

Alianza estratégica universidad - empresa para fortalecer capacidades científicas y tecnológicas de una industria farmoquímica. Caso de estudio Universidad Autónoma del Estado de México y Signa, S.A. de C.V.

Abstract

The linking of the Autonomous University of the State of Mexico with the company Signa, SA de CV is part of a joint work according to the need to be more competitive in world markets.

Although this relationship formally began in 1999 with some collaborative actions, from late 2012, when resuming under a scheme of continuous improvement and knowledge management, seeking to strengthen their scientific and technological capabilities.

Therefore a collaborative program was created that includes four strategic areas: human resources training, development of technological projects, managing projects for external financing and a comprehensive program of audit; which gives rise to a strategic partnership, where both entities have developed a new organizational culture based on learning and oriented to the new demands of competitiveness with a focus on and a perspective of sustainable innovation.

Resumen

La vinculación de la Universidad Autónoma del Estado de México con la empresa Signa, S.A. de C.V. se enmarca en un trabajo articulado acorde a la necesidad de ser más competitivos en los mercados mundiales.

Aún cuando esta vinculación inició formalmente en 1999 con algunas acciones de colaboración, es a partir de finales del año 2012 cuando se retoma bajo un esquema de mejora continua y de gestión del conocimiento, buscando fortalecer sus capacidades científicas y tecnológicas.

Para lo cual, se diseñó un programa de colaboración que comprende cuatro líneas estratégicas: formación de recursos humanos, desarrollo de proyectos tecnológicos, gestión de proyectos para su financiamiento externo y un programa integral de auditoría; lo que da lugar a una alianza estratégica, donde ambas entidades han desarrollado una nueva cultura organizacional basada en el aprendizaje y orientado a las nuevas exigencias de competitividad con un enfoque y una perspectiva de innovación sustentable.

1. Introducción y Objetivos

Inmersos en los constantes cambios y perspectivas de un entorno globalizado, de desarrollo de nuevos mercados y regulaciones, las alianzas de colaboración entre las instituciones

educativas y el sector productivo resultan estratégicas para desarrollar proyectos de beneficio mutuo, de transferencia de conocimientos y capacitación de recursos humanos que deriven en soluciones tecnológicas, en la productividad y la capacidad innovadora de las empresas.

En este contexto, la Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMéx), comprometida con su quehacer social, ha experimentado un progresivo proceso de apertura al exterior, buscando una mayor integración con el entorno y procurando aportar soluciones adecuadas a las exigencias de su comunidad. Lo cual, se ha acrecentado, principalmente con el sector productivo y partiendo de un respaldo de más de 25 años de experiencia en la formación de recursos humanos con estudios de posgrado, así como en la oferta de servicios tecnológicos con personal certificado y laboratorios acreditados.

El caso de Signa, S.A. de C.V. es un claro ejemplo de una vinculación academia - empresa que se enmarca en un trabajo articulado acorde a la necesidad de ser más competitivos en los mercados mundiales.

Cabe mencionar que, Signa es una de las empresas farmoquímicas más importantes del Estado de México, dedicada a la manufactura de alrededor de dos mil toneladas anuales de 64 ingredientes activos farmacéuticos (API's, por sus siglas en inglés); de las cuales, aproximadamente el 95% es exportado a países como Estados Unidos, Canadá, Japón y Alemania.

Su colaboración con la Facultad de Química, inicia formalmente en el año de 1999, mediante el establecimiento de un convenio general de colaboración de vigencia indefinida. Al cual, le siguieron algunos otros convenios (octubre de 2006, marzo de 2009 y noviembre de 2010), referentes a programas de formación y capacitación profesional, intercambio académico, proyectos de investigación, así como de servicios de asesoría y apoyo técnico; como fue el caso de la investigación "Soporte analítico en elucidación de estructuras y caracterización físico-químico de proyectos".

Dicha colaboración ha sido retomada por ambas entidades bajo un esquema de mejora continua y de gestión del conocimiento, buscando fortalecer capacidades científicas y tecnológicas que respondan a las actuales exigencias de competitividad en el sector farmacéutico.

2. Método

En el marco del convenio general de colaboración celebrado entre la Facultad de Química de la UAEMéx y la empresa Signa, S.A. de C.V., y buscando conformar una alianza estratégica -más allá de una colaboración puntual en la ejecución de proyectos específicos-, se planteó la necesidad de conformar un programa integral de fortalecimiento de capacidades científicas y tecnológicas.

Por lo cual, durante los meses de noviembre y diciembre de 2012, investigadores de la institución educativa sostuvieron diversas reuniones y seminarios de planeación estratégica con el personal directivo y técnico de la empresa, con la finalidad de detectar y definir los programas de colaboración.

Por parte de la institución académica se expusieron el marco de referencia de los posgrados industria - academia y el modelo de Maestría Profesional en Calidad Ambiental que se

oferta desde septiembre de 2009; así como sus capacidades científicas y tecnológicas. Respecto a la empresa, se presentaron las áreas de interés para desarrollar proyectos de investigación, desarrollo tecnológico e innovación ante las nuevas exigencias de competitividad y sustentabilidad.

En un esfuerzo por conjuntar conocimientos, experiencias y recursos, se identificaron las necesidades y capacidades de ambas entidades. Lo que derivó en el diseño de un programa de colaboración que comprende cuatro líneas estratégicas (formación de recursos humanos, desarrollo de proyectos tecnológicos, gestión de proyectos para su financiamiento externo y un programa integral de auditoría); mismo que fue formalizado mediante un convenio, en el que ambas partes asumen compromisos y se integran grupos de trabajo para su seguimiento, evaluación y retroalimentación.

Las primeras acciones realizadas coordinadamente consistieron en la selección del personal que se incorporaría al programa de posgrado y la definición de proyectos tecnológicos en áreas prioritarias. De igual forma, se conformaron redes de cooperación con grupos de investigación multidisciplinario para la ejecución de los proyectos, así como un equipo de trabajo para la gestión de recursos de nuevos proyectos ante instancias financiadoras.

3. Resultados y discusión

El programa de colaboración para fortalecer capacidades científicas y tecnológicas, planteado bajo un esquema de mejora continua y de gestión del conocimiento, comprende las siguientes cuatro líneas estratégicas: formación de recursos humanos; desarrollo de proyectos tecnológicos; gestión de nuevos proyectos para su financiamiento externo y; un programa integral de auditoría en la empresa; las cuales se describirán detalladamente en los siguientes apartados.

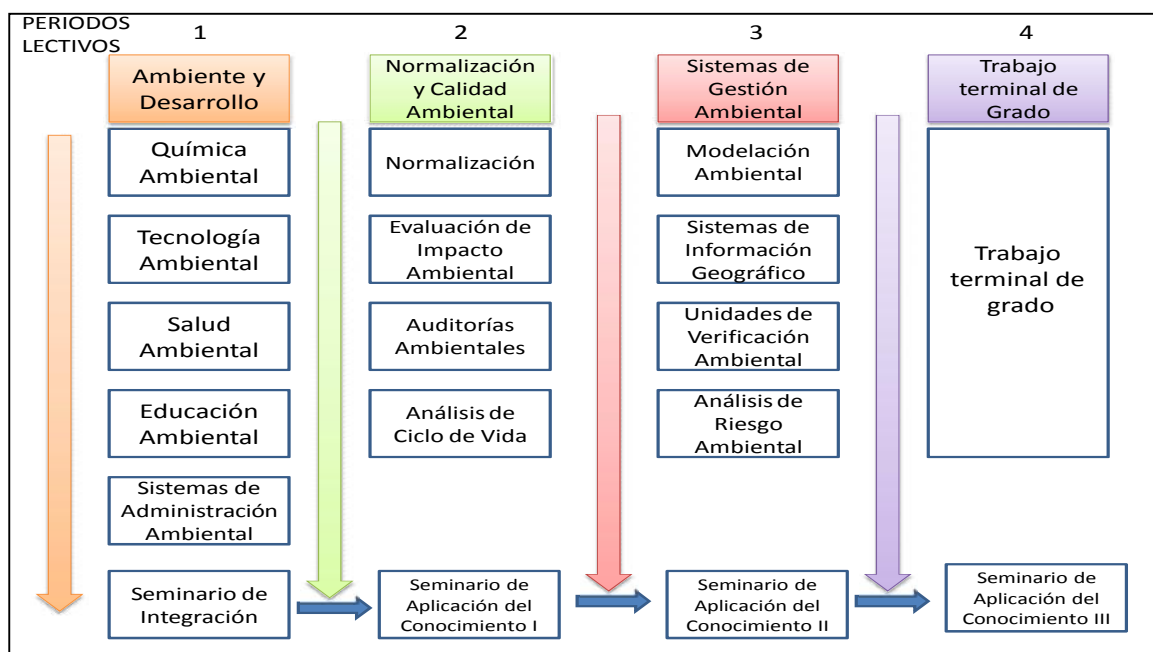
3.1 Formación de recursos humanos

Una de las principales necesidades identificadas por la empresa, se refiere a la continua formación y actualización de sus recursos humanos, por lo que solicitó la capacitación de su personal en el Programa de Maestría Profesional en Calidad Ambiental; cuyo diseño curricular -basado en competencias- incluye unidades de aprendizaje intrínsecamente relacionadas con temáticas multi e interdisciplinarias (Figura 1), orientadas a conocimientos especializados, habilidades y actitudes necesarias para generar proyectos tecnológicos y soluciones de alto valor agregado.

Para lo cual, se seleccionaron a 10 personas que cursaran este programa durante dos años, a partir de febrero de 2013 y a quienes se les asignó un grupo de tutores para el desarrollo de sus trabajos de tesis; mismos que ya han sido registrados ante las autoridades académicas respectivas.

Cabe señalar que para la operación del programa de estudios se instrumentaron algunos mecanismos y ajustes administrativos para adaptarlo a las necesidades de la empresa; considerándose como una “maestría itinerante”, que se imparte los días jueves y viernes en instalaciones de Signa (ubicadas en la Zona Industrial Toluca, municipio de Toluca, Estado de México) y los sábados, en la Facultad de Química.

Figura 1. Plan de estudios de la Maestría Profesional en Calidad Ambiental



3.2 Desarrollo de proyectos tecnológicos

Signa es una empresa que está en búsqueda constante de tecnología, debido a los cambios experimentados en la demanda de productos y a la necesidad de ser más competitivos en los mercados mundiales.

En este contexto, la empresa identificó la oportunidad de realizar proyectos conjuntos en cuatro áreas prioritarias: instrumentación analítica, tecnología de proceso, sistemas de gestión y, transferencia de tecnología; para las cuales se plantearon proyectos específicos y se asignaron grupos de trabajo, integrados tanto por investigadores de la Facultad de Química de la UAEMéx, como por personal técnico y directivo de la empresa Signa.

Cuadro 1. Áreas de investigación prioritarias y algunos de sus proyectos específicos

Áreas de investigación	Temas de desarrollo	Proyectos específicos
Instrumentación Analítica	<ul style="list-style-type: none"> • Acreditación del laboratorio de investigación • Desarrollo y validación de técnicas analíticas • Cromatografía Líquida de Alto Desempeño (HPLC) 	<ul style="list-style-type: none"> • Síntesis, caracterización y genotoxicidad de principios farmacéuticos de alta potencia • Identificación, caracterización y control de impurezas en principios activos farmacéuticos • Desarrollo de nuevos ingredientes activos farmacéuticos (API's)
Tecnología de proceso	<ul style="list-style-type: none"> • Operaciones unitarias • Escalamiento de procesos • Implementación de 	<ul style="list-style-type: none"> • Modelación y simulación de reacciones de hidrogenación de nuevos productos

	nuevas tecnologías <ul style="list-style-type: none"> • Estandarización de procesos de manufactura • Simulación y optimización numérica 	<ul style="list-style-type: none"> • Optimización de las principales operaciones unitarias de purificación (cristalización, filtración y secado)
Sistemas de gestión	<ul style="list-style-type: none"> • Captación y desarrollo de capital humano • Cumplimiento de requerimientos regulatorios • Análisis de riesgo • Administración de proyectos y finanzas 	<ul style="list-style-type: none"> • Programa de manejo integral de residuos líquidos • Recuperación de disolventes • Sistema de Gestión Integral (calidad, ambiental, seguridad y salud ocupacional, tecnología)
Transferencia de tecnología	<ul style="list-style-type: none"> • Gestión de la propiedad industrial • Vigilancia tecnológica • Estudios de prospectiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Gestión integral en tecnología de procesos para el desarrollo de nuevos productos • Polimorfismo

A manera de conceptualizar el listado de los proyectos que refiere el Cuadro 1, cabe incluir las siguientes notas:

En la empresa es de vital importancia la producción estandarizada de los API's, conforme los atributos críticos de calidad (CQA, por sus siglas en inglés) que se especifiquen. Un CQA es una propiedad o característica física, química o microbiológica que debe ser medida en un límite, rango o distribución apropiada con el fin de asegurar la calidad deseada del fármaco (características organolépticas, contenido uniforme, estabilidad, adecuada biodisponibilidad).

En el desarrollo de los API's se realizan diferentes estudios destinados a conocer las propiedades fisicoquímicas de sus componentes, tales como: pureza, solubilidad, capacidad de absorción, estabilidad, compatibilidad y polimorfismo; esta última característica puede afectar la estabilidad química del principio activo y la velocidad de absorción (biodisponibilidad).

El polimorfismo es la capacidad que tiene un compuesto para cristalizar en más de una estructura cristalina; cada uno de ellos puede presentar comportamientos en sus propiedades fisicoquímicas diferentes, siendo desde el punto de vista farmacéutico importante la densidad, la dureza, la tendencia higroscópica, la velocidad de solubilización, la estabilidad térmica o el comportamiento en suspensión y por ello es importante tener caracterizado cada uno de ellos y analizar su impacto regulatorio y legal.

Dicho lo anterior, entre los principales beneficios esperados de los proyectos, se enlistan los siguientes: incremento del portafolio de productos; implementación exitosa de nuevos procesos; instalación de plantas piloto; optimización de operaciones unitarias; reducción de riesgos de seguridad inherentes a los procesos; control de calidad de los nuevos productos; cumplimiento de requerimientos regulatorios; reducción de costos de operación y recuperación de disolventes.

Es importante mencionar que, el personal de la empresa que participa en estos proyectos fue asignado conforme el perfil de sus actividades, buscando una interacción horizontal y vertical de los diferentes niveles jerárquicos de la organización.

3.3 Gestión de proyectos tecnológicos ante instancias financiadoras

Para Signa, clasificada como un empresa mediana, la inversión en investigación y desarrollo es una acción estratégica para elevar su productividad e innovar ante escenarios globales competitivos.

Por lo que, adicionalmente, se planteó la necesidad de conformar un grupo de trabajo academia-empresa para la gestión de nuevos proyectos y su seguimiento respectivo ante instancias de gobierno federales, como el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT); así como estatales, tal es el caso del Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología (COMECYT), que otorgan importantes apoyos para la investigación científica, el desarrollo tecnológico y la innovación.

Los programas o instrumentos de apoyo en los cuales, actualmente se está participando se muestran en el Cuadro 2.

Cuadro 2. Proyectos gestionados ante instancias financiadoras, 2013

Proyectos	Programa	Instancia financiadora
Administración de riesgos de procesos de manufactura de API's de alta potencia	Programa de Estímulos a la Innovación	CONACYT
Análisis de tecnologías de proceso para el escalamiento y reducción de riesgos en la fabricación de API's	Fortalecimiento de las capacidades científicas y tecnológicas del Estado de México	COMECYT
Acreditación del laboratorio de investigación y desarrollo	Vinculación universidad - empresa	COMECYT

Cabe señalar que los proyectos enunciados anteriormente, cumplen con los requerimientos de vinculación academia - empresa que señalan los tres diferentes programas de apoyo; cuya característica principal para el desarrollo de los proyectos involucra diferentes esquemas de colaboración y participación de recursos humanos calificados.

De tal manera que, en estos proyectos se apoyaran las siguientes actividades: formación especializada del personal de la empresa a través de la Maestría Profesionalizante en Calidad Ambiental; estancias sabáticas de investigadores; atracción temporal de expertos que brinden capacitación, asistencia técnica y/o asesoría especializada; estancias de profesores y de alumnos que se encuentran cursando el último semestre de la licenciatura de Ingeniería Química y Químico Farmacéutico Biólogo.

Asimismo, es de destacarse que la empresa ya ha sido beneficiada en el Programa de Estímulos a la Innovación, mediante el apoyo económico a los proyectos “Desarrollo tecnológico para nuevos activos farmacéuticos” en el año 2009 y, “Desarrollo de tecnología químico analítica para la producción de activos farmacéuticos”, en 2012.

3.4 Programa integral de auditoria

Como cuarta línea estratégica de colaboración, se acordó poner en marcha un programa integral de auditoria para detectar oportunidades de mejora, en cuanto a los siguientes aspectos: Requerimientos de acreditación de laboratorios de investigación, conforme la norma NMX-EC-17025-IMNC-2006; Prestación de servicios analíticos para otras compañías; Verificación de las herramientas de la Tecnología Analítica de Procesos (PAT, por sus siglas en inglés), que permiten controlar los atributos críticos de calidad durante los procesos de manufactura a través de mediciones oportunas; Escalamiento de procesos y; Gestión de la tecnología.

3.5 Los primeros resultados de la alianza estratégica

La relación de trabajo entre la institución académica y la empresa es considerada verdaderamente como una alianza estratégica, puesto que va más allá de actividades conjuntas que han sido cimentadas durante más de 13 años; ahora la colaboración involucra mayores alcances, perspectivas e interacciones con otros actores de la cadena de valor (proveedores, distribuidores, clientes y consumidores, así como empresas de servicios, asociaciones empresariales, dependencias de gobierno, instituciones de salud y financieras).

Parte importante del establecimiento del programa integral de colaboración, radica en la integración de grupos de investigación multidisciplinario y la constitución de nuevas redes de cooperación, en un esfuerzo por conjuntar conocimientos, experiencias y recursos.

De igual forma, la definición de los proyectos tecnológicos, actualmente en desarrollo, son un claro ejemplo de la dinámica empresarial ante los retos de proveer soluciones tecnológicas a su productividad y capacidad innovadora.

En este sentido, entre las metas planteadas, destaca la instalación de 2 plantas piloto; equipamiento y acondicionamiento de secadores; incrementar el porcentaje de disolvente recuperado utilizado en los procesos de manufactura de API's (generación de 20,000 toneladas al año de 22 diferentes mezclas) de un 40% a un 60% mínimo; integrar 13 desarrollos tecnológicos susceptibles de transferencia al año; escalamiento de procesos mediante simulación numérica (CFD, Computacional Fluid Dynamics) que permite minimizar tiempos y costos, garantizando un proceso más limpio y exitoso; así como, incrementar el portafolio de productos (actualmente de 64) hasta alcanzar 77 productos en el año 2020.

También es importante resaltar que, los grupos de trabajo han mantenido actividades permanentes relacionadas con estudios de viabilidad técnico - económica de los proyectos; ensayos, pruebas y análisis técnicos; documentación de aspectos regulatorios y normas aplicables; así como de inteligencia competitiva y protección de la propiedad industrial.

En todos estos procesos, ambas entidades han desarrollado una nueva cultura organizacional basada en el aprendizaje y orientado a las nuevas exigencias de competitividad con un enfoque y una perspectiva de innovación sustentable.

Además de que, la experiencia adquirida por los investigadores de la Facultad de Química ha sido muy significativa en la generación y aplicación de conocimientos, en la resolución de problemas concretos y sobre todo, en la formación y capacitación permanente de Recursos Humanos que laboran en el sector productivo.

Así, se busca fortalecer en la organización empresarial, competencias y capacidades para acrecentar la competitividad y su posicionamiento en el mercado, generar oportunidades de nuevos negocios de alto valor agregado y aportar soluciones adecuadas al cumplimiento de diversos instrumentos indicativos y regulatorios (nacionales e internacionales).

4. Conclusiones

Ante los actuales escenarios globales de desarrollo de nuevos mercados, regulaciones y normas, cada vez más, las empresas asumen que su rentabilidad futura depende de sus gastos actuales en investigación y desarrollo, su actividad de patentamiento, los sistemas de gestión de la calidad y ambientales, y muchas otras facetas de la estrategia empresarial; de ahí que el desempeño competitivo dependa de la formación de capital intelectual y de la capacidad de innovar.

De acuerdo a la Agenda para el sector farmacéutico del Estado de México (COMECYT, 2012), los retos actuales que enfrenta el sector farmacéutico son: la disminución de la tasa de descubrimiento de nuevos principios activos; el incremento de los requerimientos regulatorios; la ampliación en la percepción de riesgo de la sociedad y; el aumento de los costos de desarrollo de nuevos medicamentos.

En este contexto mundial altamente competitivo, con mercados globalizados y altos costos de investigación y desarrollo de nuevos productos, las alianzas estratégicas son un importante mecanismo para fortalecer capacidades científicas y tecnológicas que detonen la capacidad de innovar e incidan en el desarrollo económico del país.

Bajo esta perspectiva, durante el trabajo conjunto academia - empresa, se consideran las reglas que rigen la producción y comercialización de bienes y servicios en su cadena de valor en un ámbito de sustentabilidad y de oportunidades detectadas; donde el factor clave es la formación de capital humano que, desde su ámbito laboral (empresa, academia o gobierno) se involucra en el diseño de programas y estrategias que generen ventajas competitivas y oportunidades de desarrollo.

De esta forma, podemos concluir que los proyectos a desarrollar son de gran envergadura, por lo que seguramente incrementaran la capacidad de innovar en productos y procesos, al fortalecerse las capacidades científicas y tecnológicas de la empresa y de la institución educativa.

Referencias

Albornoz, M. Política científica y tecnológica: una visión desde América Latina. **Revista Iberoamericana de Ciencia, Tecnología, Sociedad e Innovación** (1), septiembre – diciembre 2001.

Asociación Latino-Iberoamericana de Gestión Tecnológica. **Innovación Tecnológica, Universidad y Empresa**. Madrid: Organización de Estados Iberoamericanos para la Educación, la Ciencia y la Cultura. Colección Temas de Iberoamérica. 2003. 514 p.

Asociación Mexicana de Directivos de la Investigación Aplicada y el Desarrollo Tecnológico, A.C. (ADIAT). **Oficinas de Transferencia de Tecnología. Fundamentos para su formación y operación en México**. México, 2010.

Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica, A.C. (AMIIF). En <http://www.amiif.org/cms>. Consulta el 10 de febrero de 2013.

Asociación Nacional de Fabricantes de Medicamentos, A.C. (ANAFAM). En <http://www.anafam.org.mx>. Consulta el 10 de febrero de 2013.

Bianchi, M., Cavaliere, A., Chiaroni, D., Frattini, F., Chiesa, V. Organizational models for Open Innovation in the bio-pharmaceutical industry: An exploratory analysis. **Technovation**. 31:22-33. 2011.

Cámara de Diputados de la LXI Legislatura. **Situación del sector farmacéutico en México**. Comité de Competitividad. Centro de Estudios Sociales y de Opinión Pública. México, 2010.

Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA). En <http://www.canifarma.org.mx>. Consulta el 10 de febrero de 2013.

Casas, R. (coord.) **La formación de redes de conocimiento. Una perspectiva regional desde México**. Barcelona: Instituto de Investigaciones Sociales, UNAM, Anthropos Editorial, 2001.

Castro M. E., Fernández de Lucio I., Gutiérrez G. A. y Añón M. M.J. La estrategia de dinamización en la cooperación investigación-empresa: Desarrollo conceptual y aplicaciones. **Memorias del IX Seminario Latinoamericano de Gestión Tecnológica ALTEC 2001**. San José, Costa Rica, octubre de 2001.

Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología (COMECYT). **Agenda del Estatal de Innovación para el Estado de México**. Programa Desarrollo de Sistemas Estatales de Innovación en México. México, 2012.

Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología (COMECYT). **Agenda para el sector farmacéutico del Estado de México**. Programa Desarrollo de Sistemas Estatales de Innovación en México. México, 2012.

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT). **Programa Especial de Ciencia, Tecnología e Innovación 2008-2012**. México, 2008.

Corona, T. L. Innovación y competitividad empresarial. **Aportes**. Puebla. VII, 20, 55-65. 2002.

Dussel, E. **Las Industrias Farmacéutica y Farmoquímica en México y el Distrito Federal**. CEPAL. 1999. 130 pp.

Fundación COTEC para la Innovación Tecnológica. **Pautas Metodológicas en Gestión de la Tecnología y de la Innovación para empresas**. Madrid: COTEC. Tomos I, II y III, 1999.

Instituto Mexicano de Normalización y Certificación (IMNC). **NMX-EC-17025-IMNC-2006. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración**. México, 2007.

Instituto Mexicano de Normalización y Certificación (IMNC). **NMX-GT-001-IMNC-2007. Sistema de Gestión de la Tecnología -Terminología-**. México, 2007.

Markham, S.K. Llevar las tecnologías del laboratorio al mercado. **Innovación y Competitividad**, México, D.F.: ADIAT, IX (36), p 17-34. 2009.

Mizrahi, E. **Regulación y competencia en el mercado de medicamentos**. CEPAL, Serie Estudios y Perspectivas, México. No. 121, noviembre de 2010. 65 pp.

Pacheco, V., Sánchez, J. y Mejía, G. Gestión Tecnológica en empresas del Estado de México. **Memorias del V Congreso Internacional de Sistemas de Innovación para la Competitividad 2010**. Guanajuato: CONCYTEG, agosto de 2010. 1 CD. ISBN:978-607-95030-7-9.

Plascencia, M. La Industria Farmacéutica en México. **Sociedad Química de México**. 3(1), 30-31. 2009.

Sebastián J. Las redes de cooperación como modelo organizativo y funcional para la I+D. **Redes**. Universidad Nacional de Quilmes. Argentina. 7,15 97–111. 2000.

Secretaría de Educación Pública. **La Administración de la Vinculación: Cómo hacer qué**. Tomo I y II. México, 2002.

Secretaría de Salud. **Hacia una política farmacéutica integral para México**. México, 2005.

Solleiro, J.L. y Castañón, R. **Gestión Tecnológica: conceptos y prácticas**. México, D.F.: Plaza y Valdés, S.A. de C.V., 2008.

Universidad Autónoma del Estado de México. **Plan de Desarrollo 2008 - 2012 de la Facultad de Química, UAEMéx**. México, 2008.

Universidad Autónoma del Estado de México. **Plan de Desarrollo 2012 - 2016 de la Facultad de Química, UAEMéx**. México, 2012.

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. **Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients**. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). August 2001.