han sido promulgadas en los últimos años. El estudio es realizado por un equipo interdisciplinario en el que participan farmacólogos clínicos, especialistas en diferentes campos de la medicina, estadísticos, químicos, biólogos, e incluso químicos farmacéuticos, que revisan la documentación química, farmacéutica, biológica, toxicológica, farmacológica

y clínica. El equipo está integrado por profesionales de las agencias evaluadoras, con el apoyo de una red de expertos ajenos a los organismos oficiales que colaboran. Este expediente está integrado por los estudios que se han desarrollado con objeto de conocer todas las facetas posibles del producto farmacéutico.

Ficha técnica: El proceso de evaluación termina con la aprobación de un documento denominado “Ficha Técnica”, que es un resumen de la información científica esencial de la especialidad farmacéutica, la cual, teóricamente, debe ser conocida por los médicos y farmacéuticos.

Proceso de manufactura de medicamentos

Esta etapa está constituida por las actividades de manejo y operaciones físicas de acondicionamiento de las materias primas, reacciones químicas, operaciones físicas de separación de los productos y acondicionamiento final de los medicamentos (ver figura 7). La programación de los lotes es crítica en el proceso farmacéutico de transformación de materiales, porque al tratarse de sustancias químicas activas, los residuos de previas fabricaciones pueden ocasionar la pérdida del lote completo. Como consecuencia, las condiciones de limpieza son muy rigurosas. En general, se debe contar con un local limpio y ventilado, el material y equipos que se van a emplear deben estar limpios, desinfectados y en buen estado de funcionamiento, se debe disponer de la totalidad de las materias primas, materiales y documentación necesaria para su elaboración; y, por último, se debe corroborar el etiquetado y caducidad de las materias primas.

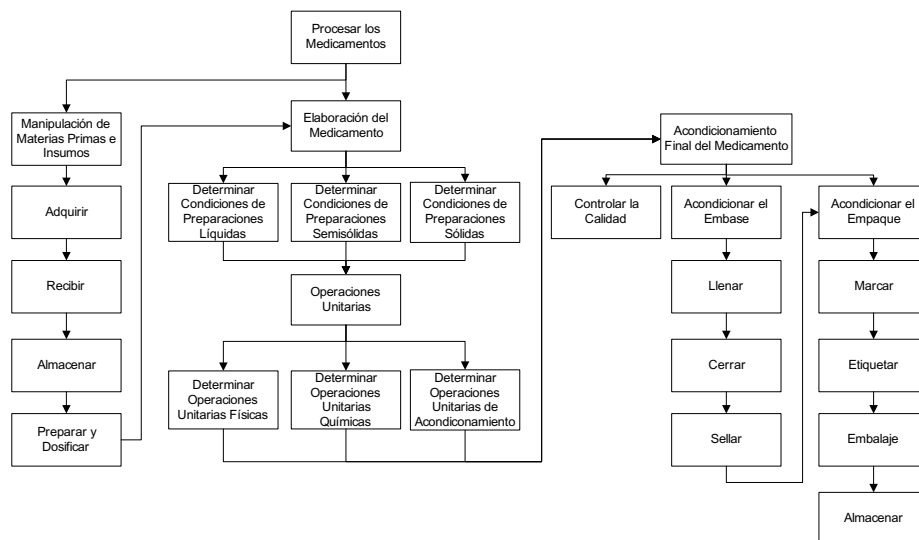


Figura 7. Etapa de manufactura de medicamentos.

Manipulación de materias primas y demás insumos: Los elementos que integran la formulación para la elaboración de un medicamento son: el ingrediente activo o principio activo, constituido por la sustancia o sustancias cuya acción terapéutica se desea aprovechar; los auxiliares, que sirven para modificar la acción terapéutica del componente activo; los correctores organolépticos, empleados para enmascarar el mal olor o sabor o la apariencia de las preparaciones; el diluyente, cuya función es facilitar la dosificación y, por último, los demás excipientes encargados de facilitar el procesamiento de los diferentes elementos constitutivos de la fórmula (39).

El proceso de manufactura de medicamentos inicia con el manejo de materias primas y demás insumos e involucra actividades específicas como: adquisición, recepción, almacenamiento, preparación y dosificación.

Adquisición de materias primas y demás insumos: esta es la primera actividad en la preparación de medicamentos. Su importancia radica en que tiene influencia directa en la calidad, estabilidad, eficiencia, costo y seguridad del producto final. Por lo tanto, se deben tener parámetros establecidos con el fin de garantizar que tanto las materias primas como los demás insumos cumplan con las exigencias de cada preparación en particular. Para este fin se deben tener en cuenta la idoneidad de los proveedores, oferta, niveles de consumo, tiempo de vigencia, características particulares para su manejo, competitividad en precios y garantía de calidad, capacidad de almacenamiento, transporte, canales de provisión y almacenaje, entre otros.

Recepción de materias primas y demás insumos: una vez adquiridos, se debe garantizar la adecuada manipulación dentro del laboratorio para preservar su calidad. Para este fin es importante tener las precauciones mínimas necesarias: disponer un área de recepción del almacén, separada de las existencias hasta que se realice la inspección de entrada y verificar los datos básicos de caracterización, procedencias, cantidades, calidades, tiempos de entrega y vigencias.

Es importante mencionar que un medicamento, después de ser fabricado, suele pasar por diferentes tipos de almacenajes fijos y móviles-barcos, aviones, camiones, farmacias, hospitales, casas particulares, bodegas, entre otros. Por tal razón, los responsables del manejo de los inventarios deben evitar la acumulación de productos, la falta de espacio, caducidad, uso irracional, robos, pérdidas, etc.;

igualmente, es importante impedir la ruptura del stock que lleva al desabastecimiento de medicamentos con las consecuencias que ello representa, como interrupción de tratamientos, aparición de resistencia, cambios de protocolos terapéuticos, control de consumo no representativo, mercado negro y aumentos de costos (40).

Almacenamiento de materias primas y demás insumos: Las condiciones para garantizar su preservación y calidad están condicionadas por el tipo de producto. Por tal motivo, el área de almacenamiento debe contar con las condiciones adecuadas en términos de capacidad, segmentación, segregación suficiente, y las condiciones físicas que permitan el almacenaje adecuado de materiales y productos de diversas categorías. El almacenamiento de materias primas, envases, medicamento y/o materiales que se van a devolver, vencidos, medicamentos reenvasados, entre otros, debe estar organizado para que puedan diferenciarse de los que están en regla. Por otra parte, se debe contar con un área separada para medicamentos y/o materias primas en cuarentena, rechazados, medicamentos que van a ser retirados del mercado, elementos altamente tóxicos, productos de investigación u objeto de ensayos clínicos, entre otros. Es importante tener en cuenta que las áreas de almacenamiento deben tener condiciones adecuadas en cuanto a humedad, iluminación, temperatura, higiene, etc.

Preparación de materias primas y demás insumos: Antes de iniciar la elaboración de medicamentos, las materias primas son preparadas. Esta actividad involucra el pesaje, medición de volúmenes y dosificación, que son muy rigurosos por las exigencias de elaboración de medicamentos. La rigurosidad en la exactitud de las medidas depende de la naturaleza y el empleo de las materias primas, pero en general los niveles de variación aceptables en las medidas se asocian a las reglas de Seis Sigma. La selección del procedimiento de pesaje depende de las características particulares del producto que se va a pesar. Algunos de estos métodos son: el procedimiento de simple pesada o pesada directa, doble pesada, el método de Gauss o transposición y el de Mendeleieff o de cargas constantes.

Elaboración de Medicamentos: El proceso de manufactura de medicamentos está condicionado por el tipo de forma farmacéutica que se requiere, lo que determina de manera directa las operaciones unitarias, la maquinaria y manejo en general del producto; por lo tanto, el diseño del proceso debe asegurar las características particulares del producto.

Para la preparación de medicamentos líquidos, como jarabes, elíxires y gotas, el componente activo es disuelto en una sustancia líquida, por lo general agua, que previamente ha recibido un tratamiento especial de purificación, tan riguroso como lo demanda el requerimiento del producto final en el que se vaya a incorporar. En el diseño de los procesos de manufactura para preparaciones líquidas se debe tener en cuenta el efecto de la temperatura sobre el fármaco y demás ingredientes de la formulación (41).

La elaboración de preparaciones sólidas para la obtención de polvos, tabletas y recubiertos se realiza mediante la mezcla de las materias primas que corresponden a la fórmula del medicamento. En esta etapa se mezcla la molécula activa con los excipientes.

El proceso de elaboración de medicamentos está caracterizado por una serie de operaciones unitarias que pueden ser acciones mecánicas en las que sólo se modifica su aspecto exterior conservando su estado químico, u operaciones químicas que producen cambios en la naturaleza de la sustancia. Las preparaciones se pueden agrupar en operaciones físicas de reducción de tamaño y distribución por tamaño, físicas de unión de producto, físicas de separación de producto, de reacción química, y otras de acondicionamiento de producto (ver tabla 3).

Tabla 3. Operaciones unitarias requeridas según la forma farmacéutica.

Operaciones Unitarias Físicas de Reducción de Tamaño	Contusión. Trituración Levigación Molida Pulverización
Operaciones Unitarias de Distribución por Tamaño	Tamización Homogenización Granulación
Operaciones Físicas de Unión	Mezclado Compactación Circulación de Producto
Operaciones Unitarias Físicas de Separación	Destilación Secado Decantación Filtración Desecación Centrifugación Liofilización Flotación Extracción
Operaciones Unitarias de Reacción Química.	Cristalización Absorción y Desorción Adsorción y Desorción
Operaciones Unitarias de Acondicionamiento	Calentamiento Enfriamiento Secado Esterilización

Acondicionamiento final de medicamentos: Las etapas de preformulación y formulación afectan las operaciones que conforman el acondicionamiento final de un medicamento. Los factores que pueden ser adversos para la estabilidad de un principio activo o un medicamento, deben ser tenidos en cuenta en la selección del contenedor y el procedimiento para ubicar el producto en el mismo. A continuación se presenta una descripción de las operaciones básicas para el acondicionamiento de un producto farmacéutico (35).

Control de calidad: El procedimiento de calidad debe desarrollarse durante toda la línea de producción de medicamentos; todos los medicamentos deben pasar por diversas pruebas de calidad en las cuales se evalúa su consistencia, composición química, dureza, viscosidad, etc., con el fin de determinar su correspondencia con la formulación aprobada y registrada por los laboratorios. Los medicamentos rechazados deben incinerarse o triturarse por completo. Sin embargo, la calidad no obedece meramente a un proceso de control sino que trabaja con una “filosofía de aseguramiento de la calidad” o “de construcción de la calidad” en cada una de las etapas involucradas, desde el proceso de investigación y desarrollo, el escalonamiento y la elaboración a escala industrial de un medicamento.

Envase y empaque: La adecuación de los graneles elaborados a los materiales de envase y empaque incluye las actividades de preparación de los recipientes, cierres, tapas y empaques; en algunos casos también son necesarias actividades de lavado y secado. Para los productos estériles es necesaria la esterilización y despirogenación de todos los envases primarios, es decir aquellos que van a entrar en contacto directo con la preparación estéril. La preparación de áreas de envase y empaque y el grado de exigencia y/o asepsia total de esta actividad dependen fundamentalmente de los requerimientos del producto.

El desarrollo del proceso de envase, cierre y empaque debe ser permanentemente supervisado por los riesgos que tiene; posteriormente se procede al marcado y etiquetado del producto y por último a su embalaje y almacenamiento.

El Medical Control Agency, del Reino Unido, ha elaborado unas directrices para facilitar el etiquetado y embalaje de medicamentos, reduciendo así errores en los procesos de dispensación, transporte y almacenamiento (42). No obstante, los

lineamientos de todas las normativas a nivel mundial para la industria farmacéutica se basan en las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigentes. Para el caso colombiano, la reglamentación para el acondicionamiento, y para todas las etapas tenidas en cuenta en este documento, está definida en el informe 32 de la OMS (43).

El almacenamiento está fuertemente influenciado por su forma farmacéutica y las características particulares de los medicamentos, en donde las calidades del aire en la planta farmacéutica están perfectamente definidas. Sin importar la forma de presentación, nunca se permite almacenar a la intemperie un medicamento, por más estable que este sea. Las formas farmacéuticas sólidas pueden almacenarse en silos; a su vez, los líquidos se almacenan en tanques cilíndricos de poca altura; cuando se trata de líquidos inflamables y volátiles, el techo es flotante y descansa directamente sobre el líquido para reducir al máximo el cúmulo de vapor por encima y el riesgo de inflamabilidad. Por otra parte, los gases fácilmente licuables se almacenan como líquidos, a temperatura ambiente y a presión, en tanques esféricos, pero si son difíciles de licuar, es mejor almacenarlos a baja temperatura que a elevada presión.

Manejo de Medicamentos

En esta etapa se planean las actividades relacionadas con el manejo de medicamentos, específicamente las asociadas con la distribución, abastecimiento y almacenamiento de los mismos.

Abastecimiento: En toda estructura sanitaria es indispensable una organización funcional y una gestión rigurosa de la farmacia, que permita identificar las demandas de los medicamentos en una determinada región. La planeación del abastecimiento de medicamentos comprenden actividades como selección de los mismos, definición de las cantidades requeridas; selección de proveedores, adquisición de medicamentos, envío y vigilancia de pedidos, revisión de cantidades recibidas frente a las solicitadas y calidades de envío, pago de proveedores, entre otros (40).

Distribución: Las actividades asociadas a la distribución comprenden la recepción, almacenamiento, control de existencias, transporte y registro para vigilancia y control. Con la planeación de la distribución se busca garantizar que los medicamentos lleguen en las condiciones y las cantidades adecuadas y en el momento previsto por el cliente. Es importante tener en cuenta que la calidad del producto

puede afectarse por condiciones inadecuadas de manipulación. Factores tales como luz, temperatura, humedad, aireación, embalajes, transportes entre otros; deben definirse particularmente para cada tipo de medicamento (ver figura 8). Finalmente, la selección de los sistemas de entrega, presentación, componentes y composición del medicamento depende también de las características fisicoquímicas y organolépticas y del comportamiento de liberación deseado del medicamento.

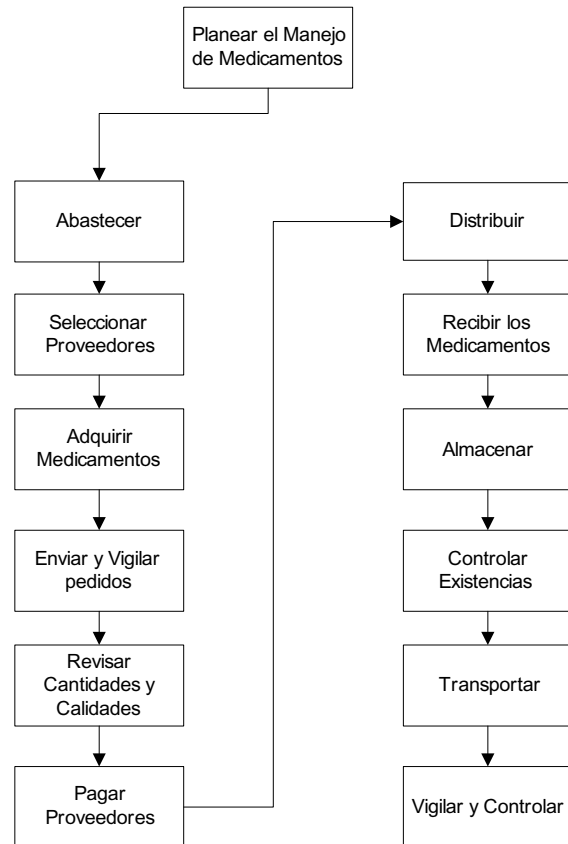


Figura 8. Etapa de manejo de medicamentos.

Uso de Medicamentos

Esta etapa depende de la veracidad del diagnóstico del problema de salud, lo que implica conocer bien los medicamentos, sus indicaciones y contraindicaciones, dosis, número de días del tratamiento, efectos secundarios, costos entre otros; en síntesis, de la experticia de la labor médica. Sin embargo, también implica el adecuado manejo del medicamento a lo largo de toda la cadena (ver figura 9).

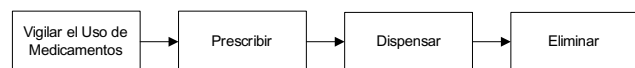


Figura 9. Etapa de uso de medicamentos

Prescripción: Se mencionó con anterioridad la necesidad del buen diagnóstico. Éste se logra investigando las particularidades del paciente (edad, peso, condiciones genéticas, estilo de vida, cultura, etc.), una buena fundamentación teórica, experiencia y adecuadas herramientas de diagnóstico (40).

Dispensación: En esta etapa se pretende que el paciente reciba el medicamento que le ha sido preescrito, en la cantidad y temporalidad adecuada, con la calidad garantizada, a un precio asequible, e implica también un proceso pedagógico para que el paciente comprenda cómo debe tomarlo y qué efectos secundarios y adversos puede padecer (40).

Eliminación: La eliminación debe ser entendida como el fin del ciclo de vida de los productos farmacéuticos, hayan sido consumidos o no. Los medicamentos que han sido dispensados pero no consumidos deben ser eliminados de manera controlada tanto desde el punto de vista de sanidad como ambiental, para evitar efectos perjudiciales a mediano y largo plazo, lo que se ha denominado en la jerga actual como “logística reversa”. Algunas de las razones para eliminar un medicamento son caducidad, terminación del tratamiento, mala gestión, fallas en el almacenamiento, falta de profesionales que conozcan el medicamento, etiquetas ilegibles, problemas de calidad, falsificaciones y donaciones inapropiadas, solicitudes gubernamentales expresas y fallas en el cálculo de la demanda.

Por otra parte es indispensable contar con un procedimiento de eliminación que minimice el riesgo de la operación, tanto para la contaminación del ambiente, como por peligro de especies y la salud. Es importante tener en cuenta que los medicamentos consumidos generan desechos que también deben ser eliminados de manera controlada; sin embargo, los estudios y controles en este tipo de desechos se han limitado a casos especiales como los productos citotóxicos y citostáticos, cuya eliminación es reglamentada.

Farmacovigilancia

Esta actividad pretende detectar e informar posibles eventos adversos que puedan producirse por el uso de un determinado medicamento. Es importante decir que en Colombia esta función la realizan el INVIMA y la Superintendencia Nacional de Salud – SUPERSALUD-. Los ensayos en fase IV se realizan después de que el organismo nacional de registro de fármacos ha aprobado un medicamento para su distribución o comercialización.

CONCLUSIONES

El concepto de valor mostró ser un paradigma de caracterización importante para este proceso particular. Este artículo establece una base de valor del proceso productivo, logístico y regulatorio de productos farmacéuticos, en especial la de aquellos de carácter innovador. El proceso es desarrollado identificando, describiendo y estructurando las conexiones de las etapas de valor. Por otra parte el artículo constituye una aplicación pionera del concepto de cadena de valor y de la *metodología de análisis de funciones básicas* al análisis del proceso mencionado.

El artículo pretende facilitar el desarrollo de trabajos de optimización y mejoramiento de la eficiencia de los procesos asociados al sector farmacéutico industrial, al definirse claramente sus etapas constitutivas y sus relaciones. Una posible aplicación adicional se relaciona con sus posibilidades pedagógicas, al contemplar un espectro temático amplio, específico y completo que facilita su exposición.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Spilker B. Multinational Pharmaceutical Companies: Principles and Practices. 2ª ed. Nueva York: Raven Press; 1994.
2. Tait K. Industria farmacéutica. En: Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales Subdirección General de Publicaciones. 79.2-79.9. 1998.
3. Stone RB, Wood KL. Development of a functional basis for design. *Journal of Mechanical Design* 2000;122(1):61-69.
4. Stone RB, Kaufman MA, Rajan JR, Wood KL. Functional modeling experimental studies. *Design Engineering Technical Conferences*, Pittsburgh, 2001.
5. Croxton K, García-Dastugue S, Lambert D. The Supply Chain Management Process. *International Journal of Logistics Management* 2001;12(2):13-37.
6. República de Colombia, Ministerio de la Protección Social. Decreto 2200 de junio de 2005, por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones.
7. República de Colombia, Ministerio de la Protección Social. Decreto 481 de febrero de 2004, por el cual se dictan normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país.
8. República de Colombia, Ministerio de la Protección Social. Decreto 919 de marzo de 2004, por el cual se reglamentan las donaciones internacionales de medicamentos y dispositivos médicos.
9. República de Colombia, Ministerio de la Protección Social. Resolución 886 de marzo de 2004, por la cual se adoptan los criterios para la clasificación de los medicamentos de venta sin prescripción facultativa o venta libre.
10. República de Colombia, Ministerio de la Protección Social. Resolución 114 de enero de 2004, por la cual se reglamenta la información promocional o publicitaria de los medicamentos de venta sin prescripción facultativa o venta libre.
11. República de Colombia, Ministerio de la Protección Social. Resolución 000826 de abril de 2003, por la cual se expiden normas para el control y vigilancia de la importación, exportación,

- procesamiento, síntesis, fabricación, distribución, dispensación, compra, venta y destrucción de Materias Primas de Control Especial y medicamentos que las contengan y sobre del Estado.
12. República de Colombia, Ministerio de Salud. Decreto 1280 de junio de 2002, por el cual se organiza el Sistema de Vigilancia, Inspección y Control del Sector Salud.
 13. República de Colombia, Ministerio de Salud. Decreto 2085 de septiembre de 2002, por el cual se reglamentan aspectos relacionados con la información suministrada para obtener registro sanitario respecto a nuevas entidades químicas en el área de medicamentos.
 14. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 1203 de septiembre de 2002, por la cual se ordena al Fondo Nacional de Estupefacientes del Ministerio de Salud asumir la distribución y control de un medicamento.
 15. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 1267 de 2001, por la cual se definen las áreas técnicas de producción de los establecimientos farmacéuticos (deroga la Resolución 2509).
 16. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 1400 de agosto de 2001, por la cual se establece la Guía Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995.
 17. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 243710 de septiembre de 1999, por la cual se fijan pautas sobre etiquetas, empaques y rótulos, el uso de sticker y autorización de agotamiento de empaques.
 18. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 243711 de septiembre de 1999. Identificación lotes de fabricación.
 19. República de Colombia, Ministerio de Salud. Decreto 1792 de agosto de 1998, por el cual se modifica el Decreto 677 de 1995 y se dictan otras disposiciones.
 20. República de Colombia, Ministerio de Salud. Decreto 2091 de agosto de 1997, por el cual se modifica el artículo 14 del Decreto 677 de 1995.
 21. República de Colombia, Ministerio de Salud. Decreto 2227 de diciembre de 1996, por el cual se modifica el artículo 14 del Decreto 677 de 1995, concerniente a la fabricación y exportación.
 22. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 4536 de diciembre de 1996, por el cual se reglamenta la publicidad de los medicamentos, se adopta estos medicamentos de venta sin fórmula médica – medicamentos populares.
 23. República de Colombia, Ministerio de Salud. Decreto 341 de febrero de 1997, por el cual se modifica el párrafo del artículo 32 del Decreto 677 del 26 de abril de 1995.
 24. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 2510 de julio de 1995, por la cual se establecen los criterios y procedimientos de acreditación de entidades públicas, para la certificación de BPM, y de evaluación farmacéutica, dentro de los procesos previos a la expedición de licencia y registro sanitario de los productos objeto de control del INVIMA, que trata el Decreto 677 de 1995.
 25. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 002511 de julio de 1995, por la cual se adopta el manual de normas técnicas de calidad-guías técnicas de análisis para medicamentos, materiales médicos quirúrgicos, cosméticos y productos varios.
 26. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 2514 julio de 1995, por la cual se adopta la guía práctica de requisitos para el estudio de estabilidad
 27. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 3183 de agosto de 1995, por la cual se adopta el manual de BPM (serie 823 documento WHO informe 32).
 28. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 10911 de noviembre de 1992, por la cual se determinan los requisitos para apertura y traslado de las Droguerías o Farmacias Droguerías.
 29. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 6980 de mayo de 1991, por la cual se expiden normas para el control de la importación, exportación, fabricación, distribución y venta de medicamentos, materias primas y precursores de control especial.
 30. INVIMA. Resolución 24100 de julio de 1996, por la cual se reglamenta la publicidad de Medicamentos y se crea el Comité de Publicidad para su revisión y aprobación.
 31. INVIMA. Decreto 549 de marzo de 2001, por el cual se establece el procedimiento para la obtención del certificado de cumplimiento de las B.P.M. por parte de los laboratorios fabricantes de medicamentos que importen o produzcan en el país.
 32. OMS, Organización Mundial de la Salud. 2003a. Por una reglamentación farmacéutica eficaz como garantía de seguridad, eficacia y calidad. Ginebra.
 33. OMS, Organización Mundial de la Salud. 2003b. Derecho de propiedad intelectual, innovación y salud pública. Informe 56 Asamblea Mundial de la Salud.
 34. Organización Panamericana de la Salud (PAHO) y Red Panamericana para la Amortización de la Reglamentación (PARF) 2005, IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica.
 35. Rodríguez HA, Ponce F. Principios generales sobre diseño y producción industrial de los medicamentos. Buenas prácticas de manufactura vigentes inspección y auditoría (1994): Módulo 5. OPS, OMS y Universidad Nacional de Colombia; 1994
 36. Gennaro AR. Remington Farmacia, 20ª edición, Buenos Aires: Editorial Médico Panamericana; 2003.
 37. Porter ME. Competition in global industries. Boston: Harvard Business School Press; 1986.
 38. García RG, Olaya ES. Caracterización de la cadena de valor y abastecimiento del sector agroindustrial del café. Cuadernos de administración 2006;19(31):197-217
 39. Casadevante JF. Nuevas prácticas de Farmacia, Javier Morata editor. Madrid: Farmacotecnia; 1934.
 40. Medicusmundi. Medicamentos y desarrollo. La realidad de los medicamentos: un viaje alrededor del mundo. Disponible en URL: <http://www.medicusmundi.es/pub/medicamentosydesarrollo.pdf>
 41. Departamento Nacional de Planeación (DNP). 2004. Análisis de la cadena productiva de farmacéuticos y productos medicinales. Cadenas Productivas Estructura, comercio internacional y protección, 361-372.
 42. Medicines Control Agency. 2002. Best practice guidance on the labelling and packaging of medicines. Explanatory memorandum. Disponible en URL: <http://www.in-pharmatechnologist.com/news/mg.asp?id=26281-guidance-for-best>
 43. OMS, Organización Mundial de la Salud. 1992. Informe 32 Organización Mundial de la Salud. Ginebra.