



XVI Fórum de Ciencia y Técnica

TÍTULO: Generalización de un medicamento eficaz en el tratamiento de la Giardiasis, Secnidazol 500 mg.

AUTOR PRINCIPAL: MSc. Iverlis Díaz Polanco. Investigador Agregado



Ciudad Habana
2005



RESUMEN

El presente trabajo consistió en la Generalización de una formulación de tabletas revestidas de Secnidazol 500 mg, empleada en el tratamiento de la Giardiasis en niños y adultos. Para la elaboración de granulados y tabletas se empleó la vía húmeda o Granulación húmeda. En el revestimiento de las tabletas se utilizó un sistema hidroalcohólico empleando el preparado comercial Policoat YS 1-7003 (Opadry). Los lotes de estabilidad fueron elaborados a escala piloto, demostrando la factibilidad del proceso de fabricación a esta escala. Las tabletas revestidas presentaron adecuadas propiedades físico-mecánicas y tecnológicas y las mismas fueron envasadas en frascos plásticos de polietileno de alta densidad y sobres termoconformados. La estabilidad química y microbiológica del producto terminado fue estudiada durante 24 meses, los resultados demostraron la buena estabilidad del mismo en ambos envases. La introducción y generalización del producto se realizó con resultados satisfactorios en la Emp. Lbo. Fco. "Reinaldo Gutiérrez".

INTRODUCCION

Una de las enfermedades gastrointestinales de mayor incidencia en la población en el ámbito mundial la constituye la Giardiasis. Según reportes de la literatura especializada internacional se estima que un 70 % de la población padece de esta enfermedad.

Teniendo en cuenta la elevada incidencia dentro de la población cubana de esta enfermedad así como los limitados recursos económicos disponibles para la adquisición de los medicamentos se hace imprescindible optimizar la eficiencia de los tratamientos farmacológicos para la Giardiasis en nuestro país. Entre los grupos de fármacos empleados en el tratamiento de esta enfermedad, se encuentran los antiparasitarios que tienen como base el Imidazol, que son: Metronidazol, Ornidazol, etc. Dentro de este grupo se encuentra el Secnidazol con propiedades similares al Metronidazol y con vida media plasmática mayor.

El Secnidazol como los demás imidazoles se absorbe bien cuando se administra por vía oral; pero no lo hace en forma rápida, lo cual le permite actuar en la luz intestinal, siendo además muy importante su acción tisular frente a amebas y giardias, en la pared intestinal y en los demás sitios del organismo en donde se presenta amebiasis sistémica o trichomoniasis. La vida media plasmática es cercana a las 25 horas y la eliminación es lenta. De ahí que su posología sea reducida, se administra en dosis única o dosis dividida en dos subdosis, tanto en niños como adultos, lo que resulta en una ventaja respecto al resto de los Imidazoles.

(1 – 5)

Este producto es comercializado internacionalmente por diferentes transnacionales farmacéuticas, entre las que se encuentra la firma Rhone Poulenc, una de las mayores productoras de este tipo de medicamento y propietaria del producto Líder del mercado (Secnidal).

En el presente trabajo el CIDEM y la Emp. Lab. Fco. “Reinaldo Gutiérrez”, se dio a la tarea de diseñar, introducir a nivel industrial y generalizar una formulación de Secnidazol 500 mg en forma de tabletas revestidas, a pedido del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) y tomando en consideración las dificultades

que el país encuentra para la adquisición de este producto en el mercado internacional, así como la necesidad de contar con el mismo para el tratamiento de nuestros enfermos; cumpliendo las especificaciones que se exigen para el producto a nivel internacional.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Generalización de una formulación de Secnidazol 500 mg tableta revestida, que cumpla con las especificaciones farmacéuticas requeridas internacionalmente y que satisfaga las necesidades de la población.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecimiento de los parámetros de calidad del medicamento.
- Realización del control microbiológico y diferencial del medicamento
- Realización de los estudios de estabilidad acelerada y por vida de estante.
- Registro del medicamento.
- Establecimiento de la tecnología a escala industrial en la Emp Lbo. Fco. “Reinaldo Gutiérrez” y su producción a gran escala.
- Evaluación económica.
- Comercialización de tabletas de Secnidazol en la red de farmacias del país.

CAPÍTULO I MATERIALES Y MÉTODOS

1. Diseño de la Formulación.

El Secnidazol se absorbe bien cuando se administra por vía oral en su forma de base; por lo que no es necesario administrarlo en forma de sal. El mismo es estable a pH ácido; por lo que no se afecta cuando se libera en el estómago; por lo tanto la tableta revestida de Secnidazol, garantiza una absorción eficiente del principio activo en forma de base.

Para llevar a cabo el trabajo experimental, se empleó una materia prima de Secnidazol de la firma Trifarma SPA de procedencia italiana, la cual fue analizada químicamente según las especificaciones de calidad establecidas en la técnica del fabricante (6).

Debido a la capacidad de absorción de humedad que posee el Secnidazol, se comenzó el diseño de la formulación, con el método de Granulación Seca o Doble Compresión, con vistas a evitar el contacto directo del Secnidazol con el agua. Luego se evaluó el método de Granulación Húmeda al ser este el método más empleado en la elaboración de Formas Sólidas Orales.

El Secnidazol es un fármaco que presenta un sabor amargo, bastante desagradable al paladar; por lo que tomando en consideración lo anterior, el diseño de la formulación tuvo que estar encaminado a la búsqueda de excipientes que permitieran obtener tabletas con adecuadas propiedades físico-mecánicas y tecnológicas para poder resistir el proceso de revestimiento de las mismas, con vistas a obtener tabletas revestidas con sabor aceptable.

En este sentido fue necesario diseñar una formulación, empleando sustancias auxiliares de uso común en la Industria Farmacéutica para la elaboración de Sólidos Orales, aplicando un diseño que permitiera evaluar diferentes variables, tales como: tipo de agente aglutinante y solvente, y empleando un sistema de revestimiento hidro-alcohólico con Polycoat YS 1-7003.

La tableta revestida de Secnidazol, diseñada en el CIDEM e introducida y generalizada en la Emp. Lbo. Fco.

“Reinaldo Gutiérrez”, contiene los siguientes componentes. (Tabla I)

Tabla I Formulación de la tableta revestida de Secnidazol 500 mg. Componentes, Funciones y Especificaciones.

COMPONENTES	FUNCIONES	ESPECIFICACIONES
Secnidazol	Principio activo	Técnica Fabricante
Lactosa monohidratada	Relleno	USP 26
Almidón de maíz	Relleno	USP 26
Gelatina	Aglutinante	USP 26
Croscarmelosa sódica	Desintegrante,	USP 26
Talco especial para tabletas	Lubricante	USP 26
Estearato de magnesio	Antiadhesivo	USP 26
Dióxido de silicio coloidal 200 V	Deslizante	USP 26
Agua desionizada ⁽¹⁾	Solvente	USP 26
REVESTIMIENTO		
Policoat blanco YS 1-7003	Preparado comercial	Técnica fabricante
Amarillo # 5 Lake (Tartrazina)	Colorante	Técnica fabricante
Alcohol etílico 96 % (Clase C)	Solvente	USP 26
Agua desionizada ⁽²⁾	Solvente	USP 26

La croscarmelosa sódica utilizada como desintegrante, es adicionada intra y extragranularmente. El agua desionizada ⁽¹⁾ y ⁽²⁾ y el alcohol etílico 96 %, utilizado el primero como solvente para la humectación y los restantes para la suspensión de revestimiento, se evaporan durante los procesos de secado y revestimiento respectivamente.

El Policoat blanco YS 1-7003 (Opadry), contiene como ingredientes: hidroxipropilmetil celulosa como polímero, dióxido de titanio como opacante, polietilenglicol como plastificante y polisorbato 80 como humectante o tensioactivo.

El material de envase empleado para evaluar la estabilidad del producto, está en correspondencia con los que se comercializan a nivel internacional para el mismo, que son: Frasco plástico de Polietileno de alta densidad, de color blanco, formato 6 y sobres termoconformados de PVC/Aluminio por 4 tabletas.

Las formulaciones resultantes del diseño fueron evaluadas físico-mecánica y tecnológicamente y desde el punto de vista analítico como control de calidad. (7)

2. Escalado Piloto.

De la formulación mostrada anteriormente en la tabla I, fueron elaborados tres lotes a escala piloto, empleando el método de Granulación Húmeda y un equipamiento con una capacidad de alrededor del 10 % de la existente a nivel industrial. El flujo tecnológico de la escala esta en correspondencia con el de la unidad introductora.

Se identificaron los puntos críticos del proceso, se fijaron los parámetros tecnológicos en cada una de las etapas y se establecieron los controles del proceso.

3. Control de Calidad del Producto Terminado.

El control químico del producto terminado se realizó según una técnica analítica desarrollada y validada en el CIDEM. (8)

El control microbiológico del producto terminado se realizó según las especificaciones establecidas por la USP 23. (9)

Los Índices y Límites de las especificaciones de calidad del producto terminado se muestran en la Tabla II.

Tabla II Especificaciones de calidad del producto terminado.

ÍNDICES	LÍMITES
Características Organolépticas	Tabletas biconvexas de color ligeramente amarillo a crema.
Identificación	Los valores de absorbancia a 231 y 325 nm son coincidentes en \pm 2 %.
Valoración	90.0 % - 110.0 % (450.0 mg – 550.0 mg)
Disolución	No debe ser menor de 75.0 % (Q + 5 %) en 60 minutos.
Uniformidad de dosis	85.0 % - 115.0 %, DSR \leq 6.0 %
Conteo Microbiano	Hasta 1000 bacterias por gramo. Hasta 100 hongos por gramo. No Enterobacteriaceae. No Pseudomonas aureoginosa. No Staphylococcus aureus. No Cándida sp.

4. Introducción Industrial.

La Introducción Industrial de las tabletas revestidas de Secnidazol 500 mg se realizó en la Emp. Lbo. Fco. “Reinaldo Gutiérrez” a finales del año 2001, fabricándose tres lotes de 80 Kg cada uno, siguiendo los pasos descritos en el registro maestro de producción.

Los controles de proceso estuvieron en correspondencia con los establecidos en el escalado piloto.

A escala industrial el molinado del producto se realizó en un molino Fitz Mill, la mezcla y granulación se llevó a cabo en una mezcladora horizontal, el secado en un lecho fluidizado VIANI de capacidad 100 Kg, la troquelación en una troqueladora Manesty de 35 estaciones y el revestimiento en un bombo Pellegrini (Osteria Grande) de capacidad 100 Kg.

El control de calidad del producto terminado se realizó por los métodos analíticos establecidos. (8, 9)

5. Estudios de Estabilidad.

Los estudios de estabilidad se realizaron por los métodos de estabilidad acelerada y en vida de estante, empleando muestras de los tres lotes industriales en los envases propuestos.

En el estudio de estabilidad acelerada las muestras fueron sometidas a condiciones drásticas de almacenamiento, según lo establecido en estos casos por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Las condiciones fueron 40 °C de temperatura y 70 % \pm 5% de humedad relativa.

Las muestras fueron analizadas al inicio y transcurridos 1, 2, 3 y 6 meses.

Las muestras almacenadas a temperatura de 30 °C y humedad relativa de 70 % \pm 5%, se analizaron al inicio y transcurridos 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses, para estudiar la estabilidad del producto en vida de estante.

Para la cuantificación del principio activo se empleó la metodología descrita en la técnica desarrollada y validada en el CIDEM, la cual fue validada teniendo en cuenta los parámetros establecidos para este tipo de estudio. Como sustancia de referencia se empleó un patrón internacional que cumple con los requisitos de calidad establecidos por el fabricante.

6. Registro Sanitario.

Al cabo de los 6 meses de mantenerse las tabletas revestidas en los estudios de estabilidad acelerada y en vida de estante, se procedió a confeccionar y entregar el Expediente de Solicitud de Registro Sanitario al Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), para su posible inserción en el arsenal terapéutico del país.

7. Generalización.

En la Emp. Lbo. Fco. "Reinaldo Gutiérrez" se han elaborado desde el año 2002 hasta Mayo de 2004, 43 lotes del producto (3 896 687 tabletas). Las que se han distribuido en diferentes provincias del país, tanto a

farmacias comunitarias como centros hospitalarios y otras han formado parte del Módulo de Venezuela
(Anexos)

Capítulo II RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Diseño de la Formulación.

La gelatina se considera un buen agente aglutinante; ya que permite formar granos de gran tamaño y consistencia elevada y a partir de la granulación de una masa de polvos con una solución acuosa de gelatina se obtienen granulados y por ende tabletas de elevada resistencia mecánica, parámetro este indispensable para lograr tabletas revestidas con buena calidad tecnológica y apariencia. (10)

El Policoat YS 1-7003 constituye un preparado comercial que contiene Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como polímero, muy utilizado en recubrimiento de película; ya que al ser soluble en solventes acuosos, orgánicos y en los fluidos gastrointestinales, no interfiere con la desintegración de la tableta y la biodisponibilidad del principio activo que contenga la misma, forma una película flexible, resistente a la fractura, estable, incorpora fácilmente colorantes y resulta compatible con los mismos. (10)

Es importante señalar que al término del diseño de la formulación, de todas las variantes ensayadas, la formulación mostrada en la tabla I, resultó ser la variante tecnológica más adecuada físico-mecánica, tecnológica y químicamente, demostrándose la ventaja que ofrece el método de Granulación Húmeda en la formulación de Secnidazol 500 mg tableta revestida.

Se seleccionaron los materiales de envase que le podían conferir mayor estabilidad al producto terminado entre los disponibles en el país.

2. Escalado piloto.

La materia prima utilizada en la elaboración de los lotes pilotos cumple con las especificaciones de calidad de la técnica del fabricante. (Anexos)

Las tabletas obtenidas de los tres lotes a escala piloto presentaron adecuadas propiedades físico-mecánicas y tecnológicas, garantizándose de esta forma la reproducibilidad del método de elaboración a una mayor escala de producción y del producto entre lotes. (Tabla III)

Tabla III Resultados de la Evaluación físico-mecánica y tecnológica de las Tabletas revestidas de los lotes pilotos.

PARÁMETRO S	L-1001	L-1002	L-1003	LÍMITES
Masa ± D.S	721.3 mg ± 0.32	720.9 mg ± 0.35	721.1 mg ± 0.41	721mg ± 72.1 mg
Altura ± D.S	6.4 mm ± 0.25	6.41 mm ± 0.29	6.4 mm ± 0.32	6.4 mm ± 0.15 mm
Dureza ± D.S	9.9 Kgf ± 0.27	10.6 Kgf ± 0.31	10.1Kgf ± 0.33	9 Kgf ± 1 Kgf
Friabilidad	0.25 %	0.39 %	0.27 %	≤ 1%
Desintegración	5' 05"	6' 30"	6' 21"	≤ 30 min. en agua a 37 °C ± 2 °C.

3. Control de Calidad del Producto Terminado.

Los informes de análisis del control de calidad del producto terminado de los lotes realizados muestran en todos los casos resultados dentro de los límites establecidos en la técnica analítica para tal efecto.

Todos los lotes, de tabletas revestidas de Secnidazol 500 mg, fabricados satisfacen también el Control Microbiológico para productos no estériles, reportados en la Farmacopea de los Estados Unidos, USP 23.

Lo planteado anteriormente nos confirma el cumplimiento de los parámetros de calidad establecidos para el producto.

4. Introducción Industrial.

La introducción a escala industrial de este medicamento en la Emp. Lbo. Fco. "Reinaldo Gutiérrez" arrojó resultados tecnológicos satisfactorios, lo que nos indica que existe una buena reproducibilidad en el proceso tecnológico a mayor escala y en el producto entre lotes. (Tabla VI) Además todos los lotes cumplen con las especificaciones de calidad establecidas para dicho producto.

Tabla VI Resultados de la Evaluación físico-mecánica y tecnológica de las Tabletas revestidas de los lotes industriales.

PARÁMETRO	L-1001	L-1002	L-1003	LÍMITES
-----------	--------	--------	--------	---------

S				
Masa ± D.S	721.45 mg ± 0.52	721.64 mg ± 0.62	721.25 mg ± 0.49	721mg ± 72.1 mg
Altura ± D.S	6.41 mm ± 0.38	6.43 mm ± 0.32	6.4 mm ± 0.45	6.4 mm ± 0.15 mm
Dureza ± D.S	9.4 Kgf ± 0.42	9.2 Kgf ± 0.39	9.8 Kgf ± 0.47	9 Kgf ± 1 Kgf
Friabilidad	0.35 %	0.40 %	0.32 %	≤ 1%
Desintegración	6' 34"	6' 58"	7' 10"	≤ 30 min. en agua a 37 °C ± 2 °C.

5. Estudios de Estabilidad.

La estabilidad acelerada mostró que al cabo de los seis meses no se detectaron cambios significativos en los parámetros de calidad estudiados en ninguno de los lotes envasados en ambos envases, además aplicando el método analítico por HPLC se comprobó que en el presente estudio no se observó la aparición de productos de degradación a una concentración mayor de 1.5 % del contenido de principio activo. En la tabla IV se muestran los resultados obtenidos para los parámetros de valoración, degradación y disolución, los que nos indican que el medicamento es estable químicamente aún en condiciones drásticas de humedad y temperatura.

Tabla IV Resultados del estudio de estabilidad acelerada.

Denominación	Valoración (%)			Degradación (%)			Valor medio de Disolución (%)		
	Frascos			Plásticos					
Lote	1001	1002	1003	1001	1002	1003	1001	1002	1003
Inicial	101.05	101.32	102.05	No	No	No	100.1	101.28	100.46
1 mes	101.21	100.15	99.11	No	No	No	-	-	-
2 meses	101.14	103.04	99.00	No	No	No	-	-	-
3 meses	101.73	101.05	100.01	No	No	No	99.50	99.53	101.13
6 meses	100.13	101.88	99.02	No	No	No	98.63	99.40	99.16
	Sobres			Termoconformados					
Lote	1001	1002	1003	1001	1002	1003	1001	1002	1003
Inicial	101.00	101.22	102.01	No	No	No	99.02	100.15	99.42
1 mes	101.11	100.05	99.01	No	No	No	-	-	-

2 meses	101.04	103.00	99.05	No	No	No	-	-	-
3 meses	101.53	101.15	100.00	No	No	No	99.10	99.40	99.63
6 meses	100.10	101.68	99.50	No	No	No	99.52	99.60	99.12
Límites	90.0 – 110.0 %			> 1.5 % del contenido de principio activo			No menos de 75 % (Q+5 %) en 60 minutos		

Los resultados alcanzados en el estudio de estabilidad en vida de estante, para cada uno de los lotes, envasados en ambos envases y conservados a temperatura de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y humedad relativa de $70\% \pm 5\%$, indican que al cabo de los 24 meses, todos los parámetros analíticos estudiados como son: características organolépticas, valoración, desintegración y disolución, cumplen con los límites establecidos en la técnica analítica. En la tabla V se muestran los resultados obtenidos para los parámetros de valoración, desintegración y disolución, al ser éstos los que más pudieran afectarse con el revestimiento; los mismos se mantuvieron invariables en el período de tiempo estudiado, lo que demuestra la buena estabilidad química del producto terminado en el envase y condiciones de almacenamiento propuestas.

Los resultados del conteo microbiológico de los tres lotes del producto terminado al cabo de los 24 meses fueron satisfactorios, los que demuestran la buena estabilidad microbiológica del medicamento en el tiempo.

Tabla V Resultados del estudio de estabilidad en vida de estante.

Denominación	Valoración (%)			Desintegración (min.)			Valor medio de Disolución (%)		
Frascos Plásticos									
Lote	1001	1002	1003	1001	1002	1003	1001	1002	1003
Inicial	101.05	101.32	102.05	5'05"	6'30"	6'21"	100.1	101.28	100.46
3 meses	101.14	101.38	101.6	5'80"	5'10"	5'21"	100.58	100.23	100.4
6 meses	101.73	101.73	100.18	5'45"	5'20"	5'37"	98.98	99.06	99.06
9 meses	101.31	100.94	99.54	5'10"	5'00"	5'45"	99.08	99.13	99.1
12 meses	100.78	100.80	100.38	5'20"	4'50"	5'00"	98.72	98.86	98.93
18 meses	100.55	100.66	99.89	4'39"	4'34"	4'40"	98.83	98.66	98.66
24 meses	100.45	100.58	99.78	4'20"	4'14"	4'35"	99.3	99.41	99.35
Sobres Termoconformados									
Lote	1001	1002	1003	1001	1002	1003	1001	1002	1003
Inicial	101.00	101.20	102.00	5'10"	6'15"	6'11"	100.20	101.14	100.25
3 meses	101.25	101.18	101.40	5'78"	5'01"	5'15"	100.68	100.32	100.45
6 meses	101.65	101.55	100.05	5'12"	5'03"	5'43"	99.52	99.85	99.60

9 meses	101.24	100.86	99.67	5'01"	4'95"	5'32"	99.40	99.62	99.30
12 meses	100.65	100.70	100.17	5'14"	4'80"	5'10"	98.92	98.96	98.83
18 meses	100.45	100.42	99.95	4'26"	4'54"	4'60"	98.81	98.76	98.46
24 meses	101.18	98.19	98.32	4'16"	4'25"	4'42"	99.88	99.58	100.4
Límites	90.0 – 110.0 %			≤ 30 min. en agua a 37 °C ± 2 °C.			No menos de 75 % (Q+5 %) en 60 minutos		

6. Registro Sanitario.

El medicamento cuenta con el Registro Sanitario en el CECMED con el número M-03-108-P01 vigente hasta Agosto del año 2008, considerándose un resultado destacado del CIDEM en el año 2003 y un logro en el año 2004. (Anexos). El mismo forma parte del Cuadro Básico de Medicamentos.

7. Generalización.

Desde el año 2002 el Secnidazol 500 mg tableta revestida, forma parte del Plan de Producción de la Emp. Lbo. Fco. "Reinaldo Gutiérrez, elaborándose hasta Mayo de 2004, 43 lotes del producto (3 896 687 U), con resultados satisfactorios, propiciándose la fabricación nacional del mismo, garantizando una mayor disponibilidad de la nueva opción de este antiparasitario en las farmacias comunitarias y hospitalarias del país, aumentando con ello nuestro arsenal terapéutico. (Anexos)

El Secnidazol 500mg tableta revestida constituye un fondo exportable para el país; ya que forma parte del Módulo de Venezuela, comercializándose hasta Mayo de 2004, 265.0 millares de tabletas. (Anexos)

CAPÍTULO III EVALUACIÓN ECONÓMICA

1. Análisis Económico – Productivo Empresarial.

1.1. Indicadores específicos del resultado.

a) Demanda Anual (Plan de producción para el año 2004): 3 920 000 tabletas (1).

b) Costo de Producción / unidad: \$ 0.0747 / tableta (1).

c) Costo de producción / unidad en divisas vivas: 0.056 USD / tableta (1).

d) Importe total del costo de producción (CP):

$$CP = 3\,290\,000 \text{ tabletas} \times \$ 0.0747 = \$ 292\,824.$$

e) Importe total del costo de producción en divisas vivas (CPdv):

$$CP \text{ dv} = 3\,290\,000 \text{ tabletas} \times \$ 0.056 \text{ USD} = \$ 219\,520 \text{ USD}.$$

f) Precio de importación en el mercado mundial (PI):

$$PI \text{ de } 10 \text{ tabletas de Secnidazol } 500 \text{ mg} = \$ 3 \text{ USD/frasco (2).}$$

$$PI \text{ de } 1 \text{ tableta} = \$ 0.30 \text{ USD}.$$

g) Valor de la importación (VImp.):

$$Vimp = 3\,920\,000 \text{ tabletas} \times 0.30 \text{ USD} = 1\,176\,000 \text{ USD}.$$

Nota:

Conversión monetaria: \$ 1 Peso cubano = \$ 1 USD (MEPLAN)

Fuentes:

(1) Empresa Laboratorio Farmacéutico “Reinaldo Gutiérrez”

(2) Contrato de Importación Año 2000, MediCuba.

1.2. Indicadores del efecto económico empresarial:

a) Eficiencia económica interna:

Ü Beneficio neto o ahorro (BN):

$$BN = Vimp \times CP = \$1\,176\,000 \times \$ 292\,824 = \$ 883\,176$$

Ü Costo / Valor de importación:

$$\$ 292\,824 / \$1\,176\,000 = \mathbf{0.25}$$

Ü Rentabilidad:

$$BN / CP = \$ 883\,176 / \$ 292\,824 = \mathbf{3.02}$$

Ü Nivel de ganancia (ahorro) / unidad:

$$PI / \text{unidad} - Cp / \text{unidad} = \$ 0.30 - \$ 0.0747 = \$ \mathbf{0.225 \text{ USD}}$$

1.3. Efecto económico sobre la balanza de pago:

a) Por concepto de sustitución de importaciones (SI): \$ 1 176 000 USD / año.

b) Efecto neto sobre la balanza de pago (EN):

$$EN = SI - CP_{dv} = \$ 1\,176\,000 \text{ USD} - \$ 219\,520 \text{ USD} = \$ \mathbf{956\,480 \text{ USD / año.}}$$

2. Efecto económico del resultado de la Introducción/Generalización.

Año 2002:

a) Volumen real producido: 771 426 tabletas (1).

b) Valor de la Importación (Vimp):

$$Vimp = 771\,426 \text{ tabletas} \times \$ 0.30 \text{ USD} = \$ 231\,427.8 \text{ USD.}$$

c) Costo de producción (CP):

$$CP = 771\,426 \text{ tabletas} \times \$ 0.0747 = \$ 57\,625.5.$$

d) Efecto económico (E.E):

$$E.E = Vimp - CP = 231\,427.8 \text{ USD} - \$ 57\,625.5 = \$ \mathbf{173\,802.3/año}$$

Año 2003:

a) Volumen real producido: 2 544 000 tabletas (1).

b) Valor de la Importación (Vimp):

$$Vimp = 2\,649\,304 \text{ tabletas} \times \$ 0.30 \text{ USD} = \$ 794\,791.2 \text{ USD.}$$

c) Costo de producción (CP):

$$CP = 2\,649\,304 \text{ tabletas} \times \$ 0.0747 = \$ 197\,903.$$

d) Efecto económico (E.E):

$$E.E = Vimp - CP = \$ 794\,791.2 \text{ USD} - \$ 197\,903 = \$ \mathbf{596\,888.2/año}$$

Año 2004:

e) Volumen real producido: 3 613 200 tabletas (1).

f) Valor de la Importación (Vimp):

$$\text{Vimp} = 3\,613\,200 \text{ tabletas} \times \$ 0.30 \text{ USD} = \$ 1\,083\,960 \text{ USD.}$$

g) Costo de producción (CP):

$$\text{CP} = 3\,613\,200 \text{ tabletas} \times \$ 0.0747 = 269\,906,04 \$$$

h) Efecto económico (E.E):

$$\text{E.E} = \text{Vimp} - \text{CP} = 1\,083\,960 \text{ USD} - 269\,906,04 \$ = \$ \mathbf{814\,053,96 /año}$$

Año 2005:

d) Volumen real producido: 7 889 500 tabletas (1).

e) Valor de la Importación (Vimp):

$$\text{Vimp} = 7\,889\,500 \text{ tabletas} \times \$ 0.30 \text{ USD} = \$ 2\,366\,850 \text{ USD.}$$

f) Costo de producción (CP):

$$\text{CP} = 7\,889\,500 \text{ tabletas} \times \$ 0.0747 = 589\,345,65 \$.$$

d) Efecto económico (E.E):

$$\text{E.E} = \text{Vimp} - \text{CP} = \$ 2\,366\,850 \text{ USD} - \$ 589\,345,65 = \$ \mathbf{1\,777\,504,35/año}$$

Efecto económico total (4 años): 173 802.3/año + \$ 596 888.2/año + \$ 814 053,96/año + \$ 1 777 504,35/año = **\$ 3 362 248,81 USD.**

El Secnidazol es un fármaco que tiene una gran demanda de 3 920 000 tabletas/año en el mercado farmacéutico nacional según el Plan de Producción de QUIMEFA conciliado con el Centro de Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF) del MINSAP. En el mercado internacional tiene altos precios por unidad (\$0.30 USD/Tableta), siendo su costo de producción nacional solamente de \$ 0.0747/tableta, para un nivel de ahorro neto por unidad de **\$ 0.225 USD.**

De cumplirse el Plan de Producción Anual, el efecto económico sobre la Balanza de Pago del país, estará en el orden de los **\$ 956 480 USD / año.** Alcanza indicadores muy favorables de la Eficiencia Económica como se refleja en la Rentabilidad de 3.02 y del Costo de Producción/ Valor de Importación de 0.25, representando su obtención solamente ¼ del precio mayorista de venta del producto en el mercado mundial.

En la etapa de introducción y generalización del producto para el Sistema Nacional de Salud durante los años

2002, 2003, 2004 y 2005 el efecto económico real asciende a **\$ 3 362 248,81 USD** en términos de ahorro por concepto de sustitución de importaciones para el país, si se hubiese tenido necesidad de adquirir estos volúmenes del medicamento en el extranjero.

IMPACTO SOCIAL

- **EN LA SALUD**

1. Disminuye la morbilidad.
2. Mejora la calidad de vida del paciente, al ser el producto efectivo sólo en 15 días de tratamiento y presentar escasos efectos secundarios, la calidad de vida del paciente mejora, ya que los síntomas característicos de la giardiasis desaparecen inmediatamente después del tratamiento.
3. Incrementa la mejora continua de la calidad de los servicios de salud, en todos los niveles de atención y en todo tipo de instituciones, ya que se encuentra aplicado a todos los niveles de salud desde la atención primaria donde juega un papel indispensable el médico de familia, hasta los niveles secundarios (farmacias hospitalarias) y terciarios (instituto de gastroenterología).
4. La población cubana está satisfecha con el producto ya que notan una mejoría inmediata después del tratamiento, el medicamento produce escasos efectos secundarios y la dosis es única.
5. Se puede dar una utilización racional, efectiva y óptima de los recursos y servicios, ya que se encuentra distribuido en la red de farmacias comunitarias y hospitalarias del país.
6. Disminuyen los ingresos y las estadías hospitalarias al ser el tratamiento del producto de carácter ambulatorio y presentar escasos efectos secundarios.

CONCLUSIONES

1. Se establecieron los parámetros de calidad del Secnidazol 500 mg tableta revestida.
2. Se comprobó que la formulación de tabletas revestidas de Secnidazol 500 mg es químicamente estable, conservada en condiciones ambientales y en condiciones de estabilidad acelerada de humedad y temperatura y envasada en frascos plásticos de polietileno de alta densidad formato 6 y sobres termoconformados de PVC/Aluminio, hasta los 24 meses de fabricados.
3. Se diseñó el proceso tecnológico escalable a nivel piloto e industrial de tabletas revestidas de Secnidazol 500 mg.
4. El medicamento cuenta con el certificado de registro No. M-03-108-P01, otorgado por el CECMED.
5. Las tabletas revestidas de Secnidazol 500 mg, forman parte del Cuadro Básico de Medicamentos.
6. La producción de Secnidazol 500 mg/tableta se encuentra incluida dentro del Plan Venezuela.
7. El costo de producción nacional es solamente de \$ 0.0747 / tableta, para un nivel de ahorro neto por unidad de **\$ 0.225 USD**.
8. De cumplirse el Plan de Producción Anual, el efecto económico sobre la Balanza de Pago del país, estará en el orden de los **\$ 956 480 USD / año**
9. Su obtención a nivel nacional solamente representa $\frac{1}{4}$ del precio mayorista de venta del producto en el mercado mundial.
10. En la etapa de introducción y generalización del producto para el Sistema Nacional de Salud, el efecto económico real asciende a **\$ 3 362 248,81 USD** en términos de ahorro por concepto de sustitución de importaciones para el país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, Ed. 47, México, 2001 (1863).
2. Goodman and Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 7 ed., Buenos Aires:Medica Panamericana, 1998.
3. Martindale W. The Extra Pharmacopoeia. 32 ed., London: The Pharmaceutical Press, 1999.
4. The Merck Index. 11 ed., Rahway:Merck, 1989.
5. USP DI. Drug Information. 13 ed., Rockville:Convention, 1993.
6. Técnica analítica para el control de la calidad de Secnidazol materia prima, Cod. 170114/A, Trifarma SPA, Italia.
7. Iraizos A. y Bilbao O. Conferencias de Tecnología Farmacéutica II: Tabletas. Editora ENPES, La Habana:Universidad de la Habana, 1990.
8. Antonio Moya y col. Técnica analítica para el Control de la calidad y estudios de estabilidad de tabletas de Secnidazol 500 mg. 2001.
9. United States of Pharmacopoeia USP 26. 2003. United States Pharmacopeial Convention, Inc., Mack printing, Versión electrónica.
10. Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, 2215 Constitution Avenue, N.W, Washington, 2000.