

00524
33



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**"PROPUESTA PARA EL ESTABLECIMIENTO
DE UN LABORATORIO INTEGRADOR"**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A :

CLAUDIA CONDE ROBREDO



MÉXICO, D. F.



2003

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

PAGINACIÓN DISCONTINUA

JURADO ASIGNADO:

Presidente **Graciela Flores Valdés.**
Vocal **María del Socorro Alpizar Ramos.**
Secretario **Honoría Fuentes Sixtos.**
1er. Suplente **Eduardo Jiménez Leyva.**
2do. Suplente **Esteban Quintanar García.**

Sitio donde se desarrolló el tema:

**Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química.
Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Edificio A, Planta baja.**

Asesor del tema:



Q.F.E. María del Socorro Alpizar Ramos

Sustentante:



Claudia Conde Robredo

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química por brindarme la oportunidad de estudiar una carrera universitaria y por ayudarme a realizar un sueño.

A todos los profesores que participaron en mi formación durante la carrera porque con su desempeño académico y profesional han logrado formar futuros Químicos.

En especial a la Q.F.B. María del Socorro Alpizar por dirigir, supervisar y apoyar la presente tesis, que gracias a sus valiosos conocimientos, dedicación y tiempo brindados me motivaron a continuar con mis estudios. Gracias Maestra.

A los sinodales que participaron con su supervisión para el desarrollo de la presente tesis.

A mis compañeros que durante la carrera convivieron conmigo.

A mis amigos, a los cuales valoro y aprecio porque se han preocupado por mí y me han apoyado durante todo este tiempo, especialmente a Juan Carlos Méndez, Jessica Monroy, Daniel Espinosa, Iliana Morales y Octavio Dublán.

A mi papá, que aunque no ha estado cerca de mí, siempre me ha ayudado en todo momento que lo he necesitado.

DEDICATORIAS

A MI MAMÁ:

Mamá, gracias a tu entereza, tenacidad, perseverancia y sabios consejos aprendí a ser fuerte y a hacerle frente a cualquier obstáculo, gracias por ayudarme, alentarme y por depositar tu confianza en mí y poder demostrarte que se logran muchas cosas si uno se lo propone. Te quiero mucho.

A MI HERMANO:

Ricar, gracias por tu ayuda incondicional, por darme fuerzas para seguir adelante, por ayudarme a ser cada día una mejor persona y por los valiosos consejos que me has dado. Tú sabes que esto no termina aquí y que eres muy importante en mi vida. Siempre te llevo en mi corazón.

A MI FAMILIA:

A mis tíos y tías que me han brindado su cariño y me han orientado a lo largo de mi vida. Especialmente a mis tíos Beto, Willy y Sergio que me han enseñado a no dejarme vencer y enfrentar cualquier obstáculo. Gracias por su ayuda y por inculcarme buenos principios.

A mis abuelitos Nico y Amalia que desde el cielo me están viendo.

A MIS AMIGOS:

A quienes no puedo nombrar, pero saben que les tengo un cariño muy especial, con quienes he disfrutado de su compañía y de momentos inolvidables. Gracias por su comprensión, paciencia y por ayudarme a seguir adelante.

ÍNDICE

CONTENIDO

PÁGINA

I. OBJETIVOS	1
OBJETIVO GENERAL	1
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	1
INTRODUCCIÓN	2
II. CALIDAD Y DISEÑO DE MEDICAMENTOS	4
CARACTERÍSTICAS DE LOS MEDICAMENTOS	4
CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA FORMAS FARMACÉUTICAS	6
VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	7
LIBERACIÓN DE FÁRMACOS	9
III. DESARROLLO DE MEDICAMENTOS	12
ETAPAS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE MEDICAMENTOS	12
INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA	12
INVESTIGACIÓN CLÍNICA	13
IV. PREFORMULACIÓN	16
PROPIEDADES FÍSICAS	17
PROPIEDADES QUÍMICAS	19
ESTABILIDAD DEL FÁRMACO	19
INCOMPATIBILIDADES	20
CLASIFICACIÓN DE ACUERDO A LA VELOCIDAD DE APARICIÓN	20
METODOLOGÍA A SEGUIR PARA DETERMINAR INCOMPATIBILIDADES	20
METODOLOGÍA PARA ACELERAR LAS INCOMPATIBILIDADES	21
PRINCIPALES TIPOS DE INCOMPATIBILIDADES	21
DE ORDEN FÍSICO	21
DE ORDEN QUÍMICO	21
INTERACCIÓN ENTRE FÁRMACO Y EXCIPIENTE	23
V. DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN	26
METODOLOGÍA PARA LA FORMULACIÓN	26
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL FÁRMACO EN ESTUDIO	26
SELECCIÓN DE LA FORMA FARMACÉUTICA	27
SELECCIÓN DE POSIBLES EXCIPIENTES	27
SELECCIÓN DE MATERIALES DE EMPAQUE PRIMARIO Y SECUNDARIO	27
ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN	27
APLICACIÓN DEL DISEÑO ESTADÍSTICO DE EXPERIMENTOS	27
DESARROLLO DEL PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE FABRICACIÓN	28
FORMULACIÓN PRELIMINAR	28
ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACCELERADA	28
CONTROLES AL PRODUCTO TERMINADO	29
OPTIMIZACIÓN DE LA FÓRMULA	29
ESCALACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DEL PROCESO	29
VALIDACIÓN DEL PROCESO	30
DESARROLLO DEL REGISTRO LEGAL, INTRODUCCIÓN Y VENTA	30

VI. SISTEMA TRADICIONAL DE ENSEÑANZA EXPERIMENTAL	32
ENSEÑANZA EXPERIMENTAL TRADICIONAL	32
PERSONAL DOCENTE	32
ALUMNO	33
SISTEMA DE EVALUACIÓN	33
FORTALEZAS DEL SISTEMA TRADICIONAL DE LA ENSEÑANZA EXPERIMENTAL	33
DEBILIDADES DEL SISTEMA TRADICIONAL DE LA ENSEÑANZA EXPERIMENTAL	34
VENTAJAS DE UN LABORATORIO INTEGRADOR	34
DESVENTAJAS DE UN LABORATORIO INTEGRADOR	35
¿QUÉ PASA EN LA FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM?	35
PLAN DE ESTUDIOS DE LA CARRERA DE QUÍMICA-FARMACÉUTICO-BIOLÓGICA	37
VII. PROPUESTA DE GUIÓN EXPERIMENTAL	41
RECURSOS HUMANOS	42
PERFIL DEL ALUMNO	42
PERFIL DEL PROFESOR (TUTOR)	42
RECURSOS MATERIALES	42
INSTALACIONES	42
MATERIA PRIMA	43
REACTIVOS	43
MATERIAL	43
EQUIPOS E INSTRUMENTOS	43
GUIÓN EXPERIMENTAL- DESARROLLO FARMACÉUTICO DE TABLETAS	44
SELECCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO	45
SELECCIÓN DE LA FORMA FARMACÉUTICA	45
SELECCIÓN DE POSIBLES EXCIPIENTES	46
SELECCIÓN DE MATERIAL DE EMPAQUE	46
ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN	46
CARACTERIZACIÓN FÍSICO-QUÍMICA DEL PRINCIPIO ACTIVO	46
CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS	47
DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO	49
COMPATIBILIDAD FÁRMACO-EXCIPIENTE	49
PLANTEAMIENTO DE UN MODELO ESTADÍSTICO DE DISEÑO DE EXPERIMENTOS	50
DESARROLLO DE PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE FABRICACIÓN	53
FORMULACIÓN PRELIMINAR	54
ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA	54
CONTROLES AL PRODUCTO TERMINADO	56
OPTIMIZACIÓN DE LA FÓRMULA	56
ESCALACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DEL PROCESO	57
VALIDACIÓN DEL PROCESO	57
DESARROLLO DEL REGISTRO LEGAL, INTRODUCCIÓN Y VENTA	58
VIII. DISCUSIÓN	60
IX. CONCLUSIONES	63
X. BIBLIOGRAFÍA	65

CAPÍTULO I



PROPUESTA DE UN GUIÓN EXPERIMENTAL PARA EL LABORATORIO INTEGRADOR

• **OBJETIVO GENERAL:**

Describir los aspectos fundamentales a seguir en el establecimiento de un laboratorio integrador para los alumnos del noveno semestre de la licenciatura de QFB de la Facultad de Química, UNAM.

• **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- 1.-Análizar la pertinencia del sistema tradicional de enseñanza experimental empleado en la formación de profesionales farmacéuticos, egresados de la Facultad de Química, UNAM.
- 2.-Elaborar una propuesta de laboratorio integrador, para el noveno semestre de la carrera de Química-Farmacéutico-Biológica.
- 3.-Establecer el perfil del docente y del alumno necesarios para el desarrollo del laboratorio integrador.
- 4.-Definir la infraestructura física requerida en el laboratorio integrador de Farmacia - noveno semestre.

INTRODUCCIÓN

La presente tesis pretende dar un nuevo enfoque al sistema tradicional de enseñanza experimental que se imparte en la Facultad de Química, UNAM.

El sistema que se propone no varía mucho con respecto al que está vigente, pero sí organiza de manera diferente la forma de trabajar en el último semestre de la carrera de Química-Farmacéutico-Biológica.

Se propone tomar un único laboratorio (Laboratorio Integrador) por los laboratorios impartidos para cada una de las clases de teoría.

El propósito de tomar un único laboratorio es que los alumnos aprendan a integrar los conocimientos adquiridos previamente y los que van adquiriendo en el último semestre. De esta manera aprenderán a administrar el tiempo, trabajar en equipo, analizar problemas, tomar decisiones y lo más importante, que el alumno egrese siendo más competitivo.

La forma en que se llevará a cabo será proponiendo un guión experimental para el desarrollo farmacéutico de tabletas, en éste guión se proporciona toda la metodología necesaria para la formulación de un medicamento. Se menciona paso a paso y de manera sencilla la forma en que se deben desarrollar las tabletas y todo lo referente a las mismas.

Como antecedente se hace mención a temas de suma importancia en el desarrollo de medicamentos.

CAPÍTULO II

CALIDAD Y DISEÑO DE MEDICAMENTOS

En la actualidad se reconoce que la calidad debe medirse desde la perspectiva del consumidor. De esta forma, se puede definir a la calidad de todo producto como el grado en que sus atributos se ajustan al propósito que persigue, y afirmar que la mejor calidad es aquella que con mas economía brinda satisfacción al consumidor.

El nuevo concepto de calidad también implica lo siguiente:

- Ningún nivel de defectos es tolerable, los defectos deben prevenirse.
- El proceso de mejora de la calidad es ilimitado y, por tanto, continuo.
- Deben enfatizarse más los rendimientos obtenidos que el volumen de la fabricación.
- El concepto de calidad debe ser extensivo para toda la operación.
- La atención que se le dé a la calidad no puede ser delegada.

En resumen, la calidad se construye y su mejora debe ser continua.

El aseguramiento de la calidad se define como el conjunto total de disposiciones organizadas que tiene por objetivo asegurar la calidad de cada unidad que se fabrica. A la fecha, los conceptos de "control de calidad", de "validación" y la normativa internacional sobre "buenas prácticas de fabricación" son sin lugar a dudas herramientas que han permitido conocer mejor los productos y los factores que afectan su calidad, de tal manera que, cuando se aplican adecuadamente, conducen a lograr lo que es objetivo primordial de todo fabricante de medicamentos: asegurar que cada unidad de dosificación elaborada cumpla con las características de calidad diseñadas. Dicho de otra manera, estos conceptos nos permiten construir la calidad, en lugar de sólo tratar de controlarla.

Características de los medicamentos

Un medicamento debe reunir las siguientes características de calidad en el momento de ser administrado a un paciente:

- Efectividad terapéutica
- Seguridad
- Aceptación (conveniencia de administración)

Efectividad terapéutica y Seguridad

Se sabe que las sustancias activas diferentes ejercen efectos específicos en los sistemas biológicos, debido a su estructura química individual y a las características del sistema del organismo en el que actúan. En general, los efectos se consiguen por tres caminos diferentes:

1. Por acción física (tal como la aplicación protectora que ejercen algunos productos de aplicación tópica).
2. Por reacción química fuera de las células del organismo (por ejemplo, los productos antiácidos o los antibióticos).

3. Por modificación de la actividad metabólica dentro de las células específicas del organismo como es el caso de la mayoría de los fármacos disponibles.

Los fármacos modifican el metabolismo celular por:

- a) absorción en la superficie o membrana celular,
- b) penetración de la membrana celular, o
- c) reacción química con los componentes celulares.

En todos los casos, la sustancia administrada altera la función celular e inicia una serie de cambios bioquímicos fisiológicos que resultan, finalmente, en el efecto terapéutico esperado.

Para poder apreciar la efectividad terapéutica y la seguridad de un medicamento, las autoridades internacionales exigen contar cuando menos con la siguiente información:

- 1.-**POTENCIA:** Cantidad de ingrediente activo expresada en la etiqueta dentro de los límites aplicables a sus especificaciones.
- 2.-**UNIFORMIDAD DE CONTENIDO:** Cantidad mínima del fármaco especificada en cada unidad de dosificación.
- 3.-**PUREZA:** Libre de materia extraña, incluyendo impurezas químicas, partículas, microorganismos y pirógenos (en productos parenterales).
- 4.-**SEGURIDAD:** Adyuvantes empleados atóxicos.
- 5.-**BIODISPONIBILIDAD:** Cuando se administra el medicamento, la liberación del ingrediente activo es suficiente para conseguir disponibilidad biológica completa y a la velocidad requerida.
- 6.-**ESTABILIDAD:** Mantener la potencia del ingrediente activo (y de alguno de los adyuvantes), la pureza y la disponibilidad biológica hasta el momento de emplearse.

Estabilidad

Al describir las características de calidad que debe reunir un medicamento, se reconoció que éste puede sufrir modificaciones o descomposición con el tiempo, dando como resultado una pérdida en la actividad biológica o terapéutica, en su aceptación, o un aumento de las posibilidades de ocasionar efectos adversos, aun cuando el producto cumpla inicialmente con los "estándares" de potencia, uniformidad de contenido o pureza establecidos.

De esta manera se puede definir a la estabilidad de un producto farmacéutico como la capacidad de una formulación particular —en un contenedor determinado— de conservar sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas. En cambio la fecha de caducidad o vida de anaquel, se definen como el tiempo en que la preparación va a permanecer estable, siempre y cuando se almacene y conserve bajo las condiciones recomendadas.

La legislación sanitaria internacional establece, para estos parámetros, algunos de los requisitos que se mencionan a continuación:

- Deben existir programas diseñados para determinar las características de estabilidad de los medicamentos.
- Como resultados de estudios de estabilidad bien planeados, ejecutados en un número suficiente de lotes y perfectamente documentados, deben establecerse fechas de

caducidad y condiciones de almacenamiento que aseguren que se mantienen estándares adecuados de identidad, potencia, calidad y pureza de los productos.

- ❑ Estudios acelerados, combinados con información básica sobre la estabilidad de los componentes, el producto y el sistema de cierre-envase, pueden ser incluidos para apoyar las estimaciones realizadas.
- ❑ La fecha de caducidad debe estar relacionada a las condiciones de almacenamiento que aparezcan en la etiqueta.
- ❑ Con algunas excepciones, todos los productos farmacéuticos deberán indicar una fecha de expiración en la etiqueta del contenedor primario y del secundario... en el caso de envases de dosis única, que sean empacados en cajas individuales, la fecha de expiración puede aparecer en la caja individual, en lugar de el envase primario.
- ❑ Si el producto debe ser reconstituido antes de emplearse, su etiqueta debe indicar información sobre la expiración, tanto del producto reconstituido como sin reconstituir.

Acceptación (conveniencia)

La presentación final de un producto farmacéutico, en términos de sus propiedades organolépticas, es lo que hace ser digno de confianza, por lo que en la presentación debe comunicarse la seriedad y la ética de trabajo efectuado.

Otras características también relacionadas con lo que el paciente percibe son el precio del producto, el cual puede restringir su adquisición para ciertos niveles de la sociedad, así como la comodidad y sencillez para su administración.

En la presentación final del medicamento, además de garantizar la liberación conveniente y con seguridad de una dosis exacta de fármaco, es necesario lo siguiente:

- a) Proteger al principio activo del efecto de la luz, el oxígeno o la humedad ambiental.
- b) Proteger al fármaco de una descomposición en el jugo gástrico, después de administrarse por vía oral.
- c) Enmascarar un sabor o un olor desagradable de la sustancia activa.
- d) Proporcionar el efecto terapéutico por un período de tiempo prolongado.
- e) Conseguir acción óptima del fármaco en el área de aplicación requerida.
- f) Permitir la acción directa del fármaco en la circulación sanguínea o en determinados tejidos.
- g) Facilitar la identificación del medicamento, de su modo de empleo o del fabricante.

Criterios de selección para formas farmacéuticas ¹

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

Condiciones terapéuticas

Una consideración especial para decidir la forma farmacéutica es la naturaleza de la enfermedad. Hay que ver como se va a tratar el padecimiento, si es por acción local o sistémica, si el efecto se desea rápido, lento, corto o prolongado.

La decisión entre el empleo de una forma farmacéutica u otra es la posibilidad de que el paciente deba permanecer hospitalizado o bien ambulatorio.

Cada fármaco presenta su perfil farmacocinético. Algunos pueden absorberse adecuadamente por vía oral, otros por vía rectal o bien a través de la piel. Por esta razón cada fármaco debe ser evaluado de manera individual y para cada uno debe seleccionarse la ruta de administración más conveniente, para así, poder preparar la forma farmacéutica correspondiente.

Consideraciones del paciente

La forma farmacéutica más adecuada para un paciente depende de la edad. En el caso de los niños menores de 5 años las formulaciones líquidas orales son preferidas. A veces es necesario un producto inyectable o supositorios. También se prefiere tabletas masticables o cápsulas. Para los adultos las formas sólidas compactas. Para personas de edad avanzada serán convenientes los productos de liberación prolongada o preparaciones líquidas.

Vías de administración ²

ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

Los inyectables son soluciones o suspensiones estériles del fármaco en agua o algún vehículo adecuado. En general, las soluciones acuosas actúan más rápidamente que las suspensiones o que las soluciones oleosas. Es evidente que los medicamentos inyectados por vía intravenosa no encuentran barreras de absorción en su camino y por lo tanto producen efectos inmediatos.

Una desventaja de la vía parenteral es que una vez que se introduce el fármaco, ya sea entre el tejido o en la circulación general, no es posible su eliminación, aún cuando presentara un efecto tóxico o una sobredosis.

Las rutas más importantes de administración parenteral son: subcutánea, intramuscular, e intravenosa. Hay otras vías más específicas y localizadas como la intraarterial, intraspinal, intratecal, intraarticular, intracardial, intrapleural o intradérmica.

Subcutánea

Se realiza a través de los diferentes estratos de la piel del brazo, antebrazo, muslo o región glútea, hasta alcanzar el tejido subcutáneo.

Soluciones o suspensiones isotónicas del fármaco en volúmenes no mayores a 2 ml son aplicables. Una vez realizada la inyección, el fármaco alcanza la proximidad de numerosos vasos capilares en los que penetra por un mecanismo de difusión o de filtración. Todas las sustancias solubles o no, cruzan la barrera capilar con mucha mayor rapidez de lo que harían en cualquier otra membrana del organismo, por lo que la vía endodérmica consigue efectos rápidos.

Intramuscular

Se aplican no más de 2 ml del producto con profundidad en músculos como glúteo o lumbar que actúan como órgano de distribución desde los cuales el fármaco es liberado. El sitio se selecciona esencialmente para reducir al mínimo el peligro de dañar un nervio o un vaso sanguíneo, así como para controlar la velocidad de absorción del principio activo. La cinética de absorción del fármaco y

su biodisponibilidad dependerá del grado de irrigación del órgano de distribución y de la solubilidad del fármaco.

Intravenosa

Se inyectan de 50 a 1000 ml de una solución acuosa isotónica del fármaco directamente en alguna de las venas del antebrazo a una velocidad mesurada que consiga eficiencia, seguridad y comodidad para el paciente y que permita la duración del efecto deseado. Esta vía produce la más rápida y completa biodisponibilidad.

ADMINISTRACIÓN ENTERAL

Oral

Es considerada la más natural, sencilla, conveniente y segura para administrar medicinas de primera elección, aunque presenta algunas desventajas tales como: Respuesta relativamente lenta, posibilidad de absorción irregular dependiente de factores como la constitución física del individuo, la cantidad y tipo de alimentación presente y la destrucción de ciertos principios activos por acción del pH a lo largo del tracto gastrointestinal, de la flora intestinal, de fluidos biliares, presencia de enzimas digestivas a nivel intestinal.

Una vez absorbido el fármaco es liberado desde la vena mesentérica hasta el sistema de vena porta por lo que pasa por el hígado antes de alcanzar la circulación en zonas donde pueda ser muestreado, o sea, antes de ser distribuido a los sitios de acción específicos. De esta manera, si un fármaco es metabolizado o eliminado en la zona hepática (efecto del primer paso), el resultado final puede ser una reducción sustancial de la biodisponibilidad.

Rectal y Vaginal

Se selecciona en el caso de pacientes que presentan síntomas de vómito, inconsciencia o con incapacidad para deglutir.

El colon y el recto son capaces de absorber un buen número de sustancias solubles. Se selecciona para los fármacos que son inactivados al administrarse por la vía oral, no sólo se evita la destrucción de la sustancia en el medio gástrico e intestinal sino que puede evitar parcialmente el efecto del primer paso. Esta última situación se debe a la fuerte irrigación de las zonas media y baja del recto por capilares que drenan directamente a la vena cava.

ADMINISTRACIÓN TÓPICA

Tópica cutánea

Puede aplicarse en la piel, cuero cabelludo o membranas externas, con el fin de conseguir el efecto local o sistémico ya sea que la meta final sea actuar sólo en el estrato córneo u obtener una respuesta en el tejido de la epidermis. Las preparaciones farmacéuticas aplicadas en la piel tienen por objeto conseguir algún tipo de acción local, de tal forma que se formulan para permitir un contacto prolongado con la superficie cutánea y conseguir algún grado de absorción percutánea para ejercer su efecto.

La absorción percutánea es básicamente un fenómeno de difusión pasiva del fármaco, desde la base o vehículo que la contiene hasta los tejidos superficiales de la piel, en especial aquellos pertenecientes al estrato córneo y a los conductos de las glándulas sebáceas.

Tópica mucosa (Oftálmica, ótica y nasal)

Algunos medicamentos se administran con frecuencia tópicamente en la membrana conjuntiva y la córnea, en la membrana del oído externo o en la membrana y la mucosa nasal. Ungüentos, aerosoles, soluciones y suspensiones son las preparaciones más usuales.

El oído, la nariz o el ojo se emplean muy raramente como medios para obtener un efecto sistémico, ya que las preparaciones óticas u oftálmicas no permiten la absorción del fármaco. Con el objetivo de alcanzar los pulmones, la vía nasal ha sido practicada también con éxito relativo, desde la administración de gases anestésicos o productos descongestionantes, hasta la dosificación exacta para el tratamiento de infecciones, del asma e inclusive para algunas aplicaciones dermatológicas.

ADMINISTRACIÓN INHALADA

El tracto bronquial y los pulmones ofrecen una superficie excelente para la absorción de fármacos; la extensa área capilar de los alvéolos pulmonares proporciona una velocidad de absorción comparable sólo con la conseguida por la ruta intravenosa. El tamaño de la partícula del fármaco determina, en gran medida, su profundidad de penetración en las regiones alveolares, mientras que su solubilidad la cantidad que puede alcanzar la circulación general. Partículas solubles de aproximadamente 0.5 a 1.0 micras de tamaño alcanzan los sacos alveolares con prontitud y son absorbidas con rapidez y eficiencia para conseguir efectos sistémicos.

LIBERACIÓN DE FÁRMACOS

En los últimos años han aparecido cambios sustanciales en los métodos de administrar medicamentos y/o de liberar los fármacos. Las tradicionales cápsulas o los ungüentos han sido poco a poco reemplazados por microgránulos con resinas de intercambio iónico, por tabletas con bombas osmóticas o con parches transdérmicos. Sin duda el concepto se ha revolucionado y plantea un interesante potencial científico y comercial, principalmente con el advenimiento de interesantes polímeros y con el desarrollo de nuevos métodos de investigación clínica.

El objetivo más interesante y ambicioso de la investigación actual en este campo, es optimizar la quimioterapia para conseguir la llegada al sitio de acción con la cantidad adecuada del fármaco para cada paciente y durante el período que el tratamiento requiera, mientras el resto del organismo permanece libre de la sustancia activa.

Para poder considerar oficialmente una forma farmacéutica como de liberación prolongada, es necesario que por lo menos reduzca a la mitad la frecuencia de administración del medicamento, en comparación con una forma convencional.

Liberación sostenida

Las formas farmacéuticas de liberación sostenida están diseñadas en el caso de productos orales, para liberar con rapidez una fracción predeterminada del fármaco para obtener la respuesta terapéutica normal y a partir de ese momento continuar con la liberación para mantener la acción por un período de tiempo prolongado. Estas formulaciones tienen como meta fundamental reducir la frecuencia de administración del medicamento.

Liberación programada

Su objetivo principal es optimizar la terapia por medio de productos que incorporen métodos de diseño basados en la ingeniería biomédica. Mientras que los productos de liberación sostenida están diseñados por mecanismos que responden ante estímulos del medio ambiente al que se exponen (tales como el pH o la motilidad gastrointestinal), la liberación del fármaco en forma

programada está determinada por el mismo sistema, independientemente del medio que lo rodee. Dichos sistemas terapéuticos permiten conseguir la liberación programada y desatendida de la sustancia activa a una velocidad establecida para obtener la respuesta terapéutica requerida por cada paciente. Pueden emplearse tanto para alcanzar efectos sistémicos como para terapias locales y por tanto es posible administrarlas por distintas vías. Los sistemas terapéuticos conocidos actualmente consisten de un depósito del fármaco, una fuente de energía y un instrumento de control de la velocidad.

Se han propuesto tres categorías distintas de sistemas terapéuticos:

- A. Pasivos pre-programados. Contienen un elemento "lógico", tal como una membrana, una matriz o laminados plásticos, que se incorpora en el producto durante su fabricación y que programa el modelo de liberación para obtener una cinética esencialmente de orden cero, independientemente de los procesos físicos, químicos o biológicos que ocurran una vez administrado.
- B. Activos con control externo. Los que poseen un elemento "lógico" de control y otro que es capaz de recibir una señal externa al organismo (i.e. electro-magnética) y convertirla para controlar y modular la liberación del fármaco a partir del sistema.
- C. Activos auto-programados. Son sistemas terapéuticos que contienen un elemento sensor que responde a estímulos del medio ambiente biológico (tal como la concentración de azúcar, en el caso de enfermos con diabetes) para modular la liberación del fármaco.

¹ y ² Vidno H. Y Rojas J. Principios de Farmacología General. Protopab 1980.

CAPÍTULO III

DESARROLLO DE MEDICAMENTOS

En la actualidad se cuenta con tres caminos a seguir para el desarrollo de nuevos medicamentos y la búsqueda de nuevos fármacos. El primero consiste en el cerramiento aleatorio de un número elevado de compuestos químicos: productos naturales, sintéticos o semisintéticos, en los que se presume cierta acción farmacológica.

El segundo se orienta a la modificación estructural selectiva de compuestos conocidos para reducir efectos secundarios o mejorar la eficacia, incluyendo cambios menores a la molécula original a través de los denominados pro fármacos y finalmente, el tercero corresponde a la investigación básica en áreas tales como la biología celular, utilizada para determinar procesos patológicos y dar la pauta para que el investigador diseñe moléculas con posibles efectos terapéuticos.

ETAPAS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE MEDICAMENTOS**INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA*****a.- Exploración***

Esta etapa está predeterminada normalmente por una planeación estratégico-administrativa, en la cual se evalúan aspectos de mercado, necesidades terapéuticas y capacidades internas de la compañía, con el objeto de establecer las áreas de interés primario para investigar.

Farmacólogos, farmacéuticos y otros especialistas, emplean una gran variedad de técnicas sofisticadas para observar, reportar y analizar los efectos primarios y secundarios que podrían tener nuevos componentes en el hombre, los cuales van desde el tratamiento *in vitro* de partículas subcelulares, el uso de tejidos u órganos aislados *in vitro*, incluyendo la administración a modelos animales, con el objetivo de probar su probable actividad en el hombre, ya sea antibacteriana, antiviral, antitumoral, etc., en concentraciones pequeñas (nanogramos y picogramos).

En el cerramiento farmacológico se buscará demostrar la actividad biológica del compuesto en estudio, en determinado padecimiento. Este debe ser sencillo y rápido; debe proporcionar compuestos eficaces con el mismo grado de potencia en el hombre que en los modelos experimentales en los que fue probado. Una vez que se han administrado dosis únicas a los modelos animales seleccionados y observado los efectos resultantes, el siguiente paso será incrementar la dosis para obtener curvas de dosis-respuesta y finalmente obtener información sobre el efecto de dosis múltiples (horas, días).

En el caso de que el compuesto no tenga ningún efecto útil, o sea, extremadamente tóxico no existirá razón para continuar los estudios; por tanto, con el fin de maximizar la utilización de recursos, esta información deberá obtenerse tan pronto como sea posible.

b.- Definición

Es la etapa en donde se seleccionarán los compuestos que se someterán a las autoridades sanitarias, para obtener su aprobación y realizar estudios en humanos.

En el caso de un compuesto de origen sintético, el área química deberá describir detalladamente la ruta seguida para la síntesis original, a través de un proceso exhaustivo de verificaciones y controles, cuyo inicio es el establecimiento de especificaciones tales como apariencia, punto de fusión, pureza, etc, para todos y cada uno de los reactivos iniciales, de los productos intermedios y del compuesto deseado, evaluando con detalle los rendimientos obtenidos en cada etapa.

En lo que se refiere a la farmacodinamia, los estudios de farmacología preclínica se realizarán con la administración de dosis diferentes, hasta obtener una cierta respuesta, de tal manera que en

etapas tempranas del desarrollo se llegue a establecer la DE₅₀ (dosis que produce un determinado efecto farmacológico en el 50% de la población en la que fue evaluada) misma que se determinará al administrar dosis únicas como múltiples del compuesto, a fin de observar una visión de sus patrones de dosis-respuesta.

Con el conocimiento de la farmacodinamia del compuesto, se hace la evaluación de la farmacocinética en forma preliminar. En este punto se determinarán los mecanismos y características de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME), durante la administración del compuesto por períodos de corta duración.

c.-Autorización o Fase 0

Esta etapa pertenece a los estudios de farmacología preclínica, la cual abarca el tiempo que toma la autoridad gubernamental correspondiente en dar la aprobación para realizar estudios en humanos.

La caracterización definitiva del compuesto consistirá en realizar la descripción física de sus aspecto y propiedades organolépticas, su fórmula estructural y molecular; su solubilidad en varios solventes, espectros de absorción al ultravioleta e infrarrojo, cromatografía en capa delgada, residuo de ignición, pérdida al secado, pH de la solución o suspensión, la potencia, el contenido de impurezas selectas y de solventes.

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

En el área biológica, se harán estudios especiales sobre actividad farmacológica específica y evaluarán, con mayor detalle y en un tiempo más prolongado, el metabolismo y la distribución del ingrediente activo en animales.

Los especialistas en toxicología iniciarán la evaluación de los posibles efectos teratogénicos, mutagénicos y sobre la fertilidad, de tal manera que se genere suficiente información que permita investigar la sustancia en humanos por períodos de tiempo prolongados.

El análisis de la información obtenida permitirá determinar la seguridad de la dosificación en humanos.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Fase I

En esta fase se inicia toda una nueva sección de estudios en todas las áreas especializadas, dentro del procedimiento de investigación y desarrollo del nuevo medicamento.

El objetivo de los estudios de la Fase I no será comparar ni determinar la utilidad sino de establecer la dosificación y la seguridad del medicamento candidato, la duración de su permanencia en el organismo y otros factores preliminares en un número reducido de voluntarios sanos (20 a 50), en los cuales se realizarán pruebas de farmacodinamia, farmacocinética y principalmente, de tolerancia al medicamento, con la administración de dosis cuidadosamente controladas y paulatinamente incrementadas de una o varias formas farmacéuticas.

El farmacólogo investigará en animales la posible adicción, la tolerancia del compuesto, tratará de describir su mecanismo y sitio de acción específico y comenzará estudios sobre la interacción con otros fármacos, con alimentos o con el alcohol.

Los resultados preliminares de la Fase I pueden determinar el inicio de pruebas de toxicidad crónica, a fin de ver el efecto que tendría un tratamiento completo (en modelos animales con perfil farmacocinético similar al humano, a los que se administra el compuesto diariamente, efectuándose un examen clínico y de laboratorio durante un periodo que va de 6 meses a 2 años) y que serán continuados con estudios de carcinogénesis.

Fase II y III

Cuando la Fase I ha eliminado la probabilidad de una experiencia peligrosa o desastrosa, comienza la Fase II, también conocida como "Estudios Piloto de Eficacia". En ella se realizarán estudios comparativos de diferentes esquemas de dosificación, al inicio con voluntarios sanos internos para detallar aún más los hallazgos de la fase anterior y determinar con mayor seguridad la dosis máxima tolerada. Simultáneamente, se analizará la farmacocinética del medicamento en el ser humano, y se verificará la manifestación de efectos colaterales detectados con antelación. Al final se evalúa el producto con 100 a 200 pacientes seleccionados, rigidamente controlados durante todo el tratamiento, para determinar la eficacia real del producto.

La Fase III o Clínico-terapéutica se inicia sólo en caso de que los resultados de la Fase II indiquen buenos augurios en el nuevo medicamento. En esta etapa se tratará de determinar, a través de estudios comparativos multicéntricos de gran escala, el beneficio terapéutico real del producto en la práctica y el rango de dosis adecuado para el tratamiento. Se realiza con un número elevado de personas, que presenten la enfermedad bajo las condiciones en que se presume se utilizará el producto.

Con el resultado de las Fases II y III, la compañía puede tomar la decisión de someter ante las autoridades la documentación necesaria para solicitar el permiso de comercialización. Para ello se reunirá la suma total de información acumulada acerca del compuesto desde el inicio de su investigación, incluyendo las pruebas necesarias de su eficacia y seguridad relativas en humanos, en un documento denominado monografía técnica-científica o *dossier* de registro. Dicho *dossier* se presentará a la consideración de las autoridades sanitarias de diferentes países.

Fase IV o post-lanzamiento

El hecho de obtener la aprobación gubernamental y de haber iniciado la comercialización del producto, no implica la conclusión de la investigación sobre el mismo.

En la clínica se continuará monitoreando el comportamiento del producto, en estudios predeterminados (que pueden tener por objeto esclarecer un poco mejor el mecanismo de acción, evaluar interacciones pendientes, apoyar la promoción del mismo o apoyar indicaciones adicionales sobre el efecto terapéutico inicial) que se conoce como Estudios de Fase IV.

El mecanismo de acción principal y del análisis cualitativo y cuantitativo de los efectos adversos, puede dar lugar a ideas sobre nuevas presentaciones, concentraciones o indicaciones distintas, o más aún, a la síntesis de nuevas moléculas, en cuyo caso el ciclo debe comenzarse nuevamente. Información sobre acciones sinérgicas con otros medicamentos, modificaciones de regímenes de dosis, o la identificación de otros mercados potenciales también generarán ideas para desarrollar y, finalmente, completar la línea del medicamento original.^{3 y 4}

³ Vidno H. Y Rojas J. Principios de Farmacología General. Protopab 1980

⁴ Román F. Innovación y Desarrollo Farmacéutico. Asociación Farmacéutica Mexicana

CAPÍTULO IV

PREFORMULACION

El farmacéutico requiere de áreas especializadas para adquirir información científica acerca del fármaco, necesaria para desarrollar una forma farmacéutica de calidad. La Industria Farmacéutica no puede basarse solamente en experiencias pasadas ni en especulaciones empíricas para la formulación de las formas farmacéuticas. En resumen, es esencial obtener toda la información acerca de un fármaco en una fase muy temprana de su desarrollo. Para ello es necesario un enfoque interdisciplinario durante el proceso de la formulación.

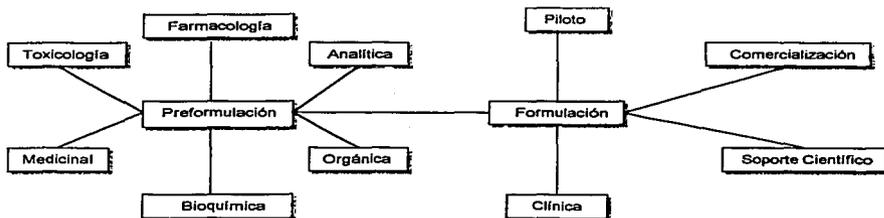


Fig. 1 Enfoque multidisciplinario.

La etapa de preformulación puede describirse como la fase del proceso de investigación y desarrollo en la que el científico responsable caracteriza las propiedades físicas, químicas y reológicas de un nuevo fármaco con el fin de desarrollar formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces. En condiciones ideales la fase de preformulación debe comenzar en un estadio temprano del proceso de descubrimiento para que pueda contarse con una información fisicoquímica apropiada que contribuya a la selección de nuevas entidades químicas que se incorporen al proceso de desarrollo. En esta etapa los trabajos experimentales se centran generalmente en la selección de sales y en sus efectos sobre la solubilidad y la estabilidad. También debe tenerse en cuenta que los datos relacionados con la solubilidad facilitan la selección de vehículos solubilizantes para estudios de eficacia y seguridad en animales por parte de farmacólogos y toxicólogos. Muchos fármacos potenciales resultan farmacológicamente ineficaces o inseguros desde un punto de vista toxicológico debido a su escasa solubilidad y en consecuencia escasa biodisponibilidad en los vehículos utilizados.

La mayor parte del trabajo de preformulación tiene lugar después de la selección de una nueva entidad química y su sal apropiada para su evaluación ulterior en el ser humano. En la industria farmacéutica actual es imperativo que el fármaco sea evaluado en ensayos clínicos humanos con la mayor rapidez posible con el fin de establecer si el candidato es un fármaco potencialmente comercializable. En caso afirmativo puede desarrollarse una forma farmacéutica de comercialización después de las pruebas de fase 1.

Los estudios típicos consisten en un perfil de estabilidad en relación al pH, perfil de solubilidad en relación al pH, evaluación de polimorfismos, partición, disolución, tamaño y forma de los cristales, y compatibilidad con los excipientes a utilizar en la formulación de la fase 1. Cabe señalar que el tamaño del lote del fármaco aumenta en esta etapa de desarrollo y puede definirse el último paso del proceso de síntesis.

Es sumamente importante realizar un ensayo indicador de estabilidad. El método analítico de elección típico es la cromatografía líquida de alta resolución (CLAR), y el desarrollo del ensayo depende de la identificación de las impurezas sintéticas y de los productos de degradación. Mientras tanto puede utilizarse la cromatografía de capa delgada para determinar si la molécula de un fármaco se degrada. Los esfuerzos conjuntos pueden acelerar el proceso de desarrollo de los métodos analíticos compartiendo información acerca de las impurezas sintéticas y los productos de degradación. Se utilizan condiciones aceleradas (calor, luz, humedad) para promover la degradación del fármaco evaluado. Con el fin de identificar y cuantificar el mecanismo de degradación, los productos de degradación deben ser identificados y separados en el procedimiento cromatográfico. Esta información es esencial para la formulación a fin de estabilizar la molécula del fármaco en su forma farmacéutica.

Propiedades físicas

Descripción

Debido a que la entidad química pura es provista en escasa cantidad en el comienzo de la mayoría de las evaluaciones preliminares, es sumamente importante consignar el aspecto general, el color y el olor del compuesto. Estas características proporcionan una base para la comparación con lotes futuros.

Durante la preparación de los lotes de mayor magnitud el químico generalmente refina o altera la vía sintética química original. Estos procedimientos traen como consecuencia modificaciones de algunas de las propiedades físicas. En estos casos puede efectuarse comparaciones con lotes previos y tomar decisiones acerca de los solventes aptos para la recristalización.

El sabor usualmente requiere ciertas consideraciones, sobre todo si el fármaco está provisto para su uso oral en formas farmacéuticas pediátricas. En estos casos debe considerarse la preparación de formas de sal alternativas o la posible evaluación de excipientes que enmascaren el sabor desagradable.

Examen microscópico

Cada lote de sustancia química, independientemente de su magnitud, se examina con microscopio y se toma una microfotografía. El examen microscópico da una indicación aproximada del tamaño de las partículas y las características de los cristales. Las microfotografías son útiles para determinar el tamaño de las partículas y las características de los cristales en las diferentes partículas, sobre todo durante las etapas tempranas de la síntesis química; si se modifica un paso de las síntesis, estos estudios también orientan sobre los efectos que el cambio puede haber producido sobre las características de los cristales.

Tamaño de las partículas

Numerosas investigaciones demuestran la importancia del tamaño de las partículas. Se demostró que la velocidad de disolución, la velocidad de absorción, la uniformidad del contenido, el color, el sabor, la textura y la estabilidad dependen en mayor o menor grado del tamaño y distribución de las partículas. En los trabajos de preformulación es importante establecer en fase temprana el tamaño de las partículas en relación con la formulación.

La velocidad de disolución de las partículas pequeñas por lo general es mayor que las de las partículas de mayor tamaño debido a que este parámetro depende del área de superficie en contacto con el medio líquido.

El crecimiento de los cristales también depende del tamaño de las partículas. Las partículas más finas tienden a disolverse y ulteriormente a recristalizar y adherir a partículas de mayor tamaño.

Este fenómeno se conoce con el nombre de *maduración de Ostwald*. Pueden utilizarse sistemas coloidales protectores para evitar esta nucleación.

La reducción del tamaño de las partículas puede ser crucial para algunas sustancias químicas. El aumento de la superficie mediante el triturado u otros métodos puede conducir a la rápida degradación de un compuesto. Las sustancias químicas también pueden experimentar una transformación polimórfica durante el proceso de trituración. El farmacéutico debe tener presente de manera constante estos problemas potenciales, y siempre que se decida reducir el tamaño de las partículas se deben controlar las condiciones y evaluar el perfil de estabilidad.

Se recomienda determinar, optimizar, monitorear y controlar el tamaño de las partículas y su distribución en aquellos casos en los que corresponda, sobre todo durante los primeros estudios de preformulación, en los que se adoptan decisiones relativas a la forma farmacéutica apropiada. Los métodos más comunes para determinar el tamaño de las partículas de los polvos utilizados en la Industria Farmacéutica consisten en tamizado, microscopía, sedimentación y rastreo de corriente.

- Tamizado

El tamizado probablemente representa uno de los métodos más antiguos para determinar el tamaño de las partículas y aun se utiliza con frecuencia para establecer la distribución del tamaño de los polvos dentro del tamaño de malla 325 (44 μ m) y más. Estos datos generalmente sirven como una guía aproximada para la evaluación de materias primas y determinar la necesidad de molerlos. Las desventajas básicas del análisis por tamizado consisten en el gran tamaño de muestra requerida y la tendencia a la obstrucción de los tamices debido a la carga estática o a la obstrucción mecánica. Las ventajas del método consisten en la simplicidad, el bajo costo y las escasas exigencias de pericia por parte del operador.

- Microscopía

La microscopía es el método universal más aceptado y directo para determinar la distribución del tamaño de las partículas de los polvos dentro del espectro de subtamizado, pero este método es engorroso e insume tiempo. La preparación del portaobjeto para el conteo de partículas es importante debido a que la muestra debe representar la distribución del tamaño de las partículas de la muestra a granel. Se recomiendan cuidados especiales para obtener una muestra verdaderamente representativa de la sustancia química a granel. La muestra debe estar adecuadamente suspendida, dispersada y mezclada completamente en un líquido con un índice de refracción diferente al de las partículas evaluadas. Una muestra representativa se monta en un portaobjetos con una grilla calibrada. Para el recuento se seleccionan campo elegidos al azar en el portaobjeto y se determina el tamaño y la cantidad de partículas. Es necesario contar entre 500 y 1000 partículas para lograr un análisis válido de los datos estadísticos.

La utilidad del microscopio se incrementó significativamente con el advenimiento de los sistemas de análisis computarizados. Estos sistemas permiten al operador observar las partículas en el campo microscópico, considerar los factores relacionados con la configuración de las partículas durante la medición, discriminar entre las partículas del fármaco y de los excipientes y eliminar el sesgo del observador durante las determinaciones microscópicas.

- Sedimentación

Las técnicas de sedimentación se basan según la velocidad de la caída de las partículas de acuerdo a su tamaño. Se aplica la ecuación de Stokes que describe una relación entre la velocidad a la cual una partícula sedimenta en un medio líquido y el tamaño de esa partícula. Si bien la ecuación se basa en partículas de configuración esférica, también se utiliza ampliamente para determinar la distribución del peso y en el tamaño de partículas de configuración irregular. Los datos obtenidos mediante este procedimiento por lo general son confiables.

El método de pipeta de Andreasen es el que se utiliza con mayor frecuencia para los estudios de sedimentación. Se extraen volúmenes exactos en los tiempo predeterminados y a una profundidad líquida especificada. El líquido se evapora y se pesa el residuo del polvo. Los datos se utilizan en la ecuación de Stokes y se calcula la distribución del peso y el tamaño. Este método requiere adoptar ciertas precauciones. Para obtener resultados constantes es necesario lograr la dispersión adecuada, un muestreo sistemático, el control de la temperatura del medio de suspensión y una concentración apropiada.

- Rastreo de corriente

El rastreo de corriente es una técnica que se basa en el recorrido de una suspensión líquida a través de una zona sensora en la que las partículas individuales son medidas, contadas y tabuladas electrónicamente. La gran ventaja de esta técnica consiste en que los datos puede generarse en lapsos relativamente breves con un grado razonable de exactitud. Este método permite el conteo de miles de partículas en el curso de segundos para determinar la curva de distribución de tamaños. Los datos se expresan en cantidad de partículas por intervalo de clase y pueden expresarse matemáticamente como el diámetro medio aritmético y graficarse en la forma correspondiente.

Propiedades químicas

La evaluación de la estabilidad física y química de un nuevo fármaco es una función importante del grupo de preformulación. El farmacéutico puede anticipar el tipo posible de degradación al cual estará sujeto un compuesto mediante el análisis de su estructura química. Por ejemplo, los ésteres y las amidas son sensibles a la degradación hidrolítica, mientras que los acridanos y las catecolaminas son susceptibles a la degradación oxidativa. Con este conocimiento preliminar es posible planificar estudios más eficientes para identificar los problemas en una fase temprana. En este punto la preocupación principal no es la vía ni el mecanismo de degradación. Por lo general no se dispone de un método de análisis indicador de la estabilidad en una fase preliminar de la preformulación.

Puede recurrirse a diversas técnicas, tales como la cromatografía en capa delgada para obtener datos que permitan evaluar la estabilidad preliminar. A veces, la evaluación preliminar se complica por la presencia de impurezas. Es esencial que el fármaco en estudio sea puro antes de iniciar las pruebas de estabilidad. La presencia de impurezas puede conducir a conclusiones erróneas en la evaluación de preformulación.

Estabilidad del fármaco

Es sumamente importante determinar la estabilidad de la sustancia química a granel con la mayor rapidez posible. No se puede preparar formas farmacéuticas estables con una sustancia química que no era estable en su estado puro. Las muestras de la sustancia química generalmente son expuestas a distintas condiciones de luz, calor y humedad en presencia y en ausencia de oxígeno. La sustancia química se coloca en frascos sellados con humedad y sin ella, y se almacena a temperaturas elevadas diversas que pueden variar en cierto grado entre los distintos laboratorios. La sensibilidad a la luz se mide por exposición de la superficie del compuesto a la luz. A veces se utilizan lámparas solares para exagerar las condiciones luminicas. La higroscopicidad se evalúa colocando la sustancia química en placas de Petri abiertas en condiciones de humedad relativa entre el 30 y el 100%. Las muestras se monitorean regularmente para detectar posibles cambios físicos, la captación de humedad y la degradación química.

La mayoría de los fármacos son estables en todas las condiciones: estables bajo condiciones especiales de manipulación, inestables con condiciones especiales de manipulación o completamente inestables. Cuando se detectan problemas de estabilidad en un fármaco puede ser

Importante determinar la vía de degradación e iniciar estudios para estabilizar el compuesto con aditivos apropiados.

INCOMPATIBILIDADES

Entre los componentes de un medicamento pueden darse casos de interacciones de distinto tipo. También pueden ocurrir cambios bajo la acción de diversos agentes externos o extraños al medicamento por obligada exposición a ellos. Las posibilidades de estos cambios e interacciones son numerosas, pero en general, se admite que obedecen fundamentalmente a causas físicas, químicas y fisiológicas.

El estudio de las incompatibilidades considera no sólo los casos en que se producen reacciones no deseadas de orden físico o químico. El mayor riesgo se presenta en las interacciones de orden biológico o fisiológico.

Clasificación de acuerdo a la velocidad de aparición.

Incompatibilidades inmediatas: Salvo raras excepciones, pueden evitarse con conocimientos elementales de química.

Incompatibilidades a corto plazo: suelen presentarse en el curso de la fabricación o poco tiempo después como por ejemplo cuando

- Productos compatibles en seco reaccionan en el curso de la fabricación por la granulación húmeda y sucesivo secado, esterilización, etc.
- Soluciones aparentemente estables cristalizan.
- Se modifica el tamaño de los cristales.
- Se produce floculación.

En general estas incompatibilidades son evitables mediante la adición de agentes estabilizadores de acuerdo al tipo de incompatibilidad o por una modificación de la técnica de fabricación.

Incompatibilidades a largo plazo: suelen producirse en el transcurso del almacenamiento y se detecta por una alteración de las características organolépticas, se origina la degradación de los principios activos o se presenta una modificación de la biodisponibilidad del medicamento.

Metodología a seguir para determinar incompatibilidades

Se reconocen dos tipos de incompatibilidades: las que se manifiestan por un cambio en las características organolépticas y las que inciden sobre la disponibilidad del principio activo como consecuencia de una alteración de sus características fisicoquímicas. Un examen simple de las características organolépticas basta para descubrir las incompatibilidades inmediatas y a corto plazo que con frecuencia se traducen en un cambio en el aspecto, ya sea, su forma, consistencia, color, olor, sabor. En estos casos, si la modificación no se manifiesta de modo que pueda detectarse por medio de los sentidos, puede serlo por técnicas relativamente simples: medición del pH y viscosidad suelen dar la pauta, pues estos cambios muchas veces se producen en forma paralela a la degradación del producto; controles microscópicos permiten descubrir una

modificación del tamaño y la forma de las partículas, un comienzo de aglomeración, etc. De igual manera es necesario el estudio de la toxicidad, ya que puede darse el caso de que los productos de degradación sean mucho más tóxicos que la molécula activa. Los estudios de disponibilidad deben de incluirse , ya que la dosis que se administra debe verificarse contra el tiempo, estableciendo la velocidad de disolución del producto *in vivo*.

Metodología para acelerar las incompatibilidades

En la hipótesis de que se disponga de los medios para descubrir las incompatibilidades en una fórmula, es preciso que la preparación se someta a condiciones propicias para el desarrollo de las reacciones que conduzcan a ellas.

La técnica mas segura consiste evidentemente en guardar la forma farmacéutica en las condiciones normales de almacenamiento durante 5 años, duración máxima autorizada. Si se considera que el lapso indicado es demasiado largo, pueden realizarse pruebas de estabilidad acelerada, en donde se pondrán en evidencia las incompatibilidades en lapsos mucho más breves. En la práctica estos ensayos acelerados presentan problemas de interpretación, porque la constante de velocidad de reacción y la temperatura no guardan siempre la misma relación. Los riesgos de error son menores en la medida en que se tenga conocimiento sobre el mecanismo de la reacción que se produce. Además de la temperatura, la luz, la humedad, el oxígeno del aire, los choques, vibraciones y las variaciones de presión, también ayudan a forzar la aparición de incompatibilidades.

Principales tipos de incompatibilidades

Entre las principales causas de incompatibilidades suelen citarse:

DE ORDEN FÍSICO:

- Ionización

En fase líquida es conocido que es muy importante el rol que tienen los grados de ionización de los agentes que integran el compuesto en cuanto hace a la estabilidad de éste. Particularmente no hay que olvidar al efectuar los ensayos de estabilidad acelerada que la ionización de ciertos solventes decrece de manera considerable con la temperatura. Tal es el caso de agua, cien veces más ionizada a 100°C que a 20°C, situación susceptible de crear incompatibilidades debido a la presencia de iones H_3O^+ y OH^- . La presencia de electrolitos puede también modificar considerablemente la ionización y ser causa de incompatibilidades.

- pH

Para cada solución existe una zona de valores en la que la velocidad de degradación del principio activo será mínima. Por arriba y por debajo de esa zona se produce una aceleración de los procesos de alteración vinculados a fenómenos de ionización y de disociación. Por lo tanto, en el estudio de una fórmula en fase líquida, luego de seleccionar el solvente, corresponde establecer el pH óptimo.

DE ORDEN QUÍMICO:

- Degradación hidrolítica

La hidrólisis probablemente represente el proceso de degradación observado con mayor frecuencia en la formulación de nuevos fármacos. Puede presumirse que la mayoría de ellos estarán

expuestos al agua durante su procesamiento o su conservación, en consecuencia existe el riesgo de hidrólisis a menos que las condiciones sean óptimas. La hidrólisis tiene lugar con ésteres, amidas, sales de ácidos débiles y bases fuertes y tioésteres, entre otros compuestos.

Desde el punto de vista cinético, las reacciones hidrolíticas se consideran reacciones secundarias, dado que su velocidad es proporcional a la concentración de los dos reactivos. Sin embargo, en soluciones acuosas, considerando generalmente que el agua se encuentra en exceso y en una concentración relativamente constante, estas reacciones son consideradas experimentalmente como reacciones monomoleculares o de primer orden. Esta simplificación permite calcular el grado de descomposición en condiciones de experimentación precisas mediante métodos menos complicados. La extrapolación de las velocidades exageradas bajo condiciones de temperatura ambiente permite establecer con mayor rapidez la estabilidad de nuevos productos potencialmente activos.

La velocidad de hidrólisis puede estar afectada por la temperatura y por la concentración de iones hidrógeno o hidroxilo cuando el proceso de hidrólisis depende del pH.

Cuando se considera un fármaco que sufre una degradación hidrolítica se planifican estudios para establecer las condiciones de pH y la concentración de amortiguadores asociados con una mínima descomposición. A veces un fármaco puede tolerar un amplio rango de ajuste de pH mientras que otras veces el margen de tolerancia es estrecho.

La amortiguación de soluciones acuosas, con la finalidad de obtener un pH para la estabilidad óptima puede generar problemas de estabilidad. La estabilidad a veces es afectada por la concentración del amortiguador.

Otra forma en la que se puede contrarrestar una inestabilidad debido a hidrólisis consiste en recomendar la preparación de una forma de sal insoluble o preparar una forma farmacéutica sólida.

A menudo, el reemplazo del agua con algún otro solvente, por ejemplo, alcohol o los solventes polihidroxílicos, reduce la velocidad de degradación hidrolítica en algunos sistemas.

- Oxidación

La degeneración oxidativa es tan importante como la hidrólisis en la evaluación preliminar de la estabilidad de nuevos fármacos. Deben iniciarse estudios para establecer la vía oxidativa y luego adoptarse medidas para determinar cuales son los aditivos capaces de minimizar la degradación. La degradación oxidativa es un proceso común en los fármacos. La reacción oxidativa depende de varios factores, tales como la temperatura, la concentración de oxígeno en el líquido, las impurezas presentes y la concentración del compuesto oxidable. El efecto de la temperatura sobre las soluciones generalmente es mínimo; sin embargo, en el estado seco este efecto es más pronunciado, dado que otros factores, por ejemplo, la humedad, influyen en su estabilidad.

Inicialmente es importante establecer que tenga lugar el proceso de oxidación. Las soluciones del fármaco en estudio se exponen a diversas condiciones exageradas de iluminación y tensión de oxígeno en recipientes de vidrio color ámbar y transparente. Las muestras se analizan para determinar la degradación. Una vez establecido que la vía oxidativa es el mecanismo principal de degradación se utilizan los aditivos apropiados para determinar el efecto que puedan ejercer sobre la estabilidad. A veces el pH es factor crítico, dado que una gran cantidad de procesos de oxidación-reducción dependen de la concentración de iones hidrógeno o hidroxilo. La luz generalmente acelera el proceso de degradación, por lo que la conservación de productos en recipientes oscuros es una medida importante para preservar la estabilidad.

Las alteraciones fotoquímicas muchas veces se relacionan con la formación de otros compuestos o radicales libres que actúan para propagar la descomposición una vez insaturada. Puede producirse una autooxidación en ausencia de luz cuando materiales susceptibles, tales como las grasas y los aceites, se almacenan en presencia de aire.

INTERACCIÓN ENTRE FÁRMACO Y EXCIPIENTE

Los estudios de interacción entre el fármaco y el excipiente se diseñan con el fin de determinar una lista de excipientes que pueden utilizarse de manera sistemática en diferentes formas farmacéuticas. La lactosa, la sucrosa, el sulfato de calcio, el fosfato dicálcico, el estearato de magnesio y almidón son algunas de las sustancias evaluadas rutinariamente en combinaciones. Algunas observaciones básicas con el fármaco o su forma salina a veces pueden determinar que tipo de excipientes deben utilizarse.

Las mezclas que contienen como mínimo dos niveles de concentración del fármaco con excipientes se colocan en frascos herméticos que contengan agua al 5%. Estos recipientes se conservan en condiciones exageradas de luz y calor durante períodos temporales diversos. Las muestras resultantes se observan físicamente y se analizan mediante una técnica apropiada para obtener una determinación cualitativa. En esta etapa de evaluación de la estabilidad, consiste en un proceso de selección preliminar, no es necesario conocer con exactitud la cantidad de sustancia degradada. Esta evaluación se basa en un efecto del todo o nada. El objetivo consiste en identificar los excipientes que no ejerzan ningún efecto sobre la estabilidad del componente activo.

Para evitar estas interacciones es aconsejable seguir estos pasos:

- Elección de los excipientes por separado
- Elección de la mejor fórmula, seleccionada entre las de una serie preparada con los excipientes elegidos en el paso anterior.
- Elección del mejor procedimiento de fabricación de la fórmula escogida.
- Elección del mejor envase.

Una vez cumplido esto, es preciso determinar si efectivamente las condiciones dadas son suficientes, es decir, si la velocidad de las reacciones es compatible con un período de vigencia aceptable del producto. Esto debe hacerse con la mayor aproximación posible.

Las incompatibilidades, como es lógico, varían según las características del o de los principios activos, la naturaleza de los excipientes y la forma farmacéutica. A continuación se presentan ejemplos de incompatibilidades en fase sólida.

Las principales incompatibilidades en medio sólido, se deben a causas físicas. Su principal consecuencia es una modificación de la disponibilidad biológica, la que resulta difícil de descubrir *a priori* si no se acompaña de otro cambio susceptible de apreciarse.

Las formas farmacéuticas administradas al estado seco son las más numerosas; la disponibilidad de los principios activos que contienen está regida por dos condiciones previas que no requieren las formas líquidas. Las dos condiciones previas de las que depende la actividad de una forma sólida son la disolución y la disgregación.

a) Disolución

Es evidente que mientras se estudia una fórmula pueden cambiar uno o varios de los factores físicos que alterarían el producto, y deben por tanto considerarse como incompatibilidades si tienen repercusión sensible en la biodisponibilidad del mismo. Por ejemplo, se admite en principio que la velocidad de disolución y, por ende la disponibilidad, aumentan en la medida que disminuye el tamaño de partícula. Sin embargo, hay que tener presente que las partículas en extremo finas, pueden generar incompatibilidades por varias razones, entre las cuales se puede mencionar:

- Aumento en la reactividad

El aumento de la superficie de las partículas, consecuencia de la disminución de su tamaño, favorece las reacciones de degradación como la oxidación y la hidrólisis, aumenta la higroscopicidad y acelera las reacciones secundarias que se producen a partir de un cierto nivel de humedad.

- Fuerzas de adhesión

Por debajo de un tamaño de $10\mu\text{m}$, las fuerzas de adhesión que se establecen entre las partículas, pueden alcanzar valores relativos considerables; a partir del momento en que esas fuerzas son superiores al peso unitario de las partículas, pueden llegar a anular el efecto disgregante de la pulverización contribuyendo a la formación de aglomerados que se comportan como partículas grandes. Estos aglomerados se forman por fuerzas electrostáticas o magnéticas.

- Fuerzas electrostáticas

Según la naturaleza del producto y el procedimiento utilizado en la molienda, las partículas pequeñas pueden presentar importantes cargas eléctricas superficiales, lo que dificulta la fabricación de la forma farmacéutica considerada, o modifica sus características esenciales. Existe, por lo tanto, para cada tipo de partícula, una dimensión óptima que no resulta necesariamente la más pequeña.

b) Disgregación

En la hipótesis de que todos los factores que pueden modificar desfavorablemente la velocidad de disolución de las partículas del principio activo hubieran sido superados, aún es preciso que esas partículas sean en efecto liberadas de la forma seca en las que se hallan incluidas. Esto conduce a tratar las incompatibilidades derivadas de un efecto de la disgregación.

Ya se trate de polvos, granulados, comprimidos y cápsulas, la forma farmacéutica debe disgregarse rápidamente en partículas elementales, al contacto con un fluido fisiológico. La velocidad de disgregación depende de dos factores.

- Porosidad

La penetración del agua en una forma seca, depende de la porosidad, es decir, de la compactación. Variará, por lo tanto, de las características físicas, los constituyentes y las fuerzas de aglomeración que se aplicaron en el momento de la fabricación.

La porosidad global de una forma seca es el resultado de los espacios interpartículas sumados a los de los poros interno y de la superficie de cada partícula. Los poros de la superficie y los internos constituyen una característica de cada molécula, pero dependen también de la forma y el tamaño.

Habrán incompatibilidad si las características de porosidad conferidas a la forma farmacéutica por el principio activo no son adecuadamente corregidas por adyuvantes apropiados. Una selección mal hecha de éstos puede prolongar el tiempo de disgregación y, por lo tanto, la velocidad de disolución se vuelve lenta, afectándose de este modo la actividad biológica.

- Humectación

Una vez determinada la porosidad óptima de la forma farmacéutica, entra en juego otro factor muy importante en el proceso de disgregación en partículas elementales, el de la humectación. Si la porosidad permite a un líquido penetrar en la mezcla, todavía se hace preciso que el recorrido de sus moléculas entre las paredes de los poros no sea obstaculizado por las condiciones de esas paredes.

CAPÍTULO V

DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN

El desarrollo de medicamentos se refiere a hacer todo lo necesario para descubrir y perfeccionar un producto farmacéutico. La investigación y desarrollo pretende, por lo general, efectuar descubrimientos en fármacos y desarrollarlos hasta su comercialización.

La labor del departamento de desarrollo farmacéutico es muy importante y necesaria, ya sea para reformular productos existentes, simplificar procesos, adaptar los procesos a nuevas tecnologías o desarrollar y validar nuevas técnicas analíticas y, en general, para adecuar, evaluar y dar validez y confiabilidad a los productos, de acuerdo a las disposiciones sanitarias y las políticas referentes a calidad, seguridad e higiene.

Las actividades que se realizan para el desarrollo farmacéutico generalmente se llevan a cabo de esta manera: se parte de fármacos, sobre los cuales habrá necesidad de obtener la mayor cantidad de información posible, a través de bibliografía especializada, caracterizar y evaluar, con los estudios de preformulación, cuyo informe de resultados permitirá encontrar las técnicas analíticas apropiadas para el control del compuesto y del producto, formular con los adyuvantes y materiales de empaque más apropiados y desarrollar los procesos correspondientes. Conforme se avanza hacia el conocimiento y la obtención del producto final, será necesario realizar las pruebas que, por un lado, aseguren que lo que se está desarrollando cumple con los atributos definidos originalmente (eficacia, seguridad, aceptación y estabilidad) y por el otro, que permitan conocer, con el mayor detalle posible, condiciones que afecten dichos atributos y la mejor forma de controlarlos por medios de especificaciones y límites adecuados.

La calidad que se da a un producto farmacéutico, debe ser el resultado del trabajo de farmacéuticos dedicados y expertos en su disciplina, capaces de elegir y desarrollar procesos de manufactura bien definidos y, lo más importante, de considerar de manera integrada, todas las posibles variables que tienen influencia sobre las características de calidad y de utilidad del producto. Todos estos problemas que el departamento de desarrollo tiene que resolver, hacen indispensable el empleo de cierta metodología sistemática de trabajo, tal y como se presenta a continuación.

METODOLOGÍA PARA LA FORMULACIÓN DE MEDICAMENTOS

- **Revisión bibliográfica del fármaco en estudio**
- a) **Propiedades físicas y químicas**
- b) **Propiedades farmacológicas y toxicológicas**
- c) **Análisis de mercado del principio activo**
 - **Presentación**
 - **Costo**
 - **Búsqueda y selección de proveedores**

- **Selección de la forma farmacéutica**

Criterios de selección

- Naturaleza del padecimiento
- Características intrínsecas del fármaco
- Consideraciones terapéuticas del fármaco.
- Consideraciones del paciente

- **Selección de los excipientes**

Análisis de mercado de los excipientes

- Costo
- Presentación
- Búsqueda y selección de proveedores.

- **Selección de materiales de empaque primario y secundario**

a) Realizar la selección bajo las siguientes consideraciones:

- Estabilidad que le proporcione al medicamento
- Ecológicas (acerca del reciclaje o desecho de materiales)
- Relativas a la protección de los consumidores, particularmente los niños (de un posible envenenamiento accidental o violación del producto).

b) Análisis de mercado de los materiales de empaque

- Costo
- Presentación
- Búsqueda y selección de proveedores.

- **Estudios de preformulación**

- a) Caracterización física, química y reológica del principio activo
- b) Estabilidad del principio activo
- c) Compatibilidad fármaco-excipiente
- d) Selección de excipientes

- **Aplicación del diseño estadístico de experimentos**

Un experimento diseñado es una prueba o serie de pruebas en las cuales se inducen cambios deliberados en las variables de entrada de un proceso o sistema, de manera que sea posible observar e identificar las causas de los cambios en la salida de respuesta. Algunas de las variables del proceso son controlables, mientras que otras son incontrolables.

Objetivos:

- ✓ Mejorar el rendimiento del proceso
- ✓ Tener menor variabilidad y mayor apego a los requerimientos nominales u objetivo.
- ✓ Tener menor tiempo de desarrollo.
- ✓ Tener menores costos globales.

El diseño estadístico de experimentos es el proceso de planear datos apropiados, que puedan ser analizados mediante métodos estadísticos, con el objeto de producir conclusiones válidas y objetivas.

Metodología a seguir:

1. Comprensión y planteamiento del problema.
2. Elección de factores y niveles
3. Selección de la variable de respuesta
4. Elección del diseño experimental
5. Realización del experimento
6. Análisis de datos
7. Conclusiones y recomendaciones

• **Desarrollo del Procedimiento Normalizado de Fabricación.**

Elaborar el documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.

Cada procedimiento incluye las siguientes secciones:

- Encabezado
- Objetivo
- Alcance
- Responsabilidades
- Procedimiento
- Anexos
- Registros de Calidad
- Cambios

• **Formulación preliminar**

Elaboración de lotes piloto y evaluación de los mismos.

• **Estudios de estabilidad acelerada ⁵**

Diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica, o el cambio físico de un medicamento por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento.

Se deben de llevar a cabo tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de envase sometidos a registro de acuerdo a lo siguiente:

a) Medicamentos con fármacos nuevos

Tiempo 180 días

Condiciones de almacenamiento	Análisis
40°C +/- 2°C con 75% de HR +/- 5% para formas farmacéuticas sólidas	30, 60, 90 y 180 días
40°C +/- 2°C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60, 90 y 180 días
30°C +/- 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial, 90 y 180 días

b) Medicamentos con fármacos conocidos

Tiempo 90 días

Condiciones de almacenamiento	Análisis
40°C +/- 2°C con 75% de HR +/- 5% para formas farmacéuticas sólidas	30, 60, 90 días
40°C +/- 2°C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60, 90 días
30°C +/- 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial y 90 días

• **Controles al producto terminado**

- a) Control físico
- b) Control químico
- c) Control microbiológico

• **Optimización de la fórmula**

- a) Fortalecer / ajustar formulación
- b) Mejorar aspectos de calidad
- c) Establecer límites / tolerancia
- d) Mejorar costos

• **Escalación y caracterización del proceso**

- a) Confirmar:
 - fórmula
 - equipo
 - proceso
 - proveedores
 - especificaciones
 - controles
 - tamaño de lote
 - proceso de limpieza
 - método de análisis
- b) Optimizar

- **Validación del proceso**

- a) Responsabilidad
- b) Organización
- c) Elementos para realizarla
- d) Programa de validación

- **Desarrollo del registro legal, introducción y venta**

- a) Registro en organismos oficiales
- b) Preparativos para la introducción
- c) Material informativo

⁵ NOM-073-SSA1-1993 Estabilidad de Medicamentos.

CAPÍTULO VI

SISTEMA TRADICIONAL DE ENSEÑANZA EXPERIMENTAL

La fracción II del Artículo 3º Constitucional establece "el criterio que orientará la educación se basará en los resultados del progreso científico, luchará contra la ignorancia y sus efectos, las servidumbres, los fanatismos y los prejuicios. Será democrática, nacional (atenderá a la comprensión de nuestros problemas) y contribuirá a la mejor convivencia humana".

La educación que se imparte en las Instituciones de Educación Superior (IES) orientadas al área de salud entre las que se incluye el Químico-Farmacéutico-Biólogo, deben favorecer que los alumnos conozcan las opciones que hay en el país referentes a políticas sociales y particularmente de salud. Sus contenidos temáticos considerarán las diversas perspectivas culturales en el país referentes a la concepción de la salud – enfermedad, las diferentes formas de respuesta social a la enfermedad, y favorece la convivencia humana al fomentar el respeto a la diversidad cultural.

Por otro lado la Asamblea Mundial de la Salud en 1977, definió la meta conocida como "Salud para todos para el año 2000", que busca para los ciudadanos del mundo el grado de salud que les permita llevar una vida social y económicamente productiva. La estrategia incluye el desarrollo de recursos humanos y de tecnología, que repercutan en la generación de medicamentos y servicios, en la cantidad y calidad requeridos. Para lograr estos objetivos se requiere la innovación en los procesos de enseñanza y el fortalecimiento de la vinculación con el sector externo de nuestra institución.

Bajo esta perspectiva es indispensable la reorientación de los esfuerzos que realizan las IES, a fin de contribuir activamente en la formación de profesionales que satisfagan las necesidades de una sociedad en franca evolución.

Enseñanza Experimental Tradicional.

El modelo tradicional de enseñanza experimental tiene como eje central la impartición de sesiones experimentales previamente diseñadas y probadas, las cuales permiten al alumno desarrollar las habilidades que en el futuro requerirá en su ejercicio profesional. Esta metodología requiere para su desarrollo de manuales de prácticas y laboratorios con horario fijo, entre otras cosas.

En general la metodología considera lo siguiente:

Personal docente.

- El profesor responsable del grupo, verifica el seguimiento a los programas de las prácticas, el cumplimiento de las normas de seguridad e higiene y de las buenas prácticas de fabricación.
- Informar a los alumnos del programa de prácticas por desarrollar.
- Si se cuenta con un Manual de Laboratorio, los alumnos lo seguirán para desarrollar la prácticas. Cuando no se cuenta con un manual, el profesor entrega una serie de prácticas a los alumnos, los cuales servirán de apoyo para el desarrollo de las mismas.
- Dependiendo de la asignatura y de la cantidad de alumnos inscritos, el profesor indicará cual es la forma de trabajar en el Laboratorio, ya sea de manera individual o en equipos. En la mayoría de los casos se trabaja en equipos de 4 a 6 alumnos.
- El docente establece el sistema de evaluación, ya sea con exámenes previos a la práctica o exámenes posteriores a la misma, exámenes parciales, y definirá si el alumno debe entregar una introducción referente al tema antes de realizar la práctica, reporte con

SISTEMA TRADICIONAL DE ENSEÑANZA EXPERIMENTAL

objetivos, resultados, análisis de resultados, conclusiones, bibliografía, además se tomará en cuenta el desempeño en el laboratorio, exposición de un tema, etc.

Alumno:

Se pretende que los alumnos desarrollen actividades previamente establecidas, orientadas a comprobar en el laboratorio los conocimientos adquiridos en las sesiones de teoría. Este tipo de enseñanza experimental requiere del seguimiento a los protocolos diseñados por los profesores; esta secuencia esta diseñada acorde con la metodología que se sigue en las áreas de producción y control de calidad de la industria farmacéutica. Sin embargo limita la creatividad y la oportunidad de ir desarrollando su propio sistema de generación de conocimientos en base a la experiencia vivida. En resumen sus actividades comprenden:

- ❖ Consultar el manual de prácticas y dar seguimiento al mismo, el cual es entregado al iniciar el semestre.
- ❖ Consultar la bibliografía relacionada con el tema previa la sesión experimental y al elaborar el reporte de cada práctica.
- ❖ Los alumnos trabajarán integrados en grupos de 4 a 6 alumnos, con la supervisión del profesor responsable del grupo.
- ❖ Cuando la práctica requiera de trabajo extraclase y el profesor este conciente de ello, los alumnos asisten al laboratorio fuera del horario del mismo, para lo cual tienen que solicitar la autorización del profesor que esté en ese momento a cargo del grupo.

Sistema de evaluación.

El sistema de evaluación en la mayoría de los casos, asigna el mismo peso a los exámenes, reportes de prácticas, participación en clase, desempeño en el laboratorio, exposición de temas y seguimiento a la regulación prevaleciente en el laboratorio.

Fortalezas del sistema tradicional de la enseñanza experimental.

- Desde el inicio del semestre los alumnos saben cual es el temario y tienen la oportunidad de recabar información acerca de los temas que comprende el programa.
- Trabajar en equipo facilita y agiliza la realización de la práctica.
- Trabajando en equipo se aprende a delegar actividades y organizar tiempo y recursos. Esto favorecerá que en lo futuro su integración a los grupos de trabajo te sea sencilla.
- La formación de grupos de trabajo, permite al profesor evaluar con facilidad los reportes de cada práctica.
- El exponer un tema frente al grupo, permite que los alumnos adquieran seguridad al hablar en público.

Debilidades del sistema tradicional de la enseñanza experimental.

- ❖ El sistema no es flexible, si por alguna razón el alumno no asistió a su clase y no realizó la práctica en ese momento ya no le será posible realizarla fuera del horario del laboratorio previamente establecido.
- ❖ Cuando los grupos de trabajo son grandes (5 o 6 personas), es común que algunos de los integrantes no participen activamente ni en el desarrollo de la práctica ni en la elaboración del reporte.
- ❖ Si el número de alumnos inscritos en el grupo es mayor a 20 personas es muy difícil que el profesor brinde atención a todos los alumnos.
- ❖ Cuando los grupos son grandes (más de 20 alumnos), la secuencia experimental se ve retardada ya que todos emplearán los mismos materiales y equipos.
- ❖ Generalmente hay un desfase entre la teoría y el laboratorio, de forma tal que es necesario emplear horas de laboratorio para impartir algunos conceptos teóricos.
- ❖ De requerirse trabajo extra clase (adicional al horario programado de clase) para la realización de la práctica puede ser complicado ya que los alumnos pueden provocar interrupciones en la clase que se imparte cuando los alumnos van a realizar su trabajo.
- ❖ Si el grupo es muy numeroso y el área de trabajo es reducido es incómodo para trabajar.
- ❖ La mayoría de las veces no se cuenta con el equipo y material suficiente para trabajar.

Ventajas de un Laboratorio Integrador

- ❖ Integración de conocimientos de varias disciplinas y de habilidades adquiridas durante la formación académica.
- ❖ Se reforzará el trabajo en equipo.
- ❖ Al realizar su trabajo no se basarán en un manual de prácticas y lo seguirán como un recetario sino que se fomentará la búsqueda de información para poder realizar su proyecto, lo cual los obliga a ser más independientes y no estar atentos a una serie de instrucciones establecidas.
- ❖ Como consecuencia de lo anterior, aprenderán a establecer objetivos y obtener la información necesaria para que el proyecto quede definido, aprenderán a elegir la metodología que más les convenga y no seleccionar procesos complicados.
- ❖ Desarrollarán la capacidad de analizar problemas y tomar decisiones, así como tener iniciativa y asumir riesgos. Lo cual los va a ayudar a desarrollarse en una forma más competitiva.
- ❖ Aprenderán a administrar el tiempo.
- ❖ Se contará con un horario flexible, en el cual podrán realizar sus pruebas extraclase.

Desventajas de un Laboratorio Integrador

- ❖ Miedo al cambio por parte del académico.
- ❖ Proceso de adaptación lento por parte de los alumnos ya que se les dificultará el cambio a una nueva metodología.
- ❖ La falta de disponibilidad de reactivos, material, equipo e instalaciones.
- ❖ Se requiere de más personal académico y de tiempo completo.
- ❖ El traslado de un laboratorio a otro cuando haya que realizar diferentes pruebas o análisis.

¿Qué pasa en la Facultad de Química, UNAM?

La formación de profesionales del área de la salud que contribuyan activamente a mejorar el sistema de salud en México, y de esta forma participar en la mejora de la calidad de vida de los mexicanos, es una de las prioridades de nuestra Universidad. Es por eso que todos los esfuerzos y recursos humanos y materiales se orientan a alcanzar este objetivo.

Para en forma efectiva contribuir a estos objetivos, la Facultad de Química, construyó con el apoyo de sus ex-alumnos el laboratorio de Tecnología Farmacéutica, el cual tiene la función de operar como un simulador en el cual, alumnos y profesores se desempeñan al igual que lo harían en una planta farmacéutica. El sistema tradicional de enseñanza experimental armoniza con este objetivo, sin embargo como lo mencionamos anteriormente, limita la creatividad del alumno reduciéndole la probabilidad de enfrentarse a retos, analizar problemas y lo mas importante, a tomar decisiones.

En el octavo y noveno semestre los estudiantes de la licenciatura de QFB tienen la opción de cursar las asignaturas correspondientes al perfil profesional farmacéutico (Industrial): Tecnología Farmacéutica III, Desarrollo Farmacéutico, Desarrollo Analítico, Química Farmacéutica y Farmacognosia; además de cursar las asignaturas obligatorias: Biofarmacia, Control de Calidad, Administración Industrial, Análisis de Medicamentos y Toxicología.

En ambos semestres los alumnos cursan laboratorios y para cada una de estas asignaturas, laboratorios independientes lo que aumenta la carga académica. Es importante señalar que al ser laboratorios independientes, los profesionates en formación con dificultad, logran integrar los conocimientos y habilidades que adquieren en estos laboratorios, con el consecuente deterioro en su formación ya que para todos es claro, que en el momento de su inserción al mercado laboral se requerirá la aplicación integral de todos los conocimientos y habilidades adquiridos en su formación académica.

A grandes rasgos a continuación se describen los aspectos considerados en estas asignaturas:

*** Tecnología Farmacéutica III**

- Se informa a los alumnos los temas que se revisaran en el curso. El docente da una explicación de cada uno de ellos. En ocasiones los alumnos tienen que exponer dichos temas, y al finalizar el curso, los alumnos deben hacer una investigación completa de un tema en especial, porque a partir de esa investigación se debe diseñar una forma farmacéutica novedosa y exponer toda la información que se obtuvo.
- Se aplican conocimientos de Tecnología Farmacéutica I y II cursadas con anterioridad.
- Siempre se trabaja en equipos de 4 a 6 alumnos.
- Generalmente se requiere de trabajos extra clase.
- No hay Manual de Laboratorio, el profesor entrega Protocolos.

*** Desarrollo Farmacéutico**

- ◆ Se trabaja en equipos de 4 a 6 alumnos.
- ◆ A cada equipo se le asigna un tema en especial, el cual deben desarrollar a lo largo del semestre. Se debe recabar información para poder desarrollar una forma farmacéutica novedosa.
- ◆ Se emplean conocimientos adquiridos anteriormente. También se aplican conocimientos adquiridos en ese momento.
- ◆ Se requiere de trabajos extra clase.
- ◆ No se cuenta con Manual para el Laboratorio, por lo tanto el profesor va guiando al alumno en cuanto al desarrollo e investigación del tema que se le proporcionó.

*** Desarrollo Analítico**

- Y Se trabaja en equipos de 3 a 4 personas.
- Y Como se analizan formas farmacéuticas, se debe seguir una metodología meticulosa.
- Y El docente siempre da una explicación antes de realizar el análisis. Posteriormente, cuando el alumno está realizando su trabajo, el docente supervisa al alumno.
- Y No se requiere de trabajo extra clase.
- Y No hay Manual de Laboratorio, el profesor entrega la metodología a seguir para la realización de la práctica.

*** Química Farmacéutica**

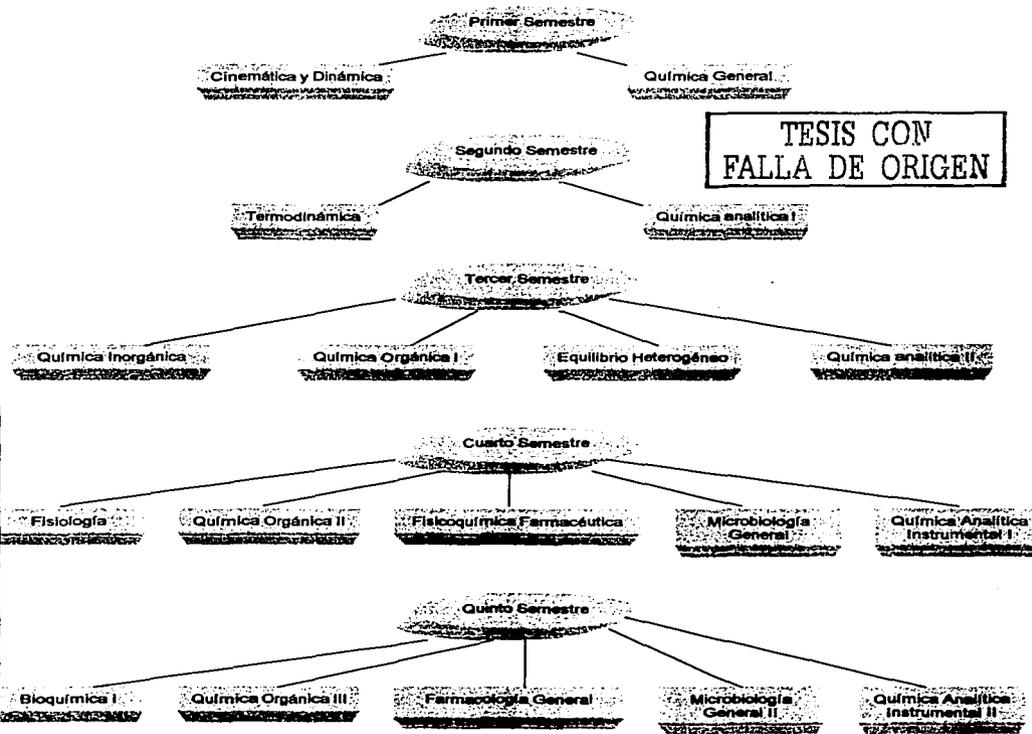
- ◆ Se trabaja en equipos de 2 a 3 alumnos.
- ◆ Se les asigna un tema en especial, el cual deben desarrollar durante el semestre.
- ◆ Deben hacer una investigación extensa y al final deben exponer esa información así como los resultados obtenidos.
- ◆ El docente deja que el alumno aplique todo el conocimiento adquirido a lo largo de la carrera y realice su experimento, el docente sólo supervisa.
- ◆ No existe Manual para el Laboratorio, el profesor va guiando al alumno para el desarrollo e investigación del tema.
- ◆ Se requiere de trabajos extra clase.

*** Farmacognosia.**

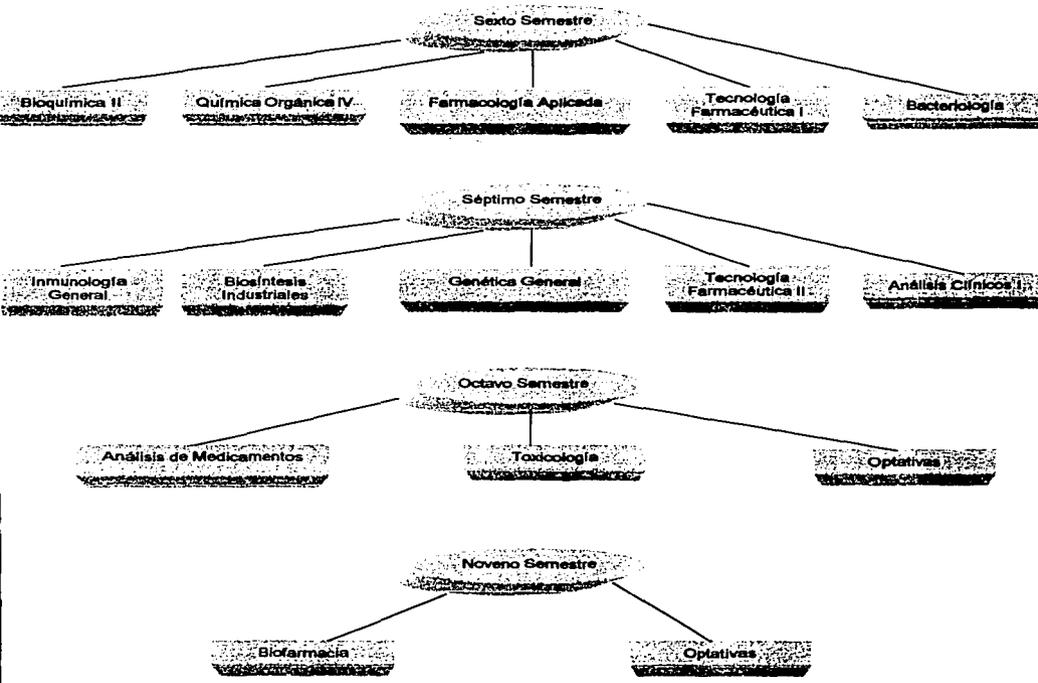
- Se trabaja en equipos de 3 a 4 alumnos.
- Todo el conocimiento teórico es aplicado en el laboratorio.
- El docente supervisa a los alumnos.
- Los conocimientos que se aplican en esta materia son básicamente de química Orgánica, Analítica, Farmacología y de Farmacognosia.
- Se requiere de trabajos extra clase.
- No hay Manual para el Laboratorio, el profesor entrega Protocolos para la realización de las prácticas.

PLAN DE ESTUDIOS DE LA CARRERA DE QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA

ASIGNATURAS CON LABORATORIO



SISTEMA TRADICIONAL DE ENSEÑANZA EXPERIMENTAL



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

SISTEMA TRADICIONAL DE ENSEÑANZA EXPERIMENTAL

PAQUETES OPTATIVOS

Farmacia

Tecnología Farmacéutica III

Desarrollo Farmacéutico

Farmacognosia

Desarrollo Analítico

Química Farmacéutica

Bioquímica Clínica

Parasitología

Micología

Inmunología Aplicada

Análisis Clínicos II

Hematología

Como se puede advertir, al revisar las metodologías que se siguen en los laboratorios, en varias de estas asignaturas se hace mención al desarrollo de proyectos de investigación con los cuales se pretende que el alumno integre los conocimientos y habilidades hasta este momento adquiridos. Sin embargo la carga académica al ser tan densa reduce la posibilidad de que el alumno logre desarrollar un proyecto que favorezca una total integración.

Por lo antes expuesto y con el objetivo de contribuir en la formación de los profesionales que incidan en la transformación del sistema de salud que todos los mexicanos merecemos, en el siguiente capítulo se presenta una propuesta para reestructurar la enseñanza experimental de los semestres terminales de la licenciatura de QFB.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPÍTULO VII

PROPUESTA DE GUIÓN EXPERIMENTAL

El objetivo de la propuesta de este guión experimental es que el alumno sea capaz de integrar los conocimientos y habilidades adquiridos durante su formación académica en la Facultad y los aplique para desarrollar y analizar una forma farmacéutica.

Uno de los principales problemas o retos a los que se enfrentan los egresados de la Facultad de Química al incorporarse al mercado de trabajo (Industria Farmacéutica), es la falta de integración y/o aplicación de conocimientos. Es hasta este momento, cuando se dan cuenta de la enorme trascendencia de los diferentes conocimientos y habilidades adquiridas y / o desarrolladas a lo largo de su estancia en la Facultad. Esta situación trae como consecuencia que su adaptación sea un tanto difícil y lenta, (en comparación con los egresados de otras instituciones).

Estos factores evidentemente son considerados por el sector empleador, ya que en el momento de seleccionar personal el perfil que buscan considera profesionales que logren integrarse rápidamente es decir, que su período de adaptación sea el menor posible, (de tal forma que se obtenga resultados a la brevedad).

La propuesta de proyectos experimentales como el que a continuación se presenta, no sólo pretende que el alumno egrese siendo más competitivo, sino que se considere este proyecto experimental como un posible eslabón que le permita integrar conocimientos de varias disciplinas y que al final el alumno sea más independiente, analice información, plantee programas que posteriormente desarrolle y tome decisiones considerando los riesgos inherentes, así como las consecuencias de la toma de estas decisiones.

Considerar este guión experimental como un proyecto de tesis se fundamenta cuando se trabaja con principios activos, de tal forma que se logre una aportación al campo farmacéutico, buscando mejorar la biodisponibilidad del fármaco, al proponer alternativas en la vía de administración y/o dosificación.

El guión experimental que se presenta muestra la metodología general a seguir durante el desarrollo de una forma farmacéutica en este caso, específicamente el de tabletas.

De esta forma el alumno no sólo podrá conocer la secuencia desde la planeación y diseño de experimentos hasta la manufactura de tabletas, sino que además, se enfrentará a una serie de retos, como el trabajo en equipo, la administración del tiempo, el liderazgo, el análisis de problemas y toma de decisiones, siguiendo metodologías y la normatividad aplicadas en la Industria Farmacéutica.

Uno de los mayores retos a los cuales se enfrenta el sector salud en el mundo, es el de proveer medicamentos eficaces, en cantidad y calidad suficiente. El propósito es producir medicamentos fáciles de transportar, fáciles de aplicar, económicos, fáciles de adquirir. En este sentido, las tabletas son la forma farmacéutica de primera elección. Por eso no es extraño que las Industrias Farmacéuticas destinen un alto porcentaje de sus inversiones al desarrollo de estas presentaciones y en consecuencia para lograr este desarrollo requieren de profesionales que cuenten con los conocimientos y habilidades que les permitan participar activamente en este proceso.

Algunos aspectos importantes a considerar para la propuesta del guión experimental son:

A: RECURSOS HUMANOS

Perfil del alumno

- Y Tener cubierto más del 80% de los créditos de la carrera de Química-Farmacéutico-Biológica.
- Y Estar cursando las asignaturas de Tecnología Farmacéutica, Desarrollo Farmacéutico, Análisis de Medicamentos, Desarrollo Analítico, Biofarmacia, Control de Calidad.
- Y Tener conocimientos del idioma Inglés (mínimo en un 70%).
- Y Y Conocer la metodología administrativa y técnica para el desarrollo farmacéutico y pruebas analíticas para formas farmacéuticas.
- Y Establecer objetivos y obtener la información necesaria para que el proyecto quede perfectamente definido.
- Y Y Documentar todos sus planes y experiencias.
- Y Y Y Elegir la metodología que mas le convenga y no seleccionar procesos complicados.
- Y Y Y Tener iniciativa y asumir riesgos calculados.
- Y Y Y Capacidad de analizar problemas y tomar decisiones.
- Y Y Y Administrar el tiempo y trabajar en equipo.

Perfil del Profesor (Tutor)

La función del Profesor será tutorial, es decir, su presencia en el laboratorio será guiando el proceso de aprendizaje, propiciando la organización de seminarios de discusión, revisando los protocolos de trabajo y análisis de resultados.

Esto significa que el perfil del mismo involucra contar con conocimientos y experiencia previa en:

- Y Manejo de juntas o reuniones de trabajo.
- Y Y Análisis de problemas y toma de decisiones.
- Y Y Administración de proyectos.
- Y Y Diseño estadístico de experimentos.
- Y Y Normalización nacional e internacional (Regulación Sanitaria).
- Y Y Desarrollo Farmacéutico.
- Y Y Y Control de Calidad de Medicamentos.
- Y Y Y Disponibilidad de horario.
- Y Y Compromiso con la docencia.

B: RECURSOS MATERIALES

Instalaciones

Se requieren laboratorios con las áreas de trabajo necesarias para el desarrollo y análisis de los proyectos experimentales, como son:

* Para análisis fisicoquímico el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica y Laboratorio 1-F; para análisis biológico el laboratorio 1-E y para áreas microbiológica los laboratorios 1-A y 1-B.

* Para el desarrollo de formas farmacéuticas y su control, el laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

* Análisis instrumental: laboratorios de química analítica.

También se requiere de áreas administrativas, como cubículos para profesores, área de documentación (copiado y computación), biblioteca, hemeroteca.

Materias Primas

Se emplearán principios activos fáciles de adquirir, de bajo costo, se excluirá el empleo de fármacos de alto riesgo como penicilinas, cefalosporinas, oncológicos, inmunodepresores, hormonales, hemoderivados, etc., ya que para su manejo requiere de instalaciones especiales.

Los excipientes estarán a la disposición de los alumnos en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

Es necesario revisar que las materias primas y excipientes cumplan con todas las especificaciones, es decir, que tengan su certificado analítico, el cual contenga: código, lote, fecha de recepción, fecha de aprobación, fecha de caducidad, humedad, etc.

Reactivos

Deben ser de fácil adquisición y se utilizarán dependiendo del análisis que se requiera, por ejemplo: disolventes, soluciones indicadoras, soluciones reguladoras de pH, soluciones valoradas, etc.

Los reactivos, solventes, medios de cultivo y demás materiales de laboratorio que se encuentren en el almacén deberán estar clasificados según su naturaleza y almacenados en concordancia con las normas de seguridad y Buenas Prácticas de Laboratorio, lo que incluye la disposición de los mismos.

Material

Se debe clasificar, manejar y calibrar adecuadamente para asegurar y dar confiabilidad a los resultados de los análisis y pruebas que se efectúan en el laboratorio.

El material de laboratorio independientemente de su composición (vidrio, plástico, porcelana, acero inoxidable, etc) debe tratarse con los cuidados que requiere durante su utilización en los análisis, así como durante su lavado de acuerdo al procedimiento normalizado de operación desarrollado para tal efecto.

Equipos e Instrumentos

Se debe contar con el equipo e instrumentos que posean el diseño y tamaño correspondientes a los procesos de fabricación, y estar localizado de manera tal que facilite su operación, limpieza y mantenimiento.

El equipo debe estar construido de tal manera que las superficies de contacto con los componentes de la fórmula, los materiales del proceso o los productos, no sean reactivos o aditivos como para alterar la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza del producto.

Se desarrollará un sistema de documentación que permita aplicar en el caso que así se requiera un rápido proceso de rastreabilidad. Este sistema contará con:

1.-Manuales de mantenimiento (lista de partes o refacciones; contacto con el personal que da servicio / mantenimiento ya sea interno o externo), operación, limpieza, verificación de todos los equipos, aparatos e instrumentos empleados en el desarrollo del proceso experimental, así como registros del uso de los mismos.

2.-Libretas de registro de calibración y verificación.

GUIÓN EXPERIMENTAL: DESARROLLO FARMACÉUTICO DE TABLETAS

Las tabletas se pueden definir como formas farmacéuticas sólidas que contienen principios activos mezclados con excipientes y que se preparan mediante compresión o moldeo.

Las tabletas son la forma farmacéutica de mayor aceptación en la actualidad, ya que presentan una serie de características que las hacen atractivas para el paciente y el fabricante, dentro de las cuales están:

- Sencillez y economía en la manufactura
- Estabilidad física y química
- Facilidad de transporte y manejo
- Exactitud en la dosis
- Fácil administración

Las tabletas reciben el nombre según la vía de administración o bien por alguna característica en particular, por ejemplo:

- Azucaradas
- Masticables
- De cubierta entérica
- Bucales y sublinguales
- Para disolver
- Comprimidas múltiples
- Efervescentes
- Implantación subcutánea
- Vaginales, etc.

Una tableta debe poseer los siguientes atributos:

- a) Estabilidad física y química
- b) Capacidad de liberar el fármaco en forma predecible y reproducible
- c) Estar libre de contaminación microbiológica, de bordes desgastados, de laminación, etc.
- d) Capacidad de soportar la manipulación durante el acondicionamiento, transporte, distribución en el mercado y uso.

TABLETAS COMPRIMIDAS

Se forman mediante compresión y no contienen revestimientos especiales. Consisten en materiales en polvo, cristalinos o granulares, solos o en combinación con cohesivos (aglutinantes), desintegrantes, lubricantes, diluyentes, y en muchos casos colorantes y saborizantes.

Las tabletas que se preparan por compresión se subdividen a su vez por el método de preparación:

- a) Granulación vía húmeda: el proceso comprende pesar, tamizar, mezclar, granular (incorporación de solución aglutinante para humectar), tamizar en húmedo, secar, tamizar en seco, mezclar y comprimir.
- b) Granulación vía seca: el proceso comprende pesar, tamizar, mezclar y comprimir.
- c) Compresión directa: Se utiliza cuando los ingredientes tienen suficiente cohesión, se puede comprimir secos y mezclar con ayuda de excipientes. Este método se efectúa con compuestos cristalinos (por lo general sales inorgánicas) combinadas con otras sustancias. Es el proceso mediante el cual las tabletas se comprimen directamente a partir de mezclas de polvos, no granulados previamente, que contienen principios activos y excipientes.

El fármaco está en contacto con uno o más excipientes, lo cual puede influir en su estabilidad; el conocimiento sobre interacción fármaco - excipiente es indispensable para la selección apropiada de excipientes. Por lo tanto, los excipientes deben reunir ciertas características como:

- Ser estables física y químicamente solos y en combinación con los otros ingredientes de la formulación.
- Ser inertes fisiológicamente.
- Ser compatibles con los principios activos.
- No interferir con la biodisponibilidad del principio activo.
- Ser de fácil adquisición.
- Poseer alta compresibilidad y fluidez.

Los excipientes se clasifican en:

- a) **Aglutinantes (cohesivos):** Imparte cohesividad y facilitan la aglomeración de los polvos.
- b) **Lubricantes (deslizantes y antiadherentes):** Impiden que el granulado se adhiera a la superficie de las matrices y punzones, reducen la fricción entre partículas, facilita la expulsión de las tabletas de la matriz (eyección) y como deslizantes mejoran las características de fluidez de un granulado o mezcla de polvos.
- c) **Diluyentes:** Imparten volumen o forma a la tableta, permitiendo dosificar en forma adecuada el principio activo.
- d) **Desintegrantes:** Absorben agua y se hinchan por efecto de la hidratación, aumentando así la porosidad y favoreciendo la desintegración de la tableta.
- e) **Recubrimiento:** Es cuando se aplica una capa de espesor determinado y en combinación apropiada sobre la superficie de la tableta. Generalmente se emplea para enmascarar sabores y olores desagradables, para proteger los ingredientes del ambiente (luz, aire, humedad), regular el sitio de acción del fármaco, etc. ^{6 y 7}

PLANEACIÓN

Selección de principios activos.

Las sustancias activas ejercen efectos específicos en los sistemas biológicos debido a su estructura química individual y a las características del sistema del organismo en el que actúan. Cada fármaco presenta su propio perfil farmacocinético, por esta circunstancia cada fármaco debe ser evaluado de manera individual y para cada uno debe seleccionarse la ruta de administración más conveniente para preparar la forma farmacéutica correspondiente.

Una vez que se decide cual será el objetivo terapéutico de un medicamento, se procede a elegir el principio activo para empezar con el desarrollo farmacéutico del mismo.

Selección de la forma farmacéutica.

La naturaleza de la enfermedad contra la cual se piensa emplear el medicamento es una consideración esencial para decidir la forma farmacéutica que ha de formularse y comercializarse. Pero también hay que tomar en cuenta las características intrínsecas del fármaco, la edad y la condición esperada del paciente.

Un producto farmacéutico debe ser razonablemente fácil de emplear y no debe causar molestias de ninguna naturaleza, no sólo para conseguir su aceptación y tener así un objetivo de venta y una herramienta de competitividad ante el médico, sino para darle al paciente los medios que aseguren que cumplirá con la prescripción en su totalidad.

Selección de posibles excipientes.

Los excipientes farmacéuticos estabilizan, imparten volumen, viscosidad, diluyen, emulsifican, solubilizan, suspenden, conservan, colorean, saborizan, enduzan y acondicionan una gran variedad de agentes medicinales, en formas farmacéuticas eficientes y seguras. La selección general que de ellos se haga debe ser cuidadosa, de tal forma que considere para cada ingrediente su utilidad específica y la cantidad requerida.

Una vez elegidos los candidatos potenciales, cada excipiente según sus propiedades fisicoquímicas deberá caracterizarse de manera muy similar a la efectuada con el principio activo en los estudios de preformulación.

Selección de materiales de empaque

Los materiales de empaque no sólo coadyuvan a la protección del medicamento, sino que también son un elemento importante en la adecuada utilización y aceptación que éste tenga por el consumidor. La selección anticipada de los materiales primarios y secundarios debe realizarse haciendo consideraciones estéticas, de estabilidad del producto, ecológicas, relativas a la protección de los individuos y a la capacidad existente en la compañía o la facilidad de acceso a la tecnología.

Estudio de preformulación.

El estudio de preformulación puede describirse como una fase del proceso de investigación y desarrollo en la que el farmacéutico responsable caracteriza las propiedades físicas, químicas y mecánicas de un nuevo fármaco con el fin de desarrollar formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces. En condiciones ideales la fase de preformulación debe comenzar en un estadio temprano del proceso de descubrimiento para que pueda contarse con una información fisicoquímica apropiada que contribuya a la selección de nuevas entidades químicas que se incorporen al proceso de desarrollo.

La evaluación de estabilidad fisicoquímica de formas farmacéuticas sólidas requiere de una serie de estudios que permitan comprender las propiedades físicas y químicas del fármaco. Algunos factores que se requieren para conocer estas propiedades son: solubilidad, punto de fusión, pKa, presencia o ausencia de cristales polimorfos, naturaleza higroscópica del fármaco y la vía de descomposición considerando los efectos de luz, calor y humedad en diferentes condiciones.

Por otro lado se lleva a cabo la caracterización fisicoquímica del principio activo puro con varios excipientes que se consideran apropiados para la formulación como son: lubricantes, aglutinantes, diluentes, desintegrantes, etc; observando la descomposición o degradación de éste con los componentes de la formulación.

Las determinaciones que se realizan en el estudio de preformulación son las siguientes:

➤ **Caracterización fisicoquímica del principio activo ***

Consiste en realizar todas las pruebas necesarias además de la investigación bibliográfica para tener un mayor conocimiento del fármaco y su comportamiento bajo diferentes condiciones.

- **Descripción:** Consiste en describir las propiedades organolépticas del principio activo.
- **Punto de fusión:** Nos indica el intervalo de temperatura en la cual una sustancia sólida se colapsa y se funde completamente.

- **Solubilidad:** Se basa en la comparación visual de la muestra contra el solvente en el que se disuelve, considerando los siguientes términos:

Términos	Cantidad aproximada de disolvente en volumen por una parte de sustancia en masa
Muy soluble	Menos de una parte
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 10 a 30 partes
Poco soluble	De 30 a 100 partes
Ligeramente soluble	De 100 a 1000 partes
Muy ligeramente soluble	De 1000 a 10000 partes
Casi insoluble	Más de 10000 partes

- **Características reológicas:** Las propiedades de agregación de un polvo dependen de las interacciones entre las partículas. Dado que estas interacciones caracterizan la fluidez del polvo, la comparación entre la densidad aparente y la densidad compactada por asentamiento puede dar una medida de la importancia relativa de dichas interacciones en un polvo dado. Con frecuencia, se emplea esta comparación con un índice de la fluidez del polvo. La densidad aparente a menudo es la densidad del polvo obtenida al llenar pasivamente un recipiente de medición con el material bajo prueba. La densidad compactada es una densidad limitante lograda después de asentar el polvo contenido en un cilindro volumétrico, por medio de un dispositivo que lo levanta y lo deja caer una distancia fija.

El Índice de compresibilidad y el coeficiente de Hausner son medidas de la propensión de un polvo a ser comprimido. Como tales, son medidas de importancia relativa de las interacciones entre partículas. En un polvo de alta fluidez, tales interacciones son generalmente menos significativas, y las densidades aparente y compactada estarán más cercanas en valor. En los materiales con malas características de fluidez, frecuentemente existe una mayor interacción entre partículas y se observa una mayor diferencia entre las densidades aparentes y compactadas. Estas diferencias se reflejan en el Índice de compresibilidad y en el coeficiente de Hausner.

Para poder conocer el comportamiento reológico del polvo es necesario determinar:

- **Densidad aparente (d_a):**
$$d_a = \frac{P_2 - P_1}{V}$$

Donde P_1 = Peso de la probeta, P_2 = Peso de la probeta con polvo y V = volumen del polvo en la probeta.

- **Densidad compactada (d_c):**
$$d_c = \frac{P_2 - P_1}{V_{\text{constante}}}$$

- **Índice de Compresibilidad (%C):**

$$\%C = \frac{d_c - d_a}{d_c} * 100 \quad \text{ó} \quad \%C = \frac{V_0 - V_1}{V_0} * 100$$

Comparar el valor obtenido con la siguiente tabla.

%C	Flujo y Compresibilidad
5 - 15	Excelente
12 - 16	Buena
* 18 - 21	Regular
* 23 - 25	Pobre
33 - 38	Muy Pobre
> 40	Pésima

* Podría mejorar por adición de un deslizante

- **Índice de Hausner:**

$$IH = \frac{V_0}{V_1}$$

Donde V_0 = da (densidad aparente) y V_1 = dc (densidad compactada)

- **Velocidad de flujo:**

$$Vf = \frac{g}{t}$$

Donde g = son los gramos del polvo y t = el tiempo de flujo

Nota: Cuando el polvo es muy cohesivo y no fluye, no tiene sentido realizar esta determinación.

- **Ángulo de reposo θ :**

$$\theta = \tan^{-1}\left(\frac{h}{r}\right)$$

Donde h = altura del montículo en cm y r = el radio en cm.

Nota: Si no fue posible determinar la velocidad de flujo por cohesividad del polvo, no puede realizarse esta prueba.

Evaluar el valor obtenido con la siguiente tabla.

0	Flujo
< 25	Excelente
25 - 30	Buena
*30 - 40	Regular
> 40	Muy Pobre

* podría mejorar por adición de un deslizante

- **Distribución del tamaño de partícula:**

$$\% \text{ retenido} = \frac{P_f - P_i}{m} * 100$$

Donde P_i = pesos de los tamices iniciales, P_f = peso final de los tamices y m = la cantidad de polvo.

- > **Degradación del principio activo.**

Consiste en realizar pruebas que ayuden a predecir las posibles rutas de degradación del fármaco bajo diversas condiciones.

- **Estabilidad en estado sólido:** Colocar en frascos transparentes (identificados con el nombre del producto, fecha de inicio, condición y responsable del producto) aproximadamente 50 mg de muestra y someterlos a las siguientes condiciones: luz solar y temperatura (65°C).
- **Degradación del principio activo:** Colocar en frascos transparentes aproximadamente 50 mg de muestra, adicionar a cada frasco 0.5 ml de las soluciones descritas a continuación: Hidróxido de sodio 2N, Ácido clorhídrico 2N, Peróxido de hidrógeno 35% y Agua desmineralizada. Colocar cada uno de los frascos en la estufa a 65°, debidamente etiquetados e identificados, a excepción del frasco con Peróxido de hidrógeno que deberá colocarse a 30°C. Tomar una muestra de cada uno de los frascos tanto del estudio en estado sólido como en solución y analizarlos por CCF. Realizar el análisis regularmente cada tercer día, comparando contra una referencia del principio activo preparado al momento del análisis.

Para la realización de esta serie de pruebas será necesario contar con información bibliográfica sobre diversas fases móviles para C.C.F., que sean capaces de resolver diferentes manchas que puedan presentarse (como productos de degradación o impurezas) junto con el principio activo a analizar. En caso de no haber obtenido en la investigación bibliográfica un sistema adecuado, proceder a desarrollarlo tomando en cuenta la estructura química de la molécula del principio activo en estudio y sus propiedades de solubilidad, miscibilidad entre los componentes de las fases propuestas, proporciones, etc.

- > **Compatibilidad fármaco-excipientes.**

Consiste en investigar la interacción del principio activo con diferentes excipientes supuestos para una formulación.

- **Compatibilidad física y química:** el principio activo es mezclado con varios excipientes que se pretenden sean empleados en la formulación. Estas mezclas son sometidas a condiciones drásticas de temperatura (50° - 60°C) por 10 días. Colocar en frascos (debidamente identificados) aproximadamente 50 mg del fármaco en estudio y el excipiente seleccionado en la proporción correspondiente.

De acuerdo a los resultados de estabilidad del principio activo, puede ser necesario evaluar la compatibilidad bajo condiciones de humedad. Colocar la mezcla fármaco - excipiente seca y húmeda adicionando gotas de agua desmineralizada. Colocar la mezcla en la estufa de 65°C.

Realizar el análisis por CCF utilizando las mismas condiciones de elusión y revelado que el análisis de estabilidad del principio activo. Hacer un muestreo cada dos días, comparando contra una referencia del principio activo preparado al momento del análisis.

Observar y reportar cualquier cambio físico aparecido en las muestras que pudiera ser significativo durante el estudio.

Planteamiento de un modelo estadístico de diseño de experimentos.⁹

Al seleccionar los distintos excipientes, sus niveles y las etapas del proceso de manera racional, se obtiene un sistema satisfactorio desde el punto de vista cualitativo. El problema ahora es conocer que tan cerca se encuentra dicho sistema de lo óptimo. La utilización apropiada del diseño de experimentos y optimización permite conocer con mayor detalle el sistema en desarrollo y obtener medicamentos que tendrán características satisfactorias, desde el punto de vista cuantitativo.

Durante esta etapa, generalmente se fabrican lotes de regular tamaño, en los que varían los niveles de los excipientes dentro de intervalos estrechos, con el fin de mejorar determinadas especificaciones cuantificables del producto y obtener un mejor conocimiento del valor de los factores que afectan su calidad. El diseño y el análisis de los experimentos, por medio de técnicas estadísticas o matemáticas, facilitan, en gran medida, la obtención de dicho objetivo.

Para el planteamiento del diseño de experimentos es necesario:

- Determinar los factores y niveles a variar en la formulación
- Establecer variables de respuesta
- Determinar el efecto de los niveles sobre las variables de respuesta
- Determinar el número de experimentos a realizar de acuerdo al número de factores y niveles.
- Aleatorizar el orden de realización de los experimentos

Una vez realizados los estudios de preformulación, se elige una fórmula base de la cual parte el diseño de experimentos. Para cada producto se plantean metas y objetivos particulares; además se establecen los factores y niveles que se modifican para observar su influencia sobre las variables de respuesta.

Existen ciertos tipos especiales de experimentos factoriales que son sumamente útiles. Uno de estos es un diseño factorial con k factores, cada uno en dos niveles. El tipo más sencillo de diseño 2^n es el 2^2 ; esto es dos factores A y B, cada uno en dos niveles. Generalmente se considera a estos niveles como niveles "bajos" y "altos" del factor. En la siguiente tabla se muestra el diseño 2^2 .

Factor A	Factor B	
	Bajo	Alto
Bajo	(1)	b
Alto	a	ab

Los efectos de interés en el diseño 2^2 son los efectos principales A y B y su interacción AB. También se representa con (1), a, b y ab a los totales de todas las n observaciones tomadas en esos puntos del diseño. Existe un contraste de un solo grado de libertad en estos totales de tratamiento asociados con cada efecto. Estos contrastes son:

$$\text{Contraste } A = a + a b - b - (1)$$

$$\text{Contraste } B = b + a b - a - (1)$$

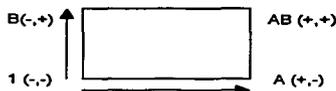
$$\text{Contraste } AB = ab + (1) - a - b$$

Los coeficientes de contraste son siempre +1 ó -1. Puede utilizarse una tabla de signos de suma y resta, como en la siguiente tabla para determinar el signo en cada combinación de tratamiento para un contraste en particular. Los encabezados de la columna son los efectos principales A y B, la interacción AB e I, la cual representa al total. Los encabezados de los renglones son las combinaciones del tratamiento.

Combinación de Tratamiento	Efecto Factorial			
	I	A	B	AB
(1)	+	-	-	+
a	+	+	-	-
b	+	-	+	-
ab	+	+	+	+

$$y = b_0 + b_1 A + b_2 B + b_{1,2} AB$$

De tal suerte que si se representaran los niveles de los factores en una superficie de respuestas, se tendría lo siguiente:



En cada uno de los vértices del cuadrado se muestran los niveles de cada factor. Así para un nivel alto de uno de los factores se tendría un valor de +1 mientras que para un nivel bajo se tendría un valor de -1. Finalmente para la interacción de los factores, ambos en niveles altos se tendría un valor de +1,+1.

Es laborioso elaborar la tabla de signos positivos y negativos para experimentos grandes. Yates desarrolló una técnica tubular sistemática para derivar los efectos factoriales. Las combinaciones de tratamiento y las observaciones se deben escribir hacia abajo en forma estándar. Para un factor, la forma estándar es (1), a. Para dos factores, se agregan b y ab las cuales se derivan al multiplicar las primeras dos combinaciones de tratamiento por la letra adicional b. Para tres factores se agregan c, ac, bc y abc que se derivan al multiplicar las primeras cuatro combinaciones de tratamiento por la letra adicional c, y así sucesivamente.

El método de Yates se lleva a cabo en los siguientes pasos:

1. Se colocan las combinaciones de tratamiento y los correspondientes resultados totales en una columna en orden estándar.
2. Se obtiene la mitad superior de una columna marcada (1) al sumar los primeros dos resultados, en seguida los siguientes dos, y así sucesivamente. La mitad inferior se obtiene restando el primero del segundo de estos mismos pares.

3. Se repite la operación con los resultados de la columna (1) para obtener la columna (2). Esta operación se repite hasta que se tienen k columnas para un experimento de 2^k .
4. El primer valor de la columna k será el gran total de los resultados en el experimento. Cada número restante será un contraste en los totales del tratamiento. Finalmente, la suma de cuadrados de los efectos principales y los efectos de interacción se obtienen elevando al cuadrado las entradas en la columna (k) y dividiendo entre 2^n , donde n es el número de replicas y 2^n es la suma de los cuadrados de los coeficientes de los contrastes individuales.

Técnica de Yates para un experimento 2^3 factorial

Combinación de tratamiento	(1)	(2)	(3)	Identificación
(1)	$(1) + a$	$1 + a + b + ab$	$(1) + a + b + ab + c + ac + bc + abc$	Total
a	$b + ab$	$c + ac + bc + abc$	$a - (1) + ab - b + ac - c + abc - bc$	Contraste A
b	$c + ac$	$a - (1) + ab - b$	$b + ab - (1) - a + bc + abc - c - ac$	Contraste B
ab	$bc + abc$	$ac - c + abc - bc$	$ab - b - a + (1) + abc - bc - ac + c$	Contraste AB
c	$a - (1)$	$b + ab - (1) - a$	$c + ac + bc + abc - (1) - a - b - ab$	Contraste C
ac	$ab - b$	$bc + abc - c - ac$	$ac - c + abc - bc - a + (1) - ab + b$	Contraste AC
bc	$ac - c$	$ab - b - a + (1)$	$bc + abc - c - ac - b - ab + (1) + a$	Contraste BC
abc	$abc - bc$	$abc - bc - ac + c$	$abc - bc - ac + c - ab + b + a - (1)$	Contraste ABC

Posteriormente se construye una tabla ANOVA (análisis de varianza) para analizar estadísticamente la significancia de los efectos producidos por los niveles evaluados en los distintos factores.

**Tabla de análisis de varianza
(para un experimento 2^3 factorial)**

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	f calculada	f_{tab}
Efecto principal A B C					
Interacción de dos factores AB AC BC					
Interacción de tres factores ABC					
Error					
Total					

Desarrollo de procedimientos normalizados de fabricación:

Se tiene como objetivo redactar procedimientos y ajustarse a los lineamientos descritos. Cada procedimiento incluye:

• **Encabezado**

El encabezado se compone de las siguientes secciones:

- a) El "Título se describe de tal modo que en el menor número de palabras, se de una idea clara del procedimiento que se trate.
- b) La "Fecha de edición" corresponde a la fecha que se editó por primera vez el documento, con formato numérico (día, mes, año).
- c) La "Revisión" corresponde al número consecutivo de revisiones.
- d) La "Fecha de vigencia" corresponde a la fecha en que entra en vigor la última revisión.
- e) El "Código" es una clave única que identifica al procedimiento. Consta de dos series, la primera son las iniciales del área que genera el procedimiento. La segunda es un número consecutivo de los procedimientos editados por cada área.
- f) La "Referencia" indica la sección del manual de nivel superior de la que se deriva el procedimiento.
- g) El "Nivel" es el que corresponde al tipo de documento
- h) La "Página" indica el número correspondiente "n" y el número total "N" que integran al procedimiento en cuestión separados por la palabra "de" n de N.

En la parte inferior de la primera página se escribe puesto, nombre y firma de quien elaboró el procedimiento. Puesto, nombre y firma de quien revisó el procedimiento. Puesto, nombre y firma de quien autorizó el procedimiento.

• **Objetivo**

El objetivo se indica en forma breve, clara y específica.

• **Alcance**

El alcance del procedimiento define de manera precisa los límites o fronteras dentro de los cuales el procedimiento tiene vigor.

• **Responsabilidades**

En responsabilidades se anuncian los puestos que tengan alguna responsabilidad respecto al procedimiento y ésta se explica en forma breve.

• **Procedimiento**

En la sección identificada como procedimiento se describe de manera concreta, objetiva, clara, lógica y completa la forma en que el procedimiento se lleva a la práctica. El enfoque es hacia la descripción de qué se hace, quien lo hace, cuando se hace, en dónde se hace y que documentación se genera.

El idioma para redactar procedimientos es el español utilizando el tiempo presente del indicativo.

• **Anexos**

Los anexos son imágenes de los formatos, etiquetas, tablas, gráficas, etc, que se mencionan en el procedimiento y que se requieren para el entendimiento e implementación del mismo. Deben enumerarse de manera consecutiva.

• **Registros de Calidad**

En registros de calidad se enuncian los registros de calidad que se generan para demostrar la implementación del procedimiento.

- **Cambios**

En esta sección de cambios se indican las modificaciones al documento con respecto a la edición anterior, las razones del cambio y la fecha en que entró en vigor.

- **Fin**

Se debe concluir el procedimiento con la palabra fin.

Formulación preliminar.

El equipo e instalaciones necesarias para iniciar una planta piloto dependen de modo notable de las diferentes formas farmacéuticas que se pretenda preparar y de los volúmenes que se maneje en el proyecto. En todos los casos, es natural que se desee experimentar diferentes procesos para cada producto y, cuando se ha seleccionado alguno, irlo escalando cuidadosamente. Así mismo, se deberán poder determinar, en el curso de los estudios, los diferentes parámetros que permitan realizar la producción en las mejores condiciones posibles, tanto en el plano de la seguridad y calidad como en el de los costos.

En general, para poder elegir el equipo que debe tener una planta farmacéutica piloto, deben considerarse los siguientes elementos de juicio:

- Existencia de series escalables
- Seguridad de extrapolación
- Diseño y capacidad con respecto a la del equipo de producción
- Velocidad de operación con respecto a la de producción
- Posibilidad de medición de condiciones de operación
- Posibilidad de carga y descarga
- Movilidad

Generalmente, la formulación se inicia a nivel de laboratorio. Los primeros datos recogidos permitirán comenzar la selección del proceso más adecuado para el trabajo subsiguiente en equipos de tamaño intermedio.

Una consideración primordial en la selección del equipo piloto, es la posibilidad de que el equipo permita semejar y extrapolar las condiciones, de tal manera que se obtengan productos con las mismas características en el momento de realizar la escalación.

Estudios de estabilidad acelerada.¹⁰

La estabilidad es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados.

El objetivo de los estudios de estabilidad, es proveer evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento, varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como: temperatura, humedad y luz. El titular del registro es el responsable de la estabilidad del medicamento en el mercado bajo las condiciones de almacenamiento establecidas por él.

Los estudios de estabilidad son pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el período de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas permanecen dentro de límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz.

La estabilidad acelerada son estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento.

Para el registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro, se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de envase sometidos a registro, de acuerdo al siguiente cuadro:

a) Medicamentos con fármacos nuevos

Tiempo 180 días

Condiciones de almacenamiento	Análisis
40°C +/- 2°C con 75% de HR +/- 5% para formas farmacéuticas sólidas	30, 60, 90 y 180 días
40°C +/- 2°C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60, 90 y 180 días
30°C +/- 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial, 90 y 180 días

b) Medicamentos con fármacos conocidos

Tiempo 90 días

Condiciones de almacenamiento	Análisis
40°C +/- 2°C con 75% de HR +/- 5% para formas farmacéuticas sólidas	30, 60, 90 días
40°C +/- 2°C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60, 90 días
30°C +/- 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial y 90 días

Cuando un medicamento en particular no pueda cumplir con los requisitos de tiempo, humedad o temperatura descritas anteriormente, se deben realizar estudios de estabilidad a largo plazo bajo las condiciones particulares y el tiempo en que se propone conservar y/o usar el producto.

Todos los análisis que se lleven a cabo durante el estudio de estabilidad de cualquier medicamento, debe hacerse por duplicado y reportarse con métodos indicativos de estabilidad.

Los reportes de los estudios de estabilidad de medicamentos deben contener la siguiente información:

- Información general del medicamento
 - Denominación distintiva o marca comercial.
 - Forma farmacéutica y concentración.
 - Proveedor del fármaco.
 - Fórmula cuantitativa unitaria y por tamaño del lote, incluyendo la variación justificada del ajuste de los aditivos.
- Información general, especificaciones y métodos analíticos
- Protocolo del estudio.
- Análisis de datos y conclusiones

- Resumen general del procedimiento de manufactura de los lotes empleados en el estudio.
- Bibliografía.

Controles al producto terminado

El producto final, después de comprobar su aspecto, requiere pasar las siguientes pruebas:

Pruebas físicas:

- Diámetro
- Espesor
- Peso Promedio
- Friabilidad
- Dureza
- Uniformidad de contenido
- Humedad o pérdida al secado (cuando se requiera)
- Prueba de desintegración o prueba de disolución (en los casos en que se aplique la prueba de disolución, se justifica omitir la prueba de desintegración).

Pruebas químicas:

- Identidad de él o los principios activos
- Valoración de él o los principios activos
- Ensayo de las sustancias relacionadas o de degradación
- Análisis de impurezas (depende de cada principio activo y de lo que marque su monografía en la FEUM):
 - prueba de cloruros
 - prueba de sulfatos
 - prueba de arsénico
 - metales pesados
 - contenido de agua
 - residuo de ignición

Pruebas microbiológicas:

Sólo cuando proceda y puede ser una valoración:

- turbidimétrica
- cilindro-placa o de difusión en agar

Optimización de la fórmula

Al seleccionar los distintos excipientes, sus niveles y las etapas del proceso de manera racional, se obtiene un sistema satisfactorio desde el punto de vista cualitativo. El problema ahora es conocer que tan cerca se encuentra dicho sistema de lo óptimo. La utilización apropiada de técnicas de diseño experimental y optimización permite conocer con mayor detalle el sistema en desarrollo y obtener, en algunos casos medicamentos que tendrán características también satisfactorias, desde el punto de vista cuantitativo.

Durante esta etapa, generalmente se fabrican lotes de regular tamaño, en los que varía los niveles de los excipientes dentro de rangos estrechos, con el fin de mejorar determinadas especificaciones cuantificables del producto y obtener un mayor conocimiento del valor de los factores que afectan su calidad.

Si bien la experimentación inicial sirve, además de otras muchas cosas, para seleccionar el menor número posible de excipientes, la optimización se puede emplear para conseguir su concentración mínima efectiva; de esta manera se puede no sólo optimizar algunas características de calidad, sino también el costo del producto.

Escalación y caracterización del proceso

Una vez optimizadas las concentraciones de los ingredientes esenciales de la fórmula, se procede a elaborar lotes piloto. Los objetivos básicos son:

- Comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.
- Simular, evidenciar y eliminar posibles fallas y dificultades del proceso o la fórmula.
- Adoptar la fórmula para su producción futura a gran escala.
- Caracterizar y retar al proceso para determinar los límites de tolerancia, dentro de los que se conservan la calidad del producto y dentro de los que se optimiza.

Por cuestiones de costo y disponibilidad, casi en todos los casos, el laboratorio de desarrollo debe realizar experimentos en cantidades pequeñas, en relación con el nivel de producción.

Conforme se avanza hacia el conocimiento y la obtención del producto final, será necesario realizar un sin número de pruebas que, por un lado aseguren que lo que se está desarrollando cumple con los atributos definidos originalmente (eficacia, seguridad, aceptación y estabilidad) y por el otro, permitan conocer, con el mayor detalle posible, condiciones que afectan dichos atributos siendo mejor forma de controlarlos por medio de especificaciones y límites adecuados.

Por lo tanto el propósito de formulación de un fármaco o medicamentos es determinar experimentalmente todas las variables necesarias para el desarrollo y optimización de la fórmula y direcciones de trabajo para fabricar el producto farmacéutico.

Validación del proceso¹¹

La validación es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.

- La validación es parte de un programa de calidad
- La validación va de lo utópico a lo real
- Le permite a la empresa establecer un programa que le ayude a conocer la situación actual de cada fase del proceso
- Debe existir un Comité de Validación integrado por: el Departamento de Ingeniería, Producción, Control de Calidad, Mantenimiento y el Departamento de Validación.
- El Departamento de Validación debe establecer los conceptos generales para la validación: tipos de validación, secuencia de validación, protocolos de validación, ejecución, reportes, expedientes, revalidación.

Por lo tanto, la función de la validación está encaminada al logro y mantenimiento de los mas altos estándares de calidad en los procesos y productos. Por esta razón, la validación debe tenerse en cuenta desde el diseño de una instalación, operación o producto, a fin de asegurar que la calidad no será algo añadido posteriormente, sino que formará parte, desde el inicio, del aspecto bajo consideración.

Desarrollo del registro legal, introducción y venta

El registro sanitario de un medicamento o insumo para la salud es el punto crucial y clave por el que se autoriza la comercialización en el país de ese producto.

Para tal efecto, todas las agencias reguladoras de los países y las Industrias Farmacéuticas productoras de estos insumos se han preocupado en atender desde ambos puntos de vista, las convergencias necesariamente significativas de que todo medicamento o insumo, al ser autorizado su registro sanitario haya sido analizado y dictaminado como eficaz y seguro.

Los requisitos para obtener el registro sanitario de medicamentos están fundamentados en la legislación vigente de:

- La Ley General de Salud.
- El Decreto para el Fomento y la Regulación de la Industria Farmacéutica.
- El Acuerdo que establece el Programa Integral de Desarrollo de la Industria Farmacéutica.
- El Acuerdo que establece las Reglas de Aplicación al Decreto para el Fomento y la Regulación de la Industria Farmacéutica.
- El Reglamento en Materia de Investigación para la Salud.
- El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios.

⁶ Ansel H. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 5th Edition. Lee & Febiger y Helman J. Farmacotecnia Teórica y Práctica. Tomo VIII. Compañía Editorial Continental

⁷ Lechman L., Lieberman H. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 2nd Edition. Lee & Febiger, Philadelphia, y Tecnología Farmacéutica. Editorial Acribia.

⁸ Helman J. Farmacotecnia Teórica y Práctica. Tomo VIII. Compañía Editorial Continental y Lechman L., Lieberman H. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 2nd Edition. Lee & Febiger, Philadelphia

⁹ Montgomery D. Diseño y análisis de Experimentos. Grupo Editorial Iberoamericana y Walpole R. Probabilidad y Estadística. 4th Edition. McGraw-Hill.

¹⁰ NOM-073-SSA1-1983. Falsabilidad de Medicamentos

¹¹ Guía de Validación. Editada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos biólogos

CAPÍTULO VIII

59

ALTA CURSINO BATTI

1977

DISCUSIÓN

Si se lleva a cabo la propuesta del establecimiento del laboratorio integrador, los alumnos se verán beneficiados por muchas razones:

- En cuanto a recursos materiales se refiere, tendrán acceso a varios aparatos y equipos los cuales podrán utilizar con frecuencia y en un futuro no tendrán problemas en cuanto al manejo y uso de los mismos.
- El hecho de tener a su disposición este laboratorio, podrán realizar un sin fin de pruebas y análisis cada vez que lo necesiten, y no se verán limitados por el hecho de que haya un grupo trabajando e interrumpan al profesor y a los alumnos que estén tomando clase en ese momento.
- Como este laboratorio no tiene un horario fijo, los alumnos podrán ingresar a él cada vez que lo requieran para realizar sus experimentos.
- Integrando todo el conocimiento que adquieran a través de sus diferentes clases de teoría hará que en este laboratorio aprendan a establecer objetivos desde el principio y obtengan toda la información que necesiten para su proyecto; así mismo aprenderán a elegir la metodología que mas les convenga y lo más importante: analizar problemas, tomar decisiones, tener iniciativa, asumir riesgos, administrar el tiempo, trabajar en equipo y documentar sus planes y experiencias; lo cual les será muy útil una vez que se encuentren trabajando en la industria.
- El Profesor (tutor) también es importante en este laboratorio porque deberá contar con disponibilidad de horario y por supuesto con el compromiso de la docencia para ir guiando a los alumnos en cuanto al proceso de aprendizaje.

Ahora bien, si partimos del supuesto de que se lleve a cabo la propuesta del guión experimental, es decir, el desarrollo farmacéutico de tabletas, veremos como es que los alumnos integrarán conocimientos y desarrollarán habilidades a lo largo del noveno semestre.

- Una vez que hayan elegido el principio activo y los excipientes que formarán la tableta, deberán realizar los estudios de preformulación; para ello deberán caracterizar reológica y fisicoquímicamente al principio activo. Podrán hacerlo en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, en el cual aplicarán conocimientos de Tecnología Farmacéutica, Desarrollo Farmacéutico e inclusive de Química Orgánica. Si es posible también podrán hacer uso de los Laboratorios de Química Analítica y analizar al principio activo con técnicas espectrofotométricas, ya sea por UV/VIS o Infrarrojo.
- Para realizar la degradación del principio activo también podrán hacerlo en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica y aplicarán conocimientos elementales de Química.
- Para el estudio de compatibilidad fármaco-excipiente también podrán hacerlo en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, aplicando conocimientos adquiridos a lo largo de la carrera.

- Para seguir con el proceso de formulación, deberán realizar el planteamiento de un diseño de experimentos, y con el conocimiento que adquirieran a través de sus clases de Desarrollo Farmacéutico y de Desarrollo Analítico, ya que en estas materias se profundiza en este tema.
- En los estudios de estabilidad, igualmente podrán hacer uso del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica y el Laboratorio 1-A ó 1-B.
- Una vez que se ha fabricado la tableta, deberán realizarse ciertas pruebas que se hacen a todo producto terminado y podrán hacerlo en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, en el Laboratorio 1-E ó 1-F, en donde se realizan prácticas de Análisis de Medicamentos, y si se requiere también en el Laboratorio 1-A ó 1-B donde se hacen pruebas microbiológicas.
- Si es posible, una vez que ya está elaborada la tableta, también podrían evaluarse diferentes parámetros de calidad y determinar si se cumplen con los requerimientos farmacopéicos para poder utilizarse en un estudio de biodisponibilidad o bioequivalencia. Así mismo, podrían proponerse prácticas o guiones para poner a prueba la biodisponibilidad de un medicamento. Todo este rubro comprende conocimientos de Biofarmacia. Podrá hacerse uso del Laboratorio 1-E ó 1-F en donde se imparten clases de Biofarmacia.
- Una vez terminado el producto y habiendo realizado todas las pruebas necesarias, es necesario realizar un informe, es decir, documentar todo el proceso, para ello los alumnos podrán aplicar los conocimientos adquiridos a través de sus clases de Control de Calidad, Tecnología Farmacéutica, Desarrollo Farmacéutico, Desarrollo Analítico, Análisis de Medicamentos y Biofarmacia.

Al finalizar el curso los alumnos habrán:

- Participado en la definición del proyecto
- Ampliado al máximo el concepto original
- Desarrollado medicamentos que cumplan con los atributos de calidad adecuados con los requerimientos regulatorios oficiales
- Determinado las condiciones y los controles necesarios que permitan asegurar las características de calidad diseñadas durante la fabricación de cada producto y transferirlo con claridad a las operaciones correspondientes.

CAPÍTULO IX

CONCLUSIONES

A través de la presente tesis se tendrá una idea de como al integrar conocimientos y habilidades adquiridos durante la formación académica en nuestra Facultad para el desarrollo farmacéutico y analítico de una forma farmacéutica será indispensable para que los alumnos egresen con la práctica suficiente, pero al mismo tiempo utilicen las bases teóricas necesarias para poder desarrollar medicamentos o realizar investigación farmacéutica en sistemas terapéuticos novedosos o en fármacos conocidos o existentes.

La Industria Farmacéutica hoy en día demanda una generación de Químicos-Farmacéuticos- Biólogos que sean capaces de emplear los mejores recursos con inteligencia, tomar riesgos debidamente calculados e iniciativas que les permitan comprender y emplear metodologías para la elaboración de medicamentos dentro de las normas éticas y de calidad mas estrictas.

El tener acceso a un laboratorio integrador dentro de la carrera universitaria, amplía mas el panorama del conocimiento que es transmitido por parte de los académicos a los alumnos, es por esto que crear este nuevo laboratorio o modificar los que actualmente existen debe ser una labor constante, ya que esto mantendrá a los alumnos actualizados y ellos podrán mantener un alto nivel de competitividad cuando se conviertan en egresados de la Facultad de Química, U.N.A.M.

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Román F. Innovación y Desarrollo Farmacéutico. Asociación Farmacéutica Mexicana. A.C. 33-110, 239-297.
- (2) Remington. Farmacia. Tomo 2, 19ª edición. Editorial Médica Panamericana. 2219-2238.
- (3) Helman J. Farmacotecnia Teórica y Práctica. Tomo VIII. Compañía Editorial Continental S.A. de C.V. México. 2417-2442.
- (4) Tecnología Farmacéutica. Editorial Acribia. 344-361.
- (5) Ansel H. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 5ª Edición. Lea & Febiger. Philadelphia. 92 -133.
- (6) Montgomery D. Diseño y Análisis de Experimentos. Grupo Editorial Iberoamericana. 1-10, 467, 494-500.
- (7) Walpole R. Probabilidad y Estadística. 4ª Edición. McGraw-Hill / Interamericana de México. 599-608.
- (8) Lachman L., Lieberman H. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Second Edition. Lea & Febiger Philadelphia. 321-357
- (9) NOM-059-SSA1-1993. Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
- (10) NOM-073-SSA1-1993. Estabilidad de medicamentos
- (11) Guía de Validación. Editada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C. Edición 2001.
- (12) Vidrio H. y Rojas Ramírez J. Principios de Farmacología General. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. UNAM.