



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

**LA IMPORTANCIA DE LA ACTIVIDAD DEL QUÍMICO
FARMACÉUTICO BIÓLOGO EN EL DEPARTAMENTO DE
DESARROLLO DE MEDICAMENTOS**

TRABAJO PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A:

SONIA BASTIDA BAUTISTA

ASESOR: Dra. RAQUEL LÓPEZ ARELLANO

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2007



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.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
 UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: EVALUACION DEL INFORME
 DEL DESEMPEÑO PROFESIONAL

U. N. A. M.
 FACULTAD DE ESTUDIOS
 SUPERIORES CUAUTITLAN



DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
 PRESENTE

DEPARTAMENTO DE

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
 Jefe del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 26 del Reglamento General de Exámenes y el art. 66 del Reglamento de Exámenes Profesionales de FESC, nos permitimos comunicar a usted que revisamos **EL TRABAJO PROFESIONAL:**

La importancia de la actividad del químico farmacéutico biólogo en el departamento de desarrollo de medicamentos.

que presenta la pasante: Sonia Bastida Bautista
 con número de cuenta: 9111845-9 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios, otorgamos nuestra **ACEPTACION**

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 04 de Julio de 2007

PRESIDENTE	DAR. Juan José Díaz Esquivel	
VOCAL	DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez	
SECRETARIO	Dra. Raquel López Arellano	
PRIMER SUPLENTE	QFB. Roberto Díaz Torres	
SEGUNDO SUPLENTE	Dra. Elizabeth García García	

AGRADECIMIENTOS

A DIOS, por darme la vida.

A mis padres: Francisco y María; gracias por su amor, con este trabajo deseo expresarles mi agradecimiento y admiración porque gracias a su comprensión y apoyo, he podido alcanzar esta meta.

A mis hermanos: María, Hermenegildo, Benito, Mariana, Petra, Pablo, Santos y Araceli; por su cariño y apoyo.

A mi esposo: César; gracia por todo el apoyo para la realización de este trabajo, te amo.

A mis amigos: César, Irma, Marco, Norma, Vicente, Domingo y Heriberto; gracias por los grandes momentos, espero que nuestra amistad perdure por siempre.

A la Dra. Raquel López Arellano por su comprensión y paciencia.

A los profesores que me legaron su conocimiento.

A Importadora y Manufacturera Bruluart; gracias por brindarme la oportunidad de materializar mis sueños, de manera especial a Oscar A. Nolasco Luna, Agustín Padilla R., Martha I. Romero M., Alfonso Morales, y Maricela Segundo Mendoza.

ÍNDICE

	PÁG.
1.0 Objetivos.....	1
2.0 Introducción.....	2
3.0 Generalidades.....	4
3.1 Principios de Preformulación.....	4
3.2 Estudios de Preformulación.....	7
3.2.1 Propiedades fisicoquímicas del principio activo.....	7
3.2.1.1. Estructura y peso molecular.....	8
3.2.1.2. Color.....	8
3.2.1.3. Tamaño de partícula, forma y cristalinidad.....	8
3.2.1.4. Punto de fusión.....	9
3.2.1.5. Higroscopicidad.....	9
3.2.1.6. Solubilidad.....	10
3.2.1.6.1. Determinación de la solubilidad.....	11
3.2.1.6.2. Perfil pH-solubilidad.....	12
3.2.1.6.3. Métodos para mejorar la solubilidad inherente.....	13
3.2.1.6.3.1. Formación de sales.....	13
3.2.1.6.3.2. Cosolventes.....	13
3.2.1.6.3.3. Formación de complejos.....	14
3.2.1.6.3.4. Diseño de profármacos.....	15
3.2.1.6.3.5. Alteración del pka.....	16
3.2.1.7. Disolución.....	17
3.2.1.8. Coeficiente de partición.....	19
3.2.1.9. Constante de ionización.....	19
3.2.1.10. Actividad óptica.....	19
3.3 Evaluación de la estabilidad acelerada.....	21
3.3.1 Fármaco.....	21
3.3.1.1 Estabilidad al calor.....	21
3.3.1.2 Estabilidad a la luz.....	22
3.3.1.3 Efecto del oxígeno.....	22
3.3.1.4 Perfil pH-estabilidad.....	23
3.3.1.5 Estudios en autoclave.....	24
3.3.2 Compatibilidad fármaco excipiente.....	24
3.3.2.1 Diseño Plackett-Burman.....	24
3.3.2.1 Diseño Factorial 2 x 3.....	30
3.4. Modos generales de degradación de fármacos.....	31
3.4.1 Hidrólisis.....	31
3.4.2 Oxidación.....	31
3.4.3 Descarboxilación.....	32
3.4.4 Racemización.....	32
3.4.5 Acilación.....	32
3.4.6 Polimorfismo.....	33
3.4.7 Formación de solvatos.....	34
3.5. Diagrama de flujo: Desarrollo de una forma farmacéutica.....	35

4.0 Descripción del desempeño profesional.....	36
4.1 Experiencia laboral.....	36
4.2. Responsabilidades del Supervisor de desarrollo.....	40
4.2.1. Elaboración de un programa de trabajo donde se indica por fechas los estudios a realizar para el desarrollo de un grupo de medicamentos con fármacos conocidos.....	40
4.2.2. Supervisión de la Búsqueda bibliográfica y hemerográfica sobre el fármaco en estudio.....	41
4.2.3. Supervisión de la emisión de ordenes de fabricación de pruebas de desarrollo.....	42
4.2.4. Definición de la fórmula cualitativa y cuantitativa del medicamento bajo la verificación de la jefatura del área.....	43
4.2.5. Verificación de las especificaciones de producto intermedio y terminado, propuestas por el químico de formulaciones.....	43
4.2.6. Supervisión de la emisión del procedimiento de fabricación para lotes piloto, así como para la fabricación a nivel productivo, en instalaciones de la planta farmacéutica.....	43
4.2.7. Coordinación Interdepartamental para la fabricación de los lotes piloto.....	44
4.2.8. Revisión del expediente (dossier) para obtención de registro sanitario del medicamento ante la Secretaria de Salud.....	44
4.2.9. Coordinación de lotes de escalamiento a planta farmacéutica.....	45
4.2.10. Colaboración en el diseño del empaque secundario del producto.....	46
4.2.11. Integración del expediente del producto en desarrollo.....	46
4.2.12. Trato con proveedores y adquisición de insumos para el área de desarrollo.....	46
4.2.13. Elaboración de Procedimientos Normalizados de Operación para equipos y áreas.....	46
4.3. Responsabilidades del Jefe de producción de sólidos orales.....	47
4.3.1. Cumplimiento del programa de producción semanal.....	47

4.3.2. Coordinar y delegar las responsabilidades de verificación de procesos y turnos de trabajo con los 2 supervisores del área.....	47
4.3.3. Coordinar con los 2 supervisores la administración del personal operativo.....	47
4.3.4. Verificar que la manufactura de los medicamento se realicen bajo las Buenas Practicas de fabricación.....	48
4.3.5. Asistir a los supervisores en los problemas de fabricación o abastecimiento que se presentan en la línea productiva.....	49
4.3.6. Controlar el cierre de las órdenes de producción generadas en cada ciclo de trabajo a fin de asegurar la cadena de suministro.....	49
4.3.7. Coordinar con el departamento de desarrollo lo referente a la transferencia de nuevos productos al área.....	50
5.0. Análisis y Discusión.....	51
6.0. Recomendaciones... ..	52
7.0. Conclusiones.....	53
8.0. Bibliografía.....	54

ABREVIATURAS

BPF	Buenas Prácticas de Fabricación
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
USP	The United States Pharmacopeia 30/The National Formulary 25
BP	British Pharmacopeia 2007
JP	The Japanese Pharmacopeia XIV
EP	European Pharmacopeia 5 ^a Ed.
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación.
SSA	Secretaría de Salud
NOM	Norma Oficial Mexicana
mg	Miligramo
ml	Mililitro
g	Gramo

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Productos parenterales que contienen cosolventes para mejorar su solubilidad

Tabla 2. Profármacos solubles en agua

Tabla 3. Programa de estabilidad acelerada

Tabla 4. Diseño Plackett-Burman de 12 pruebas

Tabla 5. Diseño Plackett-Burman de 12 pruebas

Tabla 6. Diseño Plackett-Burman. Para el estudio de efectos de excipientes en la estabilidad del compuesto X después de 2 semanas de almacenamiento a 75 °C

Tabla 7. Diseño factorial 2 x 3

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir la importancia de las actividades del Químico Farmacéutico Biólogo en el área de Desarrollo de Medicamentos en la Industria Farmacéutica.

OBJETIVOS PARTICULARES

Describir las actividades que lleva a cabo el Químico Farmacéutico Biólogo dentro del Departamento de Desarrollo Farmacéutico y la relación con su formación académica.

Describir las actividades que lleva a cabo el Químico Farmacéutico Biólogo dentro del Departamento de Producción de Sólidos Orales y la relación con su formación académica.

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo tiene la intención de describir las actividades que un profesional del área farmacéutica realiza dentro de una empresa dedicada a la fabricación de medicamentos de uso humano. Es importante mencionar que en gran medida el éxito de un profesional no solo se basa en los conocimientos adquiridos durante su trayectoria como alumno universitario, sino en las habilidades y capacidades que adquiere día a día una vez que ha comenzado su carrera laboral.

El describir las responsabilidades de un puesto debe permitir orientar a los estudiantes y egresados de la carrera de Q.F.B., sobre las actividades que desempeña el Químico Farmacéutico Biólogo en el campo del desarrollo farmacéutico, ya que de no tenerlas bien definidas, mucho de su tiempo o de sus actividades estarán sin un óptimo aprovechamiento, situación que en un entorno laboral se traduce a una limitada productividad, misma que generalmente impacta de manera negativa al desempeño del profesionista.

Dentro de una empresa farmacéutica, sin limitarlo a este giro, existen áreas de servicio y de soporte que son fundamentales para el buen desempeño de la misma, generalmente se menciona que la columna vertebral de una empresa, la forma el departamento de producción y el área de ventas, sin embargo, estas no pueden existir sin un producto, que además de estar presente tenga la calidad necesaria y para lograrlo, se necesita la intervención del resto de las áreas que componen a una empresa, por ejemplo si el área de recursos humanos no realiza una buena selección del personal que se incorporará al área productiva, se corre el riesgo de no cubrir las necesidades que el área demanda, si el área de mantenimiento no cuenta con un buen plan de mantenimiento preventivo o correctivo, ante una falla, se vera afectada la productividad de la planta, así pueden irse sumando situaciones entre las diferentes áreas que desembocan en un solo problema, la afectación de la productividad de una empresa. En general se adopta que cada departamento es cliente y a su vez proveedor de un servicio, lo que permite lograr el compromiso para objetivos en común, incrementar la productividad, por ejemplo.

Dentro de las áreas de soporte técnico, el área de desarrollo desempeña un papel muy importante, ya que genera nuevos productos para la empresa, lo que le permite al área

comercial incrementar la participación de la compañía en el mercado, ampliando su gama de posibilidades. Así mismo, da soporte técnico a la planta productiva, quien generalmente demanda su presencia cuando existe un problema, ante el cual no puede tomar una decisión sin el punto de vista del área de desarrollo, quien cuenta con todo el soporte documental generado durante el desarrollo de los productos. Es por ello que se considera al área de desarrollo como una herramienta necesaria para el servicio a la planta productiva.

GENERALIDADES

3.1. PRINCIPIOS DE PREFORMULACIÓN

Generalmente la preparación de productos farmacéuticos puede dividirse en dos fases: (i) producción y control del principio activo, (ii). Producción y control del medicamento.⁽⁹⁾

Esta última fase puede subdividirse además, primero desde el punto de vista de la producción industrial: (a) Preparación de diferentes formas farmacéuticas (por ejemplo tabletas, cápsulas, soluciones, aerosoles, etc.) que contengan ingredientes activos conocidos. El medicamento es preparado de acuerdo a una fórmula específica y a un detallado procedimiento de fabricación. (b) Preparación de diferentes formas farmacéuticas que contengan un fármaco nuevo lo que es conocido como formulación. El actualizar un producto farmacéutico que contenga un fármaco conocido es llamado reformulación.

El propósito de la formulación de un fármaco dado es determinar experimentalmente todas las variables necesarias para desarrollar una fórmula óptima y un procedimiento para elaborar el medicamento. Debe realizarse un gran número de pruebas físicas, químicas, de estabilidad de fármaco, de características biofarmacéuticas, etc. deben ser realizadas antes de definir la forma farmacéutica final.

La tecnología farmacéutica que se aplica al desarrollo de una formulación comprende la selección de materiales y procedimientos que se deben adaptar a varios procesos, cualquiera que estos sean (disolver, cristalizar, moler, secar, comprimir, emulsificar, etc.) y que permitan la fabricación de formas farmacéuticas definidas (tabletas, soluciones, cápsulas, emulsiones, ungüentos, etc.).

El medicamento desarrollado, considerando tanto la formulación y las condiciones de operación del proceso de fabricación, debe ser útil, seguro, efectivo y debe mantener las ventajas de sus propiedades aun cuando sea fabricado a escala piloto o escala industrial. El fármaco debe ejercer su efecto terapéutico con óptima biodisponibilidad, bajo las condiciones de uso predeterminadas.

La aplicación de los principios científicos y conocimientos de formulación son necesarios en el desarrollo de nuevas fórmulas para fármacos existentes y también es crítica la aplicación de los mismos en el desarrollo de medicamentos para nuevos principios activos. La complicada preparación de nuevos medicamentos requiere de un complejo trabajo de investigación y desarrollo. Esto puede lograrse con la cooperación organizada de expertos en diferentes campos científicos (farmacéuticos, químicos, bioquímicos, expertos en farmacología, matemáticos, economistas etc.) que trabajan juntos para resolver los problemas emergentes de una manera exitosa y reproducible.

Los experimentos en sus fases individuales (0-4) no necesariamente siguen una secuencia descrita. Los resultados de un experimento pueden determinar la proyección de pruebas en paralelo. Así que por ejemplo, si la selección farmacológica de un fármaco durante la fase cero, no mostró ninguna actividad biológica, las pruebas de preformulación no deben realizarse hasta que el resultado sea favorable (Por ejemplo, la adición de una sustancia que incremente la absorción). Los experimentos de formulación en las fases 0-3 son indispensables. Sin embargo estos experimentos no deben considerarse como simples tareas de rutina ya que el desarrollo de productos comerciales es altamente dependiente del conocimiento de los expertos científicos y de su creatividad en estas fases experimentales, el desarrollo completo de un medicamento hasta la fase de comercialización puede llevar de 10 a 12 años dependiendo principalmente de los recursos del fabricante y de los requisitos legales de un país dado.

Fases del Desarrollo para un nuevo medicamento

Fase 0

- 0.1. Concepción y síntesis del fármaco
- 0.2. Investigación fisicoquímica
- 0.3. Estudios analíticos preliminares del principio activo
- 0.4. Selección de la actividad biológica
- 0.5. Pruebas de toxicidad aguda y subcrónica
- 0.6. Experimentos de preformulación
- 0.7. Pronostico de marketing

Fase 1

- 1.1. Fase Clínica I. Evaluación de tolerancia en humanos sanos. Selección de una adecuada forma de dosificación
- 1.2. Investigación de las rutas metabólicas del fármaco

- 1.3. Pruebas de toxicidad crónica
- 1.4. Investigación de efectos mutagénicos, teratogénicos y carcinogénicos
- 1.5. Experimentos de síntesis química concernientes al principio activo (escalamiento a nivel industrial)
- 1.6. Experimentos de formulación (estabilidad, compatibilidad, biofarmacéuticos, diseño de régimen de dosificación, etc.)
- 1.7. Investigación analítica del principio activo, elaboración de métodos de pruebas de estabilidad y ensayos para la medición específica de metabolito (s).
- 1.8. Elaboración de los planes de marketing

Fase 2

- 2.1. Fase clínica II. Pruebas de doble ciego al azar, pruebas clínicas controladas para verificar los efectos farmacológicos en pacientes seleccionados y estimación de parámetros farmacocinéticos
- 2.2. Experimentos de formulación. Determinación de la biodisponibilidad. Elaboración de procedimientos de producción. Trabajo experimental a nivel piloto. Experimentos de escalamiento. Producción a media escala de muestras clínicas.
- 2.3. Investigación analítica del producto farmacéutico
- 2.4. Trabajo administrativo de acuerdo con los planes de marketing
- 2.5. Marketing

Fase 3

- 3.1. Ensayos clínicos a mayor escala. Evaluación de efectos adversos y posibles interacciones farmacológicas
- 3.2. Manufactura a gran escala del producto farmacéutico. Determinación de la vida de anaquel
- 3.3. Elaboración de las normas de calidad para el producto
- 3.4. Trabajo administrativo de acuerdo con los planes de marketing. Certificado de registro
- 3.5. Marketing detallado para la estimación de reclamaciones y requerimientos

Fase 4

- 4.1. Datos concernientes a la síntesis
- 4.2. Datos analíticos
- 4.3. Datos de manufactura
- 4.4. Datos clínicos (campo de aplicación del medicamento e instrucciones de uso)
- 4.5. Registro
- 4.6. Datos de marketing
- 4.7. Datos de producción
- 4.8. Situación de la patente

3.2. ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

Los estudios de preformulación en farmacia son a veces definidos como aquellos que preceden al desarrollo del producto. El investigador deberá considerar los datos fisicoquímicos aún antes de realizar pruebas en animales para proveer al farmacéutico de desarrollo con algunos datos claves. Estos datos deben considerar puntos tales como a) preparación de muestras para pruebas en animales de tal forma que se optimice la oportunidad de que el compuesto ejerza su acción farmacológica b) formas de solubilizar el compuesto c) determinar la fotosensibilidad u otros aspectos de su estabilidad química, etc. Estos estudios generalmente toman 1 o 2 meses para llevarse a cabo.

Los estudios de preformulación en un sentido más amplio, pueden definirse como aquellos que preceden al establecimiento de la fórmula final y el procedimiento de manufactura. Esto puede llevar años para completarse.

Cuando se identifica un principio activo potencialmente comercializable, es importante encontrar la forma farmacéutica más satisfactoria y eficaz para administrar el fármaco. Tal preparación debe ser estable, compatible, biodisponible y de ser posible fabricarla de manera económica. Los experimentos de preformulación son diseñados en una escala pequeña y su objetivo es caracterizar el o los fármacos.

Lo más importante es que el ingrediente activo posea actividad biológica adecuada o apropiada, o al menos sea un análogo químico que tenga una acción terapéutica cuando se compare con el compuesto principal. Cuando se reporta resultados farmacológicos favorables y las pruebas de toxicidad aguda, pueden iniciarse los experimentos de preformulación.

La información obtenida durante la síntesis química (los posibles productos de degradación etc.) Junto con los datos analíticos preliminares del medicamento deben estar disponibles para los formuladores.⁽⁹⁾

3.2.1. PROPIEDADES FISICO-QUÍMICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO

Las propiedades fisicoquímicas más comunes a caracterizar y que pueden tener una influencia muy importante en el desarrollo de una formulación, se describen a continuación:

3.2.1.1. Estructura y peso molecular

Son las características más básicas de un fármaco y son las que primero deben ser conocidas. De la estructura molecular el formulador puede juzgar inicialmente sus propiedades potenciales y la reactividad de sus grupos funcionales. ⁽⁴⁾

3.2.1.2. Color

El color es generalmente una función de la estructura química inherente del fármaco, relacionada a un cierto nivel de insaturación. La intensidad del color se relaciona con el grado de insaturaciones conjugadas como las que presentan los cromóforos, tales como $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CO}-$, que intensifican el color. Puede parecer que algunos compuestos tienen color con una estructura saturada. Tal fenómeno puede deberse a dos razones la presencia de insaturaciones por fracciones por minuto, impurezas intensamente coloridas y/o productos de degradación. Estas sustancias pueden ser propensas a incrementar la formación de color bajo condiciones estresantes de calor, oxígeno y luz. Un cambio significativo de color puede ser un factor limitante para la vida de anaquel de un producto parenteral, incluso antes de que se note un cambio significativo en la estabilidad química. El color de la sustancia activa debe ser registrado al menos por una descripción visual o bien por una medición objetiva, como es la comparación con un estándar de color o por un análisis espectrofotométrico si la intensidad del color del compuesto en solución es proporcional a la concentración. ⁽⁴⁾

3.2.1.3. Tamaños de partícula, forma y cristalinidad

El tamaño de partícula de un activo soluble en agua no es de importancia a menos que exista como grandes agregados y que se desee incrementar la velocidad de solubilización para reducir el tiempo de fabricación. Bajo tal circunstancia el pasar el compuesto a través de una malla de apertura apropiada puede ser suficiente.

El tamaño de partícula puede ser determinada por una evaluación microscópica utilizando un microscopio óptico, de preferencia con un accesorio polarizante o con microscopio de barrido electrónico. La característica morfológica del principio activo debe ser registrada, ya sea por un dibujo o más exactamente por una fotomicrografía que permita mantener un registro permanente para la comparación con futuros lotes. Un buen estimado del tamaño de partícula y la distribución del tamaño de partícula puede ser obtenido revisando varias partidas de una muestra representativa del compuesto.

Un microscopio con polarización puede ser utilizado para determinar cuando un compuesto es cristalino o amorfo. Un material cristalino refracta la luz polarizada y es más visible cuando el accesorio de polarización entre el ocular y el objetivo esta colocado en ángulo de 90°, mientras que las sustancias amorfas o poco cristalinas son invisibles.

La microscopia óptica normalmente se opera con ampliaciones superiores a los 1000 x y un límite de resolución de 1 μm , la microscopia de barrido electrónico proporciona ampliaciones superiores a los 200,000 x con un resolución aproximada de 25 Å para detallar la superficie morfológica de la partícula. Mientras el microscopio óptico proporciona solo una imagen a dos dimensiones el microscopio de barrido electrónico proporciona la dimensión de profundidad. Mezclas de formas morfológicas en una muestra o entre varias muestras pueden indicar la existencia de hidratos, solvatos o formas polimórficas que pueden afectar significativamente propiedades como la solubilidad, estabilidad y bioequivalencia.^(4, 5)

3.2.1.4. Punto de fusión

El punto de fusión de una sustancia es termodinámicamente definido como la temperatura a la cual las fases líquida y sólida se encuentran en equilibrio como se describe en la siguiente expresión:



La determinación del punto de fusión es una primera indicación de la pureza, la presencia de cantidades relativamente pequeñas de impurezas pueden ser detectadas por un bajo o amplio rango del punto de fusión. Algún comportamiento peculiar de alguna sustancia como disminución del punto de fusión, cambio dramático en el volumen en la recristalización, cambio de color u otros cambios físicos pueden ser registrados e investigados más a fondo. Tal comportamiento puede indicar cambios significativos como una transición polimórfica, una desolvatación, oxidación o descarboxilación.⁽⁴⁾

3.2.1.5. Higroscopicidad

Un compuesto es higroscópico si capta una cantidad significativa de agua bajo una condición específica de temperatura y humedad, un alto grado de higroscopicidad puede afectar las propiedades físicas y químicas de las sustancias activas y favorecer su degradación.

Clasificación de la higroscopicidad:

Clase I. No higroscópico: no hay un aumento esencial del contenido de humedad a humedades relativas menores del 90%. Sin embargo, el aumento en el contenido de humedad después de almacenar una semana a humedad relativa mayor del 90% es menor del 20%.

Clase II. Ligeramente higroscópico: no hay un aumento esencial del contenido de humedad a humedades relativas menores del 80%. Sin embargo, el aumento en el contenido de humedad después de almacenar una semana a humedad relativa mayor del 80% es menor del 40%.

Clase III. Moderadamente higroscópico: no hay un aumento mayor al 5% del contenido de humedad a humedades relativas menores del 60%. El aumento en el contenido de humedad después de almacenar una semana a humedad relativa mayor del 80% es menor del 50%.

Clase IV. Muy higroscópico: el incremento en el contenido de humedad puede ocurrir a humedades relativas entre el 40 y 50%. El aumento en el contenido de humedad después de almacenar una semana a humedad relativa mayor del 90% es superior del 30%.^(4, 5, 10)

3.2.1.6. Solubilidad

La solubilidad es de primordial importancia para desarrollar soluciones que pueden ser administrados ya sea por vía oral, vía oftálmica o inyectadas de manera intravenosa o intramuscular. En general, la solubilidad es una función de la estructura química; las sales de ácidos o bases representan la clase de principios activos que tienen la mejor oportunidad de alcanzar el grado de solubilidad deseado en agua. Otra clase de compuestos, tales como las moléculas neutras, ácidos o bases muy débiles que no se pueden solubilizar en agua dentro del rango de pH deseado, requerirán el uso de solventes no acuosos. Una lista de solventes no acuosos que pueden utilizarse para estudios de solubilidad se mencionan a continuación:

- Polietilenglicol 400 y 600
- Propilenglicol
- Glicerina

- Alcohol etílico
- Aceites
- Etil oleato
- Bencil benzoato

3.2.1.6.1. Determinación de la solubilidad

El método analítico utilizado para medir la solubilidad puede variar de acuerdo al principio activo. Si la estructura del principio activo tiene conjugaciones insaturadas, es capaz de absorber luz visible o ultravioleta un análisis espectrofotométrico se puede realizar. Un exceso predeterminado del compuesto es colocado en ampollitas adecuadas o matraces conteniendo un volumen pequeño (2 a 5 ml) para cada solvente en estudio. Las ampollitas son selladas y colocadas en un agitador o rotator adecuado a una temperatura controlada (por ejemplo de 25 o 37 °C) por varios días para lograr el equilibrio. A los intervalos de tiempo seleccionados las muestras son retiradas con ayuda de pipetas o jeringas adecuadas, son filtradas a través de membranas con tamaño de poro entre 0.2 y 0.45 μm y son analizadas con un método de ensayo apropiado. Por ejemplo la absorbancia es leída contra un blanco de solvente a una longitud de onda predeterminada. Utilizando una curva de referencia apropiada que se apegue a la ley de Beer, se estima la concentración.

La determinación de la solubilidad para compuestos que no pueden absorber luz visible o ultravioleta puede ser analizada transfiriendo una alícuota de una solución filtrada a un crisol previamente tarado, evaporando el solvente y secando a un peso constante bajo condiciones de baja temperatura y finalmente el residuo es pesado.

Debido a la limitada cantidad de principio activo disponible para las primeras etapas de los estudios de preformulación, es suficiente determinar los valores de solubilidad aproximada para compuestos de alta solubilidad. En estos casos un volumen mínimo de solvente es usado y cantidades del compuesto adicionado son fijas (por ejemplo 150 mg por 1 ml de solvente). Esta solución debe ser todavía una solución insaturada y un valor (por ejemplo > 15%) es suficiente para denotar la alta solubilidad.

Es también muy importante correr las determinaciones de solubilidad a temperatura de refrigeración (2-8 °C) usando solventes que hayan demostrado ser los más adecuados para su uso en los estudios de formulación. Lo anterior se hace para establecer el rango

de concentraciones que pueden usarse dentro de un rango de 2 a 25 °C sin riesgo de saturación y crecimiento de cristales durante los estudios de estabilidad.⁽⁴⁾

3.2.1.6.2. Perfil pH-solubilidad

Los compuestos con propiedades ácidas o básicas pueden mostrar diferencias en las características de solubilidad con cambios en el pH de la solución de acuerdo con su constante de ionización. Estas diferencias a menudo son grandes e importantes para alcanzar la concentración deseada para la formulación. Los perfiles pH-solubilidad pueden ser establecidos corriendo experimentos de equilibrio de solubilidad dentro de un rango de pH de 3 a 4 unidades considerando el pK_a o el pK_a.

La relación entre la solubilidad de un compuesto ácido y el pH puede ser definida con respecto a su pK_a utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{C}_s]}{[\text{C}_a]}$$

Donde:

pK_a= logaritmo negativo de la constante de ionización del ácido

[C_s]= la concentración molar de la sal formada en el agua

[C_a]= la concentración molar del ácido libre en agua

Conociendo el pK_a, [C_a] y pH, la cantidad total de fármaco que puede solubilizarse en agua a ese pH se puede calcular. La solubilidad total S_t de un ácido débil se da por la siguiente ecuación:

$$S_t = [\text{C}_a] + [\text{C}_s]$$

La ecuación análoga puede realizarse para bases débiles, como se muestra en la siguiente ecuación:

$$S_t = [\text{C}_b] + [\text{C}_s]$$

Para evaluar el perfil pH-solubilidad, excesos del principio activo son adicionados a un vaso de precipitados con agua destilada y la suspensión resultante es agitada continuamente a una temperatura constante. En los intervalos de tiempo seleccionados pequeñas cantidades de ácido o base son adicionadas. Después de obtener un pH constante, una alícuota de la suspensión es filtrada, valorada y el pH es registrado. Esto se repite hasta que el rango de pH deseado sea contemplado. La información es

presentada como la solubilidad en función del pH. Este procedimiento es particularmente utilizado con ácidos o bases relativamente insolubles que no experimentan hidrólisis rápida y cuando la cantidad de fármaco disponible es muy limitada. ⁽⁴⁾

3.2.1.6.3. Métodos para mejorar la solubilidad inherente

Ocasionalmente la solubilidad inherente en agua, del fármaco, es muy baja o bien no obtiene una solución con la concentración requerida. Varios caminos son seguidos para resolver este problema incluyendo la formación de sales, diseños de profármacos, formación de complejos, reducción del tamaño de partícula, adición de un cosolvente y el uso de agentes surfactantes. ⁽⁴⁾

3.2.1.6.3.1. Formación de sales

El compuesto α -(2-piperidil) β -3, 6-bis(trifluorometil)-9-penantrenemetanol, un agente antimalarico, y su sal clorhidrato son ligeramente solubles en agua. Para mejorar la solubilidad acuosa de la base, varias sales de ácidos orgánicos fueron preparadas. Los resultados presentados indicaron un aumento significativo en la solubilidad, logrado al elegir una sal más adecuada (por ejemplo la sal lactato es aproximadamente 200 veces más soluble que la sal clorhidrato). Esta solubilidad acuosa mejorada es atribuida en parte a la disminución de la energía en el cristal, indicado por una reducción el punto de fusión entre la sal clorhidrato y la sal lactato.

3.2.1.6.3.2. Cosolventes

Los cosolventes son utilizados para solubilizar un compuesto cuando la solubilidad acuosa es insuficiente para lograr el nivel deseado. Algunos cosolventes usados en productos comercialmente disponibles se enlistan en la tabla 1.

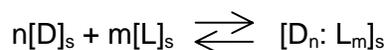
El fenobarbital es un ejemplo clásico de un caso en el que un cosolvente es sido utilizado para lograr un aumento significativo en la solubilidad. El fenobarbital es relativamente insoluble en agua y glicerina, pero tiene buena solubilidad en alcohol, la solubilidad en alcohol es del 12.3%, mientras que su solubilidad en una mezcla 80:20 alcohol-glicerina es del 16.3%.

Nombre comercial	Fabricante	Compuesto	Composición del cosolvente
Dramanine	Searle	Dimenhidrinato	50% propilenglicol
Apresoline	Ciba	Hidralazina HCl	10% propilenglicol
MVI	USV	Infusión multivitaminica	30% propilenglicol
Nembutal	Abbott	Fenobarbital sódico	10% etanol, 40% propilenglicol
Luminal	Winthrop	Fenobarbital sódico	67.8% propilenglicol
Dilantin	Parke-Davis	Fenitoina sódica	10% etanol, 40% propilenglicol
DHE 45	Sandoz	Dihidroergotamina mesilato	6.1% etanol, 15% glicerina
Cedilanid	Sandoz	Deslanosido´	9.8% etanol, 15% glicerina
Robaxin	Robbins	Metocarbamol	50% polietilenglicol
Serpasil	Ciba	Reserpina	10% dimetilacetamida, 50% polietilenglicol
Ativan	Wyeth	Lorazepam	80% propilenglicol, 20% polietilenglicol
Librium	Roche	Clordiacepoxido	20% propilenglicol
Valium	Roche	Diazepan	10% etanol, 40% propilenglicol
Lanoxin	Burroughs Wellcome	Digoxina	10% etanol, 40% propilenglicol

Tabla 1. Productos parenterales que contienen cosolventes para mejorar su solubilidad.

3.2.1.6.3.3. Formación de complejos

La formación de complejos es otro medio para lograr la solubilidad acuosa de compuestos insolubles. Esto puede ser descrito de acuerdo a la siguiente ecuación:



Donde:

$[D]_s$ = concentración del fármaco en solución

$[L]_s$ = Concentración del ligando en solución

$[D_n \cdot L_m]_s$ = Concentración del complejo en solución.

Un complejo es una entidad formada con dos moléculas, tales como el fármaco y un agente solubilizante (ligando), que se mantienen unidos por fuerzas muy débiles (por ejemplo interacciones dipolo-dipolo o puentes de hidrógeno). Para que ocurra la formación del complejo, las moléculas del fármaco y el ligando deben ser capaces de

donar o aceptar un par de electrones. La formación del complejo entre la benzocaína o la cafeína como ligando es atribuida a las interacciones dipolo-dipolo entre una carga parcial negativa en un oxígeno del grupo carbonil de la benzocaína y una carga parcial positiva en el nitrógeno de la cafeína.

La formación del complejo entre el fármaco y un ligando puede ser estudiado usando la técnica de solubilidad. Una cantidad constante de fármaco es colocada en varios viales con tapa de rosca. Los viales son numerados y volúmenes cada vez mayores de una solución stock de agente acomplejante es adicionado. Todos los viales son llevados a un volumen final constante con el solvente. Los viales son sellados y agitados en un baño de agua, a una temperatura constante. Una vez que se alcance el equilibrio, el contenido del vial es filtrado y la concentración total del fármaco en solución es cuantificada mediante un procedimiento apropiado para la valoración.

La información es graficada como concentración del fármaco en solución vs la concentración del agente acomplejante en solución.

3.2.1.6.3.4. *Diseño de pro-fármacos*

La solubilidad de un compuesto puede ser alterada mediante una modificación química. El termino pro-fármaco fue utilizado por primera vez por Albert A. ⁽⁴⁾, quien lo definió como un compuesto que mediante una biotransformación obtiene una respuesta farmacológica. Por ejemplo el metronidazol el cual solamente se solubiliza en agua a una concentración de 10 mg ml⁻¹ pero se puede solubilizar a una concentración aproximada de 500 mg ml⁻¹, bajo condiciones similares al sintetizar un metronidazol fosfato que es un pro-fármaco soluble en agua, permitiendo la administración parenteral de este compuesto. Adicionalmente se pueden citar varios ejemplos, tales como los que se mencionan en la tabla 2.

Pro-fármaco	Fármaco
Oazpan sodio succinato	Oxazepan
Prednisolona sodio succinato	Prednisolona
Prednisolona disodio fosfato	Prednisolona
Prednisolona N,N-dimetil-glicinato	Prednisolona
Ácido de prednisolona m-benzoil sulfónico	Prednisolona
Hidrocortisona	} Corticosteroides originales
Betametazona	
Metilprednisolona	
Dexametasona (como succinato sódico o fosfato disódico)	
Δ^1 -Tetrahydrocannabinol como varios ésteres de aminoácidos	Δ^1 -Tetrahydrocannabinol
Δ^1 -Tetrahydrocannabinol disodio fosfato	Δ^1 -Tetrahydrocannabinol

Tabla 2. Profármacos solubles en agua.

3.2.1.6.3.5. Alteración del pKa

La solubilidad acuosa de una base a un pH dado depende de la solubilidad de la base libre, de su pKa y de la solubilidad de la sal formada.

Si un análogo de la base tiene un valor alto de pKa se puede obtener sin disminuir significativamente la solubilidad intrínseca de la base libre formada, a un pH_x dado (> pH de la máxima solubilidad), la solubilidad del análogo también puede ser alto. Este enfoque ha sido utilizado exitosamente en la mejora significativa de la solubilidad de un derivado de la Rebecamicina, en un rango de pH neutral.

3.2.1.7. Disolución

La disolución es el proceso por el cual un sólido con características de solubilidad relativamente buenas entra en solución. Las propiedades fisicoquímicas del fármaco desempeñan un papel primario en el control de su disolución a partir del preparado. La ecuación de Noyes y Whitney ($dc/dt = k_2 DS/vh (c_s - c_t)$) muestra que la solubilidad acuosa del fármaco es el principal factor que determina su velocidad de disolución. Algunos estudios demostraron que los datos de solubilidad de los fármacos podrían usarse como un índice predictivo de la posibilidad de cualquier problema futuro con la biodisponibilidad, un factor que debe ser tomado en cuenta en el diseño del medicamento. Otros factores que afectan la velocidad de disolución incluyen el tamaño de las partículas; el estado cristalino como el polimorfismo y el estado de hidratación, la solvatación, la formación de complejos, así como las sustancias tensoactivas. Otras propiedades físicas como la densidad, la viscosidad y la capacidad de humectación contribuyen a los problemas generales de disolución.

Dado que el área de superficie aumenta con la disminución del tamaño de las partículas, pueden lograrse velocidades de disolución mayores por medio de la reducción del tamaño de las partículas. Este efecto ha sido puesto de relieve por la velocidad de disolución superior observada después de la micronización de ciertos fármacos escasamente solubles en oposición a la forma regularmente molida. La micronización aumenta el área de superficie expuesta al medio de disolución y por ende mejora la velocidad de disolución. Diversos investigadores han demostrado una mayor velocidad de absorción de la griseofulvina después de la micronización. No obstante debe reconocerse que el simple aumento del área de superficie del fármaco no siempre garantiza un aumento equivalente de la velocidad de disolución. Más bien, es el aumento del área de superficie efectiva o el área expuesta al medio de disolución y no el área de superficie absoluta lo que es directamente proporcional a la velocidad de disolución.

Las características de fase sólida del fármaco, como la amorficidad, la cristalinidad, el estado de hidratación y la estructura polimórfica, han demostrado tener una influencia significativa sobre la velocidad de disolución. Por ejemplo, se ha demostrado que la forma amorfa de la novobiocina tiene una mayor solubilidad y mayor velocidad de disolución que la forma cristalina (los estudios a nivel sanguíneo confirmaron que la administración de la

forma amorfa presenta una concentración 3 a 4 veces mayor que la obtenida con la administración de la forma cristalina).

Se ha demostrado que el proceso de granulación en general incrementa la velocidad de disolución de los fármacos poco solubles. El uso de excipientes como la lactosa, el almidón y la celulosa microcristalina, tienden a aumentar la hidrofiliabilidad de los activos y mejorar sus características de disolución. En este aspecto, el procedimiento de granulación húmeda ha sido considerado tradicionalmente como un método superior al proceso de compresión en seco.

Hay una gran influencia de la fuerza de compresión empleada en el proceso de elaboración de los comprimidos sobre la densidad aparente, la porosidad, la dureza, el tiempo de desintegración y el tamaño promedio de las partículas primarias de los comprimidos. Siempre hay una relación de competencia entre el efecto incrementador debido al aumento del área de superficie por medio del efecto de compresión y el efecto inhibitorio debido al aumento de unión de las partículas que causa aumento de la densidad y la dureza y en consecuencia una reducción de la penetrabilidad del solvente. La alta fuerza de compresión también puede inhibir la capacidad de humectación del comprimido debido a la formación de una capa selladora más firme y eficaz por medio del lubricante bajo las altas presiones y temperaturas que en general acompañan a una fuerte fuerza de compresión del comprimido.

La medición de la velocidad de disolución intrínseca es una herramienta para evaluar la funcionalidad y caracterizar excipientes y fármacos a granel. La velocidad de disolución intrínseca se define como la velocidad de disolución de sustancias puras en condiciones tales que el área expuesta permanece constante. La velocidad de disolución y la biodisponibilidad de un fármaco se ven afectadas por sus propiedades en estado sólido: cristalinidad, polimorfismo, hidratación, solvatación, así como tamaño y superficie de partícula.

La velocidad de disolución también se ve influenciada por factores extrínsecos como por ejemplo la hidrodinámica (aparato de prueba, velocidad de rotación del disco o flujo del líquido) y condiciones de la prueba (temperatura, viscosidad del líquido, pH y capacidad reguladora en el caso de compuestos ionizables). Al exponer la superficie de un material a un medio de disolución apropiado manteniendo constante la temperatura, la velocidad de

agitación y el pH, se puede determinar la velocidad de disolución intrínseca, la cual se expresa en función de mg por minuto por cm^2 . (5, 13)

3.2.1.8. Coeficiente de partición

El coeficiente de partición P es una medida de la lipofilidad de un compuesto. Esto es medido al determinar la concentración de equilibrio de un fármaco que esta en contacto con una fase acuosa (generalmente agua) y en una fase oleosa (generalmente octanol o cloroformo) a una temperatura constante y que se expresa de la siguiente manera:

$$P = [C_{\text{aceite}}] / [C_{\text{agua}}]$$

Las membranas biológicas son de naturaleza lipóide y juegan un rol importante en el transporte del fármaco. La habilidad de una molécula de fármaco para cruzar la membrana hasta el sitio de absorción puede ser relacionada con su coeficiente de partición aceite-agua. En el caso de emulsiones parenterales los valores de coeficiente de partición proporcionan un indicativo de la duración de la actividad que un fármaco pueda llegar a lograr. Si el coeficiente de partición es alto (a favor de la fase oleosa), puede esperarse un efecto de depósito del fármaco disuelto en la fase oleosa. El dato del coeficiente de partición puede ser útil para la separación analítica requerida para la valoración del fármaco. (4, 8)

3.2.1.9. Constante de ionización

La constante de ionización proporciona información acerca de la dependencia de la solubilidad del compuesto con el pH de la formulación. El pKa es determinado generalmente por una valoración potenciométrica de pH o por un análisis pH-solubilidad. (4)

3.2.1.10. Actividad óptica

Las moléculas capaces de rotar un haz de luz polarizada son llamadas ópticamente activas. Cuando una sustancia gira el haz de luz a la derecha o en el sentido de las manecillas del reloj hasta un ángulo α , se le llama dextrógiro. A la inversa, cuando una sustancia gira una luz de un plano polarizado en sentido contrario a las manecillas del reloj se le llama levógiro. Otros términos como d o (+) y l o (-) son utilizados para identificar como dextrógiros o levógiros, respectivamente. La intensidad de la rotación

óptica de un compuesto puede expresarse de dos maneras diferentes, pero con una misma relación:

$$[\alpha]_{\lambda}^t = 100\alpha / lc$$

Donde:

α = rotación observada, en grados

c = concentración de soluto, g / 100 ml

l = longitud del paso óptico

t = temperatura

λ = longitud de onda

Alternativamente, para comparar la rotación óptica con una base molecular, se puede utilizar la siguiente ecuación

$$[M]_{\lambda}^t = \alpha \times \text{peso molecular} / lc$$

Donde:

$[M]_{\lambda}^t$ es la rotación molecular. La rotación óptica es medida utilizando una luz de longitud de onda fija, como el caso del sodio (589.2 nm) con un polarímetro, o variando la longitud de onda para medir la dispersión de la rotación óptica (ORD). ⁽⁴⁾

3.3. EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD ACELERADA

3.3.1. Fármaco

Varias pruebas de estrés son realizadas para muestras sólidas, líquidas y así establecer el efecto del calor, luz, oxígeno y pH sobre la estabilidad de un fármaco. ⁽⁴⁾

3.3.1.1. *Estabilidad al calor*

La estabilidad al calor de un fármaco en solución tiene una gran influencia sobre la forma física del producto inyectable que se venderá y que ha sido fabricado bajo los parámetros permitidos. Los fármacos que no son estables en solución requieren su almacenamiento en refrigeración o su presentación como liofilizados. Los productos liofilizados al ser reconstituidos limitan su uso a un periodo de tiempo muy corto, mientras la necesidad de almacenar en refrigeración es económicamente indeseable y una desventaja comercial completamente justificada.

Un programa para evaluar la estabilidad al calor de un fármaco puede ser realizado de acuerdo a los siguientes lineamientos:

Muestras exactamente pesadas de un fármaco son colocadas en un contenedor apropiado como puede ser una ampolleta de vidrio, siguiendo el estudio con las siguientes variables:

1. El fármaco como tal
2. el fármaco con un 5% de humedad adicionada como agua
3. El fármaco equilibrado a un 75% de humedad relativa
4. El burbujeo de la ampolleta con nitrógeno o argón para eliminar el aire antes de sellarla.

Las ampolletas son selladas y colocadas a varias condiciones de temperatura y son corridas de acuerdo a la siguiente tabla:

Temperatura (°C)	Duración en semanas			
	1	2	4	8
Refrigeración	(x)	(x)	(x)	(x)
Temperatura ambiente	(x)	(x)	(x)	(x)
55	x	x	x	x
75	x	x	x	x
95	x	x	x	x

Nota: el paréntesis indica muestras que deben ser revisadas pero no analizadas.

Tabla 3. Programa de Estabilidad Acelerada.

El formulador puede seleccionar los tiempos y condiciones más adecuados para que proporcione información concerniente al proyecto de estabilidad. Las muestras que estuvieron a refrigeración y a temperatura ambiente sirven como control durante la valoración solo si se observa disminución del compuesto activo evaluado a temperaturas altas.

3.3.1.2. *Estabilidad a la luz*

El efecto de la luz sobre la estabilidad física y química de un fármaco debe ser examinada para determinar cuando se requiere protección de la luz para el fármaco solo y cuando se encuentra como medicamento. Los cambios de estabilidad se pueden presentar como cambios de color, precipitación, cambios de pH o descomposición. Aunque no se propongan métodos para extrapolar los datos de estabilidad acelerada a las condiciones normales de iluminación, el efecto negativo de la luz normalmente puede observarse durante los estudios, particularmente cuando un compuesto es muy sensible a la luz.

Una muestra de fármaco es colocada y esparcida en toda la superficie de una caja Petri. Las muestras control son colocadas en contenedores resistentes a la luz como puede ser el vidrio ámbar, o algún otro material que no permita el paso de la luz (cajas de cartón, hojas de papel aluminio). Una solución o suspensión del fármaco es colocada en ampollitas claras y ampollitas protegidas de la luz. Esas muestras son colocadas dentro de un gabinete bien ventilado en el cual se controlen la intensidad de luz y la temperatura. Las muestras se exponen durante 4 semanas, examinando cada semana. Si las muestras que contienen el compuesto en solución y en estado sólido presentan un cambio perceptible de color, de pH o presentan precipitación, entonces el compuesto puede ser considerado sensible a la luz y debe manejarse de acuerdo a esta condición.

3.3.1.3. *Efecto del oxígeno*

Para el estudio del efecto del oxígeno sobre un fármaco en solución, se deben colocar muestras en ampollitas. Antes de sellarlas, el espacio superior de la ampollita es evacuado y purgado con un gas inerte como el argón o el nitrógeno. Muestras que contengan aire en la parte superior de la ampollita son utilizadas como controles positivos. Las muestras son colocadas a 75 °C durante una semana y posteriormente son analizadas. El efecto de la oxidación es más notable cuando se utilizan pequeñas

cantidades de fármaco. Una oxidación significativa se puede evidenciar por una disminución de la potencia, por un cambio de color o por ambos.

Siguiendo los métodos generales que a continuación se describen se puede reducir o eliminar la oxidación durante los experimentos de preformulación:

- a. Purgar la solución o suspensión y el espacio sobrante del contenedor, utilizando un gas inerte como el nitrógeno o el argón.
- b. Usar un antioxidante como el bisulfito de sodio, el sulfito de sodio, y formaldehído sódico sulfoxilado.
- c. Utilizar un agente quelante como el E.D.T.A sódico, el cual es capaz de formar complejos con trazas de iones metálicos que pueden acelerar las reacciones oxidativas.
- d. Utilizar contenedores bien sellados como ampollitas o viales de dosis múltiples.

3.3.1.4. Perfil pH-estabilidad.

Un perfil experimental de pH-estabilidad se realiza con muestras de solución entre un pH de 2 y 12 a temperaturas elevadas seleccionadas. Las soluciones son analíticamente preparadas a la concentración deseada del producto. Estas muestras son preparadas utilizando soluciones buffer dentro del rango de pH seleccionado y colocadas en ampollitas. Las muestras son colocadas en un baño de temperatura constante o en una estufa y se mantienen a una temperatura específica entre 55 y 95 °C por dos semanas. En este experimento el espacio restante de las ampollitas es purgado con nitrógeno o argón para descartar algunas reacciones oxidativas.

En los intervalos seleccionados, las muestras se llevan a temperatura ambiente y se valoran de acuerdo a un procedimiento que permita separar el principio activo y sus productos de degradación. Los datos son graficados, el rango de pH de mayor estabilidad se evidencia al analizar el gráfico.

Este procedimiento se puede utilizar para muestras que permanecen en solución por arriba del rango de pH estudiado. Una valoración exacta del pH de estabilidad para suspensiones dentro de un rango estudiado no es posible debido a que solo una fracción del fármaco en solución es capaz de someterse a alguna reacción. Si la fracción del fármaco en solución es muy pequeña y el equilibrio de solubilidad es bajo, el compuesto puede parecer más estable de lo esperado.

3.3.1.5. Estudios en autoclave

Desde que se ha utilizado el autoclave como un medio para esterilizar las soluciones, se ha hecho necesario realizar estudios de estabilidad utilizando el autoclave. Ampolletas que contienen la solución a un pH óptimo previamente establecido son expuestas a condiciones de 121 °C a 30 psig por 20, 30, 45 y 90 minutos. Los tiempos más prolongados son utilizados para forzar la degradación. La valoración es realizada y registrada, al igual que la evaluación de cambio de color, pH y contenido de partículas.

3.3.2. Compatibilidad fármaco excipiente

Uno de los objetivos de los estudios de preformulación es identificar a los excipientes que sean más compatibles y proporcionen una fórmula estable y rápida de desarrollar. En el caso de soluciones, mezclas binarias del fármaco con excipientes como antioxidantes, buffers, agentes quelantes y conservadores son preparadas y sometidas a estudios de estabilidad acelerada. Los excipientes que muestren una compatibilidad química y física son recomendados para el desarrollo de la formulación. A continuación se describen dos diseños estadísticos, que son utilizados para seleccionar varios excipientes y condiciones antes de seleccionar una fórmula: ⁽⁴⁾

3.3.2.1 Diseño Plackett-Burman.

Un diseño Plackett-Burman se compone de un diseño factorial a una fracción específica 2^p . Estos diseños permiten determinar el efecto de una variable con un número mínimo de experimentos (por ejemplo, el efecto de doce variables se puede determinar con solo 20 experimentos). Sin embargo, estos experimentos no proporcionan un estimado de la magnitud o tipo de interacción que hay entre las variables. Algunas ventajas de utilizar los diseños factoriales en los estudios de preformulación son:

1. Mejora de la eficiencia
2. Cada variable es seleccionada a dos niveles
3. Cada variable es seleccionada contemplando las otras variables.
4. los experimentos se almacenan y proporcionan suficiente información que incluye un estimado de la variabilidad.
5. Normalmente el número de experimentos puede ser grande cuando el estudio se trabaja con una variable a un determinado tiempo. Mientras que en los diseños factoriales se trabaja en un campo más estrecho.

El efecto de variables como luz, oxígeno, agentes buffer, agentes quelantes, agentes que ajustan isotonicidad, antioxidantes, tensoactivos, varios tipos de tapones de hule y muchos otros durante sobre la estabilidad química pueden ser rápidamente estudiados utilizando los diseños experimentales. Las tablas 4 y 5 presentan diseños Plackett-Burman para el estudio de 6 y 12 variables seleccionadas. $X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$ son las variables bajo investigación. Y es la respuesta medida (por ejemplo solubilidad, ensayo de la potencia). Un signo + representa la presencia de una variable en un nivel alto y un signo - representa la presencia de un variable en un nivel bajo (por ejemplo + puede ser 0.06 mg ml^{-1} de EDTA y - puede ser 0.01 mg ml^{-1} de EDTA). Alternativamente, + es una muestra diseñada para estar expuesta a la luz y - puede ser la muestra protegida de la luz. De esta manera para un experimento con 6 variables seleccionadas, 6 columnas son hechas como 6 variables (por ejemplo de X_1 a X_6).

12 mezclas son preparadas como se describe en la tabla 4, conteniendo niveles altos y bajos de 6 variables conteniendo una cantidad de fármaco constante. Esas muestras (generalmente en ampollitas) son selladas y expuesta a una temperatura alta por un periodo de tiempo definido (por ejemplo dos semanas a $75 \text{ }^\circ\text{C}$). Al finalizar el experimento las doce muestras son analizadas, determinando la cantidad de fármaco remanente por medio de un procedimiento de valoración confiable. Es recomendable utilizar la muestra completa para reducir el error experimental.

Después de que se analizan las doce muestras, los valores Y (Por ciento de fármaco remanente) para cada muestra es registrada como "por ciento recuperado", así lo muestra la tabla 6. Cuando las variables + son sumadas para los valores Y en cada columna, se registra como la "suma +". De igual manera cuando las variables - son sumadas, se registra como la "suma -". La variable X no tiene efecto sobre la Y medida cuando la suma + es igual a la suma -. Para medir el efecto promedio de cada variable X sobre la respuesta Y , la diferencia entre la suma + y la suma - es dividida entre el numero de veces que la variable es + (seis en este caso). De esta manera el efecto promedio de la variable X_2 sobre la respuesta Y se calcula como sigue:

$$(502-486)/6 = 16/6 = 2.7$$

El efecto de las variables entre X_7 y X_{11} (en este caso), se utiliza para calcular el error experimental, este error experimental es utilizado para calcular el factor del efecto mínimo

significativo E_{ms} . En este caso algunos efectos tienen valores absolutos mayores que el efecto mínimo significativo haciendo que sea estadísticamente significativo en la estabilidad del medicamento.

Para calcular el factor del efecto significativo E_{ms} , se eleva al cuadrado cada uno de los efectos (en este caso para las variables X_7 a la X_{11}), al mismo tiempo se suma, se divide entre el número de variables no mencionadas (5 en este caso) y se saca la raíz cuadrada. Este valor es nombrado la desviación estándar del factor del efecto, S_{FE} .

Por último $E_{ms} = t \cdot S_{FE}$, donde t son los grados de libertad igual al número de variables no utilizadas (5 en este caso), con los 5 grados de libertad se puede elegir una t con un nivel de confianza del 90%.

Los valores de algunos efectos son mayores que los, siendo estadísticamente significativos. Así se pueden calcularse:

$$S_{FE}^2 = \frac{(-3.7)^2 + (-2.0)^2 + (0.33)^2 + (2.7)^2 + (5)}{5}$$

$$S_{FE} = \sqrt{10.02} = 3.16$$

$$E_{ms} = t \cdot S_{FE} = (2.02) (3.16) = 6.4$$

Donde el valor de t se obtuvo de las tablas de t de Student's con los límites de confianza del 90% como se muestra en la tabla 6, la variable X_6 (oxígeno en este caso) tiene un efecto significativo sobre la inestabilidad del fármaco en estudio, las variables X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 no tienen un efecto significativo sobre la estabilidad del fármaco. De esta manera utilizando una mezcla de 12 experimentos por 2 semanas a 75 °C, se puede conocer como afectan las variables la estabilidad del fármaco.

Prueba	Variable											Respuesta Y
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	X ₁₁	
1	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	
2	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	
3	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	
4	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-	
5	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+	
6	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	
7	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+	
8	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-	
9	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-	
10	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	
11	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Tabla 4. Diseño Plackett-Burman de 12 pruebas.

Variable																			
Prueba	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	X ₁₁	X ₁₂	X ₁₃	X ₁₄	X ₁₅	X ₁₆	X ₁₇	X ₁₈	X ₁₉
1	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-
2	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+
3	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+
4	-	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-
5	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-
6	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+
7	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+
8	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
9	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+
10	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-
11	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+
12	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-
13	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+
14	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	-
15	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-
16	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-
17	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-
18	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+
19	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 5. Diseño Plackett-Burman de 12 pruebas.

Cantidad de mezcla		Variable											Porcentaje recobrado
No. De Prueba	(mg)	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	X ₁₁	
1	50	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	83
2	50	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	87
3	50	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	
4	50	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-	84
5	50	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+	84
6	50	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	91
7	50	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+	81
8	50	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-	74
9	50	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-	85
10	50	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	65
11	50	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	77
12	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	88
Suma +		494	502	476	490	497	464	483	488	495	502	509	
Suma -		494	486	512	498	491	524	505	500	493	486	479	
Efecto Promedio		0.0	2.7	-6.0	-1.3	1.0	-10.0	-3.7	-2.0	0.33	2.7	5.0	

Tabla 6. Diseño Plackett-Burman. Para el estudio de efectos de excipientes en la estabilidad del compuesto X después de 2 semanas de almacenamiento a 75 °C.

3.3.2.2. Diseño Factorial 2 x 3.

El enfoque correcto para trabajar con varios factores es conducir un experimento factorial. Se trata de una estrategia experimental en la que los factores se hacen variar en conjunto, en lugar de uno a la vez. Suponga que tres factores, A, B y C, cada uno con dos niveles, son de interés. Al diseño se le llama diseño factorial 2 x 3, y en este caso la representación geométrica de las ocho combinaciones de tratamientos puede hacerse en con un cubo. Utilizando la notación + y – para representar los niveles alto y bajo de los factores. Las combinaciones de los tratamientos en el orden estándar se escriben como (1), a, b, ab, c, ac, bc, y abc. Estos símbolos representan también el total de las n observaciones hechas con esa combinación de tratamientos particular.

Existen en realidad tres notaciones diferentes para las corridas del diseño 2 x 3 que son de uso general. La primera es la notación + y –, llamada con frecuencia notación geométrica. La segunda es el uso de las etiquetas en letras minúsculas para identificar las combinaciones de los tratamientos. La tercera y última notación utiliza 1 y 0 para denotar los niveles alto y bajo, respectivamente, de los factores, en lugar de + y –. Estas diferentes notaciones se ilustran en la tabla 7.

Corrida	A	B	C	Etiquetas	A	B	C
1	–	–	–	(1)	0	0	0
2	+	–	–	a	1	0	0
3	–	+	–	b	0	1	0
4	+	+	–	ab	1	1	0
5	–	–	+	c	0	0	1
6	+	–	+	ac	1	0	1
7	–	+	+	bc	0	1	1
8	+	+	+	abc	1	1	1

Tabla 7. Diseño factorial 2 x 3

Hay siete grados de libertad entre las ocho combinaciones de tratamiento del diseño 2 x 3. Tres grados de libertad se asocian con los efectos principales de A, B Y C. Cuatro grados de libertad se asocian con las interacciones; uno con cada una de las interacciones AB, AC, y BC y uno con la interacción ABC. ⁽¹⁵⁾

3.4. MODOS GENERALES DE DEGRADACIÓN DE FÁRMACOS

Varios grupos funcionales dentro de una molécula pueden tener cierta tendencia a un tipo específico de reactividad bajo condiciones especiales. Aunque no esta limitada a fármacos parenterales las condiciones necesarias para la degradación son en general más pronunciadas cuando los fármacos están en solución o en suspensión. El desarrollo de un conocimiento extenso de las reacciones químicas orgánicas básicas ayudará al investigador durante la preformulación a anticipar, evitar, o minimizar al máximo las reacciones potenciales para la molécula bajo investigación. Lo que se describe a continuación son ejemplos de reacciones comúnmente encontradas: ⁽⁴⁾

3.4.1. Hidrólisis

Esta forma de degradación es una de las más comunes en farmacia, probablemente debido a los numerosos tipos de estructuras capaces de sufrir hidrólisis. Entre ellos están los ésteres, azúcares, amidas, lactonas, nitrilos, sales de ácidos débiles o bases débiles, materiales poliméricos, tioaldeídos. Ejemplos típicos de fármacos con una conocida capacidad de sufrir hidrólisis son la cefoxitina sódica, clorhidrato de procaína, clorotiacida, fenobarbital sódico y bencilpenicilina G. La estabilización de tales sistemas debe ser planteada determinando condiciones de optima estabilidad, tales como pH, fuerza iónica, selección de especies buffer no catalizantes y agentes complejantes. En un ejemplo clásico la hidrólisis del clorhidrato de procaína fue estudiada y se encontró que es catalizado por un ión hidroxilo.

3.4.2. Oxidación

Este modo de degradación puede ser considerado de igual importancia que la hidrólisis para soluciones parenterales. Una decoloración oxidativa puede tener lugar sin una pérdida química apenas detectable. La oxidación que toma lugar bajo condiciones suaves y es básicamente debida al oxígeno molecular es llamada auto-oxidación. Algunos tipos de oxidación son posibles. La definición electroquímica de oxidación es la pérdida de electrones. La conversión del ion ferroso a férrico es una reacción de oxidación.

La forma más común de oxidación de moléculas es la adición de un átomo de oxígeno a la molécula tal como la oxidación del fenol, un agente conservador sin color comúnmente usado, a p-benzoquinona, el cual es un compuesto amarillo brillante. Más aún, la p-benzoquinona forma un producto de adición rojo brillante con el fenol conocido como fenoquinona.

La oxidación ocurre en medio acuoso y no acuoso. Los grupos funciones más comúnmente involucrados son aldehídos, aminas, compuestos conteniendo sulfuros, alcoholes, fenoles, compuestos insaturados, ácidos grasos y azúcares. Otros ejemplos representativos de fármacos que sufren oxidación son el ácido ascórbico, epinefrina y alcohol bencílico.

3.4.3. Descarboxilación.

Esta se refiere a la pérdida de dióxido de carbono a partir de una sustancia química tal como el ácido carboxílico. La descarboxilación de un ácido carboxílico debe ocurrir más fácilmente si dentro del grupo R hay un sustituyente atractor con un electrón fuerte, tal como -fenil, -NH₂, -CCl₃, -C N, o -C=O. Este tipo de reacción no es tan común como las discutidas, ya que un alto porcentaje de descarboxilaciones ocurren bajo condiciones de alta temperatura o por arriba de sus puntos de fusión, en una solución diluida bajo condiciones suave puede ocurrir un cierto grado de descarboxilación.

3.4.4. Racemización

Un compuesto con actividad óptica sufre racemización cuando su rotación óptica cambia sin existir un cambio estructural. Los pares ópticos de enantiomorfos (por ejemplo formas dextrorrotatorias(+) o levorotatorias (-)) pueden poseer diferentes grados de acción fisiológica y un cambio puede resultar en la reducción o pérdida del efecto terapéutico un ejemplo de tales situaciones es la racemización catalizada por ácidos de la epinefrina.

3.4.5. Acilación

Se ha reportado la acilación reversible de aminas primarias como la anilina por formas anhidras de ácidos dicarboxílicos tales como el cítrico, succínico y ácido tartárico. Bajo condiciones de temperaturas altas (por ejemplo 95 °C) y en soluciones con pH's de 4 a 5, la anilina a sido acilada por las especies anhidras del ácido tartárico el cual a sido considerado como un reactivo intermedio para recuperar cantidades importantes de anilina acilada.

El potencial de este tipo de reacción a sido estudiado cuando se utilizan buffer de ácidos dicarboxílicos en perfiles de alta temperatura-pH.

3.4.6. Polimorfismo

Una sustancia capaz de existir en más de una forma cristalina se dice polimórfica. La forma aislada algunas veces depende de la naturaleza de los solventes de cristalización. Un ejemplo clásico de polimorfismo encontrado en la naturaleza, con diferencias físicas y químicas se ha observado entre el carbón hexagonal y el diamante cúbico.

La importancia del polimorfismo en las formulaciones es que cada polimorfo de un compuesto tiene una distinta estructura cristalina así como diferente punto de fusión, solubilidad, estabilidad, densidad, dureza, propiedades ópticas y eléctricas, así como propiedades tales como la presión de vapor. Las formas polimórficas poseen un alto potencial energético comparadas con las formas termodinámicamente estables o formas de baja energía. Este potencial energético se puede liberar de varias maneras. En los medicamentos, un camino importante es la solubilidad. En algunos casos el potencial energético es suficiente para que el compuesto exhiba una aparente mayor solubilidad que la forma más estable. En esta eventual condición de no equilibrio el fármaco en solución puede reflejar una menor solubilidad en comparación con la forma más estable. Si una suspensión contiene dos polimorfos la forma con mayor energía tiende a tener una solubilidad y la forma de menor energía puede presentar cristalización y aglomeración como sucede con el acetato de cortisona. La estabilidad de un fármaco puede ser diferente para formas cristalinas y amorfas. La forma amorfa de penicilina G sódica y potásica muestra ser inestable al secar con calor, la forma cristalina es más estable al calor por varias horas.

La existencia de polimorfos se puede detectar por varios métodos; la forma más popular de detectar diferencias es por un espectro infrarrojo, análisis térmico diferencial, microscopía y la más explícita la difracción de rayos X. Los cristales con forma de enrejado y los cristales con diferentes formas de enrejado muestran claras diferencias en los patrones de dispersión obtenidos con la difracción de rayos X. Las sustancias amorfas exhiben patrones de difracción de rayos X no definidos. Estas formas generalmente son más rápidas de solubilizar, pues en las formas cristalinas se requiere que el solvente supere las fuerzas de los cristales en forma de rejillas.

Los cambios polimórficos juegan un papel importante en el desarrollo de productos liofilizados. Los ciclos de secado-enfriamiento seleccionados juegan un rol importante en la fabricación de un tipo particular de forma cristalina. La cefazolina sódica liofilizada se

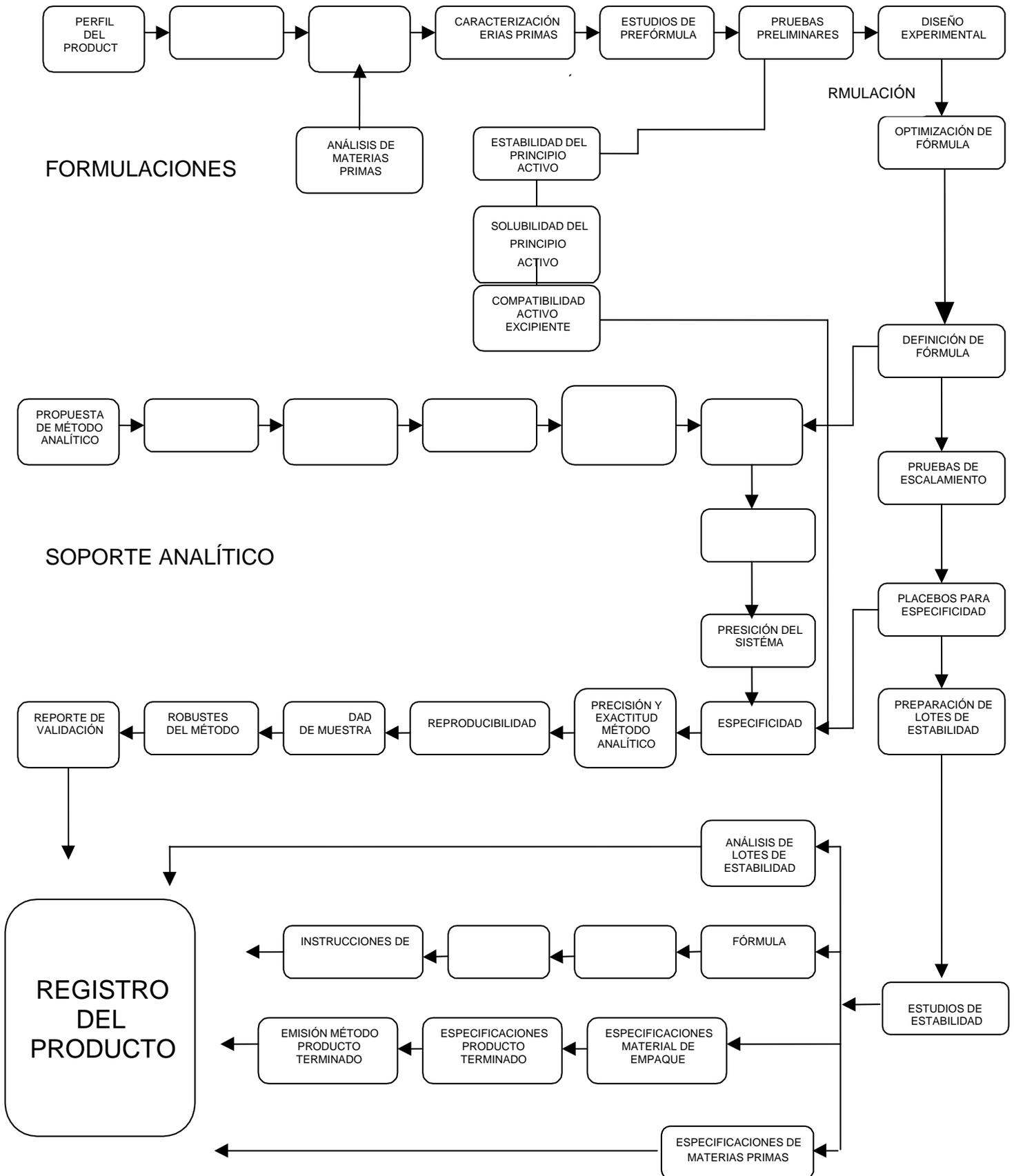
obtiene como un producto amorfo cuando se utiliza un ciclo estándar de liofilización para calentar y remover la fase acuosa. Si la solución enfriada es calentada a su temperatura eutéctica y vuelta a enfriar antes de su calentamiento final el resultado es un producto cristalino.

3.4.7. Formación de solvatos

Un fármaco puede incorporar moléculas de solvente de cristalización en su estructura interna, alterando significativamente sus propiedades físicas y químicas, propiedades importantes para el desarrollo de medicamentos inyectables. Por eso es muy importante investigar previamente si el fármaco existe como anhidro o solvatado. Generalmente se hace por análisis infrarrojo o bien por pérdida al secado. La clase de solvatos más importantes vistos desde el punto de vista farmacéutico son los hidratos. Los hidratos de un fármaco son termodinámicamente más estables y comúnmente exhiben menor solubilidad que la forma anhidra. Un problema potencial puede surgir cuando la forma amorfa en solución se revierte a su hidrato de menor solubilidad y precipita. Similarmente la suspensión de una forma anhidra puede experimentar un cambio a su hidrato causando un cambio en las características del tamaño de partícula.

Para predecir dichos fenómenos es útil el intentar la recristalización al calentar una solución acuosa saturada y enfriando gradualmente, mientras que otra solución es enfriada rápidamente. Los cristales son analizados para determinar si existe la forma hidrato.

3.5. DESARROLLO DE UNA FORMA FARMACÉUTICA



DESCRIPCIÓN DEL DESEMPEÑO PROFESIONAL

4.1. EXPERIENCIA LABORAL

Septiembre de 1998 a octubre de 2004

Laboratorio Farmacéutico Nacional de Medicamentos de Uso Humano

- ✓ Químico de Desarrollo Farmacéutico
- ✓ Supervisor de Desarrollo Farmacéutico
- ✓ Jefe de Sólidos Orales

Como Químico de Desarrollo Farmacéutico se contemplan los siguientes objetivos:

- Realizar bajo el criterio farmacéutico de: Buenas prácticas de Laboratorio y Documentación, la formulación ó reformulación de medicamentos en base a la NOM 059 de Buenas Prácticas de Fabricación.
- Participar en el escalamiento de productos a planta farmacéutica.
- Recopilar la documentación inherente al producto para realizar los trámites de registro ante SSA.
- Proporcionar soporte técnico al área productiva.

Como Químico de Desarrollo Farmacéutico se contemplan las siguientes responsabilidades:

- Búsqueda bibliográfica y hemerográfica sobre el fármaco en estudio.
- Establecer y plantear diseños experimentales para realizar las pruebas de formulación.
- Establecer especificaciones de producto y sus controles en proceso.
- Coordinar la fabricación de lotes piloto.
- Preparar muestra de producto y placebos para el desarrollo de métodos analíticos.

Como Supervisor de Desarrollo Farmacéutico se contemplan los siguientes objetivos:

- ❖ Coordinarse con el jefe de desarrollo para establecer los programas de trabajo del grupo de desarrollo.
- ❖ Planear y verificar las actividades de los químicos de desarrollo.
- ❖ Administrar de manera ordenada y eficiente las áreas que se encuentran bajo su cargo.
- ❖ Administrar de manera eficiente el uso y mantenimiento de los equipos del área de desarrollo.

Como Supervisor de Desarrollo Farmacéutico se contemplan las siguientes responsabilidades:

- ❖ Elaboración de un programa de trabajo donde se indica por fechas los estudios a realizar para el desarrollo de un grupo de medicamentos con fármacos conocidos.
- ❖ Supervisión de la Búsqueda bibliográfica y hemerográfica sobre el fármaco en estudio.
- ❖ Supervisión de la emisión de ordenes de fabricación de pruebas de desarrollo.
- ❖ Definición de la fórmula cualitativa y cuantitativa del medicamento bajo la verificación de la jefatura del área.
- ❖ Verificación de las especificaciones de producto intermedio y terminado, propuestas por el químico de formulaciones.
- ❖ Supervisión de la emisión del procedimiento de fabricación para lotes piloto, así como para la fabricación a nivel productivo, en instalaciones de la planta farmacéutica.
- ❖ Coordinación Interdepartamental para la fabricación de los lotes piloto.
- ❖ Revisión del expediente (dossier) para obtención de registro sanitario del medicamento ante la Secretaría de Salud
- ❖ Coordinación de lotes de escalamiento a planta farmacéutica.
- ❖ Colaboración en el diseño del empaque secundario del producto.
- ❖ A la par de la supervisión del trabajo de laboratorio se coordina la elaboración de un expediente exclusivo del producto en desarrollo que indique:
 - Información fisicoquímica y farmacológica del fármaco (s), así como de los excipientes que se utilizaron para las pruebas.
 - Resultados de las pruebas realizadas antes de llegar a la fórmula final.

- Especificaciones de producto intermedio y terminado.
 - Procedimiento de fabricación de lotes piloto y de producción.
 - Fórmula cualitativa y cuantitativa del producto.
 - Diagrama de flujo del proceso de fabricación.
 - Material de empaque primario y secundario
 - Copia del registro sanitario
 - Reporte del escalamiento del producto a planta productiva.
- ❖ Trato con proveedores y adquisición de insumos para el área de desarrollo.
- ❖ Elaboración de Procedimientos Normalizados de Operación para equipos y áreas.

Como Jefe de producción del departamento de sólidos orales se contemplan los siguientes objetivos:

- Administrar los recursos humanos, equipos y áreas del departamento de producción.
- Cumplir con el plan semanal de producción asignado al área de producción de sólidos orales.
- Asegurar que el personal, el equipo, las instalaciones y los procedimientos que se llevan a cabo en su área se apegan a las buenas prácticas de fabricación y a las políticas de la empresa.
- Desarrollar un equipo de trabajo comprometido y competitivo.

Como Jefe de producción del departamento de sólidos orales se contemplan las siguientes responsabilidades:

- Mantener y cumplir el programa de producción semanal
- Coordinar y delegar las responsabilidades de verificación de procesos y turnos de trabajo con los 2 supervisores del área.
- Coordinar con los 2 supervisores la administración del personal operativo
- Verificar que la manufactura de los medicamentos se realicen bajo las Buenas Prácticas de Fabricación.

- Asistir a los supervisores en los problemas de fabricación o abastecimiento que se presentan en la línea productiva.
- Controlar el cierre de las órdenes de producción generadas en cada ciclo de trabajo a fin de asegurar la cadena de suministro.
- Coordinar con el departamento de desarrollo lo referente a la transferencia de nuevos productos al área.

4.2. DESCRIPCIÓN DEL DESEMPEÑO PROFESIONAL

Supervisor de desarrollo

El departamento de desarrollo farmacéutico es un área muy importante pues las actividades de desarrollo de nuevos productos y el soporte técnico que brinda al área productiva la convierten en un área estratégica junto con el área comercial, lo que le permite a la empresa planear su crecimiento involucrando nuevas inversiones en instalaciones y equipos, lo que se traduce en la generación de más empleos, al incrementar su actividad comercial.

Durante mi desempeño como supervisor del área de desarrollo fui intermediaria entre los objetivos del desarrollo de nuevos productos para la empresa y el trabajo para coordinar las actividades que permitieran alcanzarlos exitosamente.

El detalle de las actividades realizadas durante esta etapa son las siguientes:

4.2.1. Elaboración de un programa de trabajo donde se indica por fechas los estudios a realizar para el desarrollo de un grupo de medicamentos con fármacos conocidos.

Es importante mencionar que el tiempo del desarrollo dependerá de la complejidad técnica que represente el proyecto.

Para llevar a buen término el diseño, desarrollo e implementación del nuevo medicamento, es fundamental contar con un estudio de tiempos por fase o etapa que conforman su creación. Esto nos permitirá saber en qué tiempo podremos contar con el nuevo producto. El establecimiento de cada tiempo requerido por etapa está basado en la experiencia y en la práctica, y su cumplimiento garantiza el éxito del proyecto.

En la elaboración del programa de trabajo, la etapa de selección de excipientes es muy crítica porque implica conocer parámetros químicos y físicos del principio activo y las posibles interacciones con los materiales que pretenden utilizarse, esto obliga a considerar muy cuidadosamente el tiempo de esta etapa, pues de no tener éxito en esta fase, se comprometen las etapas posteriores.

Regularmente las etapas a considerar son:

- Búsqueda de fabricantes del fármaco en estudio.
- Selección de materias primas y envío al departamento de control de calidad, para su análisis correspondiente.
- Estudios de preformulación (definición de condiciones de estabilidad del principio activo, solubilidad del principio activo, Compatibilidad activo-excipiente).
- Estudios de Formulación (ciclajes de fórmulas preliminares, selección final de excipientes y materiales de empaque primario).
- Desarrollo y validación de métodos analíticos.
- Proyección de fabricación de lotes piloto (evaluación de control de proceso, definición de especificaciones).
- Realización de los estudios de estabilidad.
- Integración de expediente para obtención de registro sanitario del medicamento.

4.2.2. Supervisión de la búsqueda bibliográfica y hemerográfica sobre el fármaco en estudio.

Debe verificarse que se localicen las principales características físicas, químicas y microbiológicas del principio activo, así como de los excipientes a usar en la formulación del medicamento. Dicha búsqueda debe realizarse en publicaciones impresas técnico-científicas o en páginas electrónicas ubicadas a través de la Internet o de proveedores de bases de datos.

Una vez terminada la búsqueda bibliográfica y hemerográfica se debe de generar un documento con la siguiente información, por lo menos para el principio activo:

Información Fisicoquímica:

- Nombre Químico y sinónimos
- Fórmula Empírica
- Fórmula Estructural
- Peso Molecular
- Descripción

- Temperatura de Fusión
- Temperatura de descomposición
- Solubilidad
- Estabilidad e incompatibilidades
- Información analítica

Información Farmacológica:

Farmacocinética

- Absorción
- Distribución
- Eliminación
- Metabolismo

Farmacodinamia

- Mecanismo de acción

Indicaciones Terapéuticas

Reacciones Adversas

Interacciones Farmacológicas

Contraindicaciones

Precauciones Generales

Dosis y vías de Administración

4.2.3. Supervisión de la emisión de ordenes de fabricación de pruebas de desarrollo:

La orden de fabricación de una prueba de desarrollo tiene como objetivo lograr un control de la información experimental generada de los proyectos dentro del Departamento y que a su vez sirve como antecedente para la obtención de la fórmula que será utilizada para la fabricación de los lotes piloto, que a su vez serán sometidos a los estudios de estabilidad de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de Medicamentos.

La Orden de Fabricación incluye aspectos generales de la Fórmula propuesta y del procedimiento de fabricación, así como un apartado de buenas prácticas de fabricación, registro de pesaje y observaciones a la prueba, lo cual permite puntos de mejora para pruebas posteriores.

La elaboración, emisión y llenado de la orden de fabricación de pruebas de desarrollo se realiza de acuerdo a un procedimiento normalizado de operación (PNO) autorizado.

4.2.4. Definición de la fórmula cualitativa y cuantitativa del medicamento bajo la verificación de la jefatura del área.

En conjunto con la jefatura del área se verifica la fórmula a declarar, esto consiste en determinar por unidad de dosificación la cantidad de principio activo y excipientes. Como resultado final de las pruebas de formulación, la expresión de la fórmula esta basada en la forma farmacéutica. Como ejemplo se puede mencionar que en el caso de formas farmacéuticas líquidas y semisólidas si el contenido del envase es menor o igual a 15 ml ó 15 g, se expresa por cada mililitro o gramo respectivamente; si el contenido es mayor, se expresa por cada 100 ml ó 100 g.

4.2.5. Verificación de las especificaciones de producto intermedio y terminado.

Las especificaciones de un medicamento son los requerimientos físicos, químicos, biológicos o microbiológicos que debe de cumplir, la mayoría de las veces se obtienen de publicaciones reglamentarias tales como la FEUM, USP, BP, JP, EP etc. Dichas especificaciones son los requisitos de calidad, que garantizan que el medicamento es eficaz.

Cabe mencionar que las políticas internas de la empresa determinan de manera importante las especificaciones finales del producto, siendo en algunas ocasiones más estrictas a las reglamentarias.

4.2.6. Supervisión de la emisión del procedimiento de fabricación para lotes piloto, así como para la fabricación a nivel productivo, en instalaciones de la planta farmacéutica.

Tanto el procedimiento de fabricación para los lotes piloto y para la producción a gran escala, deben redactarse de manera sencilla y concreta de tal modo que se indiquen claramente las operaciones a realizar en el proceso, como tiempos de mezclado, secado, tiempos de agitación, etc.

4.2.7. Coordinación Interdepartamental para la fabricación de los lotes piloto

Una vez definida la fórmula cualitativa-cuantitativa del producto, se procede la fabricación de lotes piloto con el objetivo de someter dichos lotes a estudios de estabilidad acelerada de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de Medicamentos.

Los lotes deben ser elaborados por un procedimiento representativo que simule al de producción o 100 000 tabletas o cápsulas, en el caso de otras formas farmacéuticas se debe presentar la justificación técnica de su tamaño.

4.2.8 Revisión del expediente (dossier) para obtención de registro sanitario del medicamento ante la Secretaría de Salud.

La documentación a reunir para el trámite de obtención del registro sanitario de un medicamento ante la Secretaría de Salud, depende en si, del tipo de medicamento a registrar.

Cuando se trata de un medicamento genérico, se debe reunir la siguiente documentación:

- Solicitud y pago de trámite ante Secretaría de Salud
- Fórmula cualitativa y cuantitativa del medicamento
- Información farmacológica y fisicoquímica del principio activo
- Procedimiento tentativo de manufactura de lotes productivos
- Controles de proceso
- Diagramas de flujo del proceso de fabricación
- Monografías de las materias primas utilizadas en la formulación

- Certificados de análisis las materias primas utilizadas en la fabricación de lotes piloto
- Certificados de análisis del principio activo
- Certificados de los materiales de empaque primario
- Certificado de atoxicidad del material de empaque
- Protocolo y reportes de los estudios de estabilidad de acuerdo a NOM-073-SSA1-2005 Estabilidad de Fármacos y Medicamentos
- Reporte de validación del método analítico utilizado para la valoración del fármaco
- Información para prescribir Amplia (IPP Amplia)
- Información para prescribir Reducida (IPP Reducida)
- Proyectos de Marbete

En el caso de registro de medicamentos nuevos, se reúne la documentación descrita anteriormente complementándola con la siguiente:

Estudios preclínicos

Estudios clínicos

4.2.9. Coordinación de lotes de escalamiento a planta farmacéutica.

El escalamiento de procesos son todas las actividades involucradas en transferir la fabricación de un medicamento a la planta farmacéutica bajo las mismas especificaciones con las que fue desarrollado a nivel piloto, lo que debe garantizar su estabilidad, así como su seguridad y eficacia terapéutica.

Para el escalamiento a planta farmacéutica se requiere un trabajo de colaboración entre el área comercial y el área productiva de la empresa. En el área productiva la coordinación se realiza con los siguientes departamentos:

Planeación

Compras

Producción

Control de calidad

Desarrollo

4.2.10. Colaboración en el diseño del empaque secundario del producto.

La responsabilidad primaria de esta actividad corresponde al área comercial, sin embargo, es importante que el departamento de desarrollo colabore proporcionando las dimensiones de envases primarios y secundarios.

El área comercial se avoca a la selección de colores y diseños que caracterizarán al nuevo producto.

4.2.11. Integración del expediente exclusivo del producto en desarrollo.

La actividad engloba el resguardo de toda la información técnica que genera el departamento de desarrollo durante los estudios de formulación de un medicamento. Se anexa además el original o una copia de la documentación recabada para el trámite de registro, así como el registro sanitario una vez obtenido.

4.2.12. Trato con proveedores y adquisición de insumos para el área de desarrollo.

Esta actividad es de suma importancia pues no solo demanda el dominio de los conocimientos técnicos, también exige un buen manejo de las relaciones interpersonales al momento de contactar a un proveedor pues seguramente existirá la necesidad de negociar cantidades de materiales y fechas de entrega.

4.2.13. Elaboración de Procedimientos Normalizados de Operación para equipos y áreas.

La verificación la redacción y del contenido de un procedimiento demandan la capacidad de organizar una idea, a fin de transmitirla de manera clara y concisa, lo que permitirá la correcta ejecución de una actividad determinada.

4.3. Jefe de producción del departamento de sólidos orales

La siguiente etapa de mi desarrollo profesional involucro el cambio de área y responsabilidades. El cambio hacia el área de producción me permitió conocer nuevos alcances de mi profesión y de la experiencia adquirida en el área de desarrollo.

El área de Sólidos Orales es un área de la Planta Farmacéutica dedicada a la manufactura de comprimidos por los diferentes métodos de fabricación, lo que lleva a procesos largos que exigen la integración de un equipo de trabajo responsable y comprometido.

El detalle de las actividades realizadas durante esta etapa son las siguientes:

4.3.1. Cumplimiento del programa de producción semanal.

El cumplimiento de un programa semanal implica el poder contar con un producto en el tiempo estimado, lo que exige coordinar las actividades de los supervisores y personal operativo (área de mezclado, tableteado, recubrimiento, documentación, limpieza etc.)

4.3.2 Coordinar y delegar las responsabilidades de verificación de procesos y turnos de trabajo con los 2 supervisores del área.

Esta actividad exige establecer una comunicación directa con cada supervisor de turno, a fin de establecer la delegación de actividades para el personal operativo y así asegurar el tren de producción para el cumplimiento semanal.

Cabe mencionar que la coordinación permite evitar o evidenciar problemas (Ausencias de personal, existencia de materiales, liberaciones de áreas, etc.) que podrían afectar la productividad.

4.3.3. Coordinar con los 2 supervisores la administración del personal operativo

El recurso humano es un elemento indispensable con el cual se debe contar para lograr los objetivos del área, el saber que se cuenta con el número necesario permite planear de

manera efectiva cada actividad en que este implicado, desde la verificación y arrastre de los materiales surtidos para cada producto hacia las áreas de fabricación, hasta el cierre de la documentación generada para la liberación del producto.

La capacitación es un aspecto muy importante pues permite garantizar que el dominio de las buenas prácticas de fabricación se verá reflejado en la calidad de cada producto

4.3.4. Verificar que la manufactura de los medicamento se realicen bajo las Buenas Practicas de fabricación.

El objetivo principal del área de sólidos es fabricar cada producto bajo estándares de calidad definidos

Algunos de los aspectos más importantes que permiten asegurar una fabricación se describen a continuación:

La limpieza y sanitización de áreas realizados de acuerdo a los procedimientos normalizados de operación, garantiza evitar contaminaciones cruzadas

La preparación de equipos, permite armarlos acorde a las necesidades de cada producto, por ejemplo, la utilización de los punzones correctos para un comprimido, las cuchillas de un molino para una reología definida, etc.

El apego a los procedimientos de fabricación junto con el registro oportuno de cada actividad permite sustentar que se respetaron tiempos y condiciones de proceso definidos para la obtención de un producto bajo sus estándares de calidad.

El arranque de las diferentes etapas de un proceso al obtener liberaciones por parte del área de calidad asegura que la etapa anterior ha sido evaluada y confirmada, asegurando el cumplimiento de un estándar de calidad necesario para el monitoreo de un proceso.

Un adecuado programa de mantenimiento preventivo permite asegurar que cada equipo operará sin fallas durante el proceso, ya que una falla implica la presencia de personal

ajeno al proceso incrementando el riesgo de contaminación así como un retraso en la actividad que impactara de manera significativa a la productividad esperada.

4.3.5. Asistir a los supervisores en los problemas de fabricación o abastecimiento que se presentan en la línea productiva

A pesar de que existen estándares de calidad para cada materia prima y procedimientos de fabricación específicos para cada producto, la naturaleza misma de los materiales, condiciones mecánicas de los equipos o el factor humano, generan diferencias en las características del producto en sus diferentes etapas, provocando que se haga una reconsideración de las condiciones de proceso, mismas que no pueden ser evaluadas solamente por el supervisor, sino que demanda la revisión por parte del jefe de producción o del departamento de desarrollo a fin de obtener soluciones que no pongan en riesgo la calidad del producto o el cumplimiento a las Buenas Practicas de Fabricación.

El abastecimiento oportuno de materias primas o materiales de empaque, son responsabilidad del área de planeación, quien a su vez depende de otras cadenas de suministros (Tiempos del fabricante, tiempos del intermediario, tramites de importación, condiciones de pago, etc.), impactando al área de producción, quien a su vez se ve obligado a realizar cambios en su línea productiva a fin de no generar tiempos muertos o poco aprovechamiento de personal, áreas y equipos.

4.3.6. Controlar el cierre de las órdenes de producción generadas en cada ciclo de trabajo a fin de asegurar la cadena de suministro.

Un oportuno cierre de las órdenes de producción evita dificultades con las áreas implicadas en etapas posteriores a la fabricación y que se rigen por el mismo sistema documental que producción, una expresión común que se escucha del responsable de acondicionado es:

“Química, el producto esta programado para acondicionarse esta tarde, pero aun no esta cerrada su orden de producción, faltan datos de rendimiento y firmas, es urgente que se concluya pues de lo contrario no podré iniciar y el área de ventas ya esta pidiendo al almacén de producto terminado, el pedido”.

4.3.7. Coordinar con el departamento de desarrollo lo referente a la transferencia de nuevos productos al área.

El área de producción tiene la responsabilidad de coordinar con el área de desarrollo el uso de áreas, equipos y la presencia del personal necesario para el montaje adecuado de un nuevo producto, de esta manera se podrá reproducir las operaciones que se hicieron a nivel piloto, garantizando las cualidades de diseño del producto.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Un aspecto muy importante para un buen desempeño profesional en la Industria Farmacéutica, es la formación académica que se recibe en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, al cursar la licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo, de manera especial las materias de Tecnología Farmacéutica I y II, Legislación y Administración Farmacéutica, Biofarmacia, Diseño y Estabilidad de Medicamentos, Desarrollo Analítico y el paquete terminal de Control de Calidad.

Además de los conocimientos teóricos, se hace indispensable el desarrollo de diferentes habilidades que complementan a un profesional en el pleno ejercicio de su trabajo. En mi caso particular el trabajo diario y la relación con diferentes áreas de la empresa como Producción, Control de Calidad, Compras, Relaciones Industriales, Planeación, Mantenimiento, etc., me ayudo a desarrollar habilidades como trabajo en equipo, negociación, toma de decisiones, administración de recursos humanos y materiales, todas necesarias para el cumplimiento de los objetivos propios de las áreas donde me desempeñe, los cuales a su vez se encontraban alineados a los objetivos de empresa.

De las tres etapas que profesionalmente viví, en definitiva al área de desarrollo, la considero medular para una mejor proyección a diferentes áreas de la parte técnica de una empresa, pues el manejar los conceptos teóricos, la actualización de los mismo y la constante necesidad de llevarlos a un aplicación práctica, desarrolla una habilidad no mencionada anteriormente, la objetividad, elemento sumamente importante para el estudio y solución de un problema.

Esta habilidad me fue de suma ayuda durante mi estancia en el área de producción, pues me permitió el manejo y solución de problemas que se presentaban día a día.

RECOMENDACIONES

De acuerdo a mi experiencia me permito hacer las siguientes recomendaciones:

1. Montar simuladores que permitan conocer en la última etapa de la formación académica de la carrera de Q.F.B., como es la organización y funcionamiento de una empresa farmacéutica, a fin de orientar de manera objetiva el alcance que se puede lograr con los conocimientos adquiridos.
2. Vincular de manera obligatoria prácticas en la Industria Farmacéutica, a fin de fortalecer los conocimientos adquiridos a través de la práctica en una situación real.
3. Fomentar en el alumno la necesidad de una actualización periódica a fin de preservar los conocimientos y aplicarlos en un ambiente de mejora continua, sin limitar la actualización a foros nacionales, pues los cambios en la industria farmacéutica se dan de manera internacional y debemos conocerlos para estar preparados ante los nuevos retos.

CONCLUSIONES

A lo largo de este trabajo se describió como ha sido el ejercicio profesional de un alumno de la carrera de Q.F.B., permitiendo llegar a las siguientes conclusiones:

Se demostró que el Químico Farmacéutico Biólogo juega un papel muy importante dentro de la industria farmacéutica, pues sus conocimientos le permiten asumir responsabilidades y retos dentro de una organización.

Se lograron describir las actividades que realiza un Químico Farmacéutico Biólogo cuando se desempeña dentro de un departamento de desarrollo farmacéutico, sustentando la relación con su formación académica.

Se lograron describir las actividades que realiza un Químico Farmacéutico Biólogo cuando se desempeña dentro de un departamento de Sólidos Orales, sustentando la relación con su formación académica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos.
2. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos.
3. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005: Estabilidad de Fármacos y Medicamentos.
4. Avis Kenneth E, Lieberman Herbert A., Lachman Leon. Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications. Vol. 1, Second Edition. Marcel Dekker, Inc. USA 1992, pp 115-169.
5. Lachman Leon. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Third Edition. Lea & Febiger, USA 1986, pp 171-194.
6. Connors K., Amidon G., Stella V.; *Chemical Stability of Pharmaceuticals*, 2ª edición, Ed. John Wiley and Sons; USA, 1986; pp. 163-168.
7. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 8ª Edición; México 2004, Vol. I, pp. 21-34.
8. ICH Q8, Pharmaceutical Development. November 2005.
9. Rácz, I. Drug Formulation. British Library Cataloguing in Publication Data. Budapest, Hungary. 1989, pp. 1-27
10. Banker Gilbert S., Rhodes Christopher T., Modern Pharmaceutics. Third Edition, Marcel Dekker, Inc. USA 1996, pp. 213-237.
11. Carstensen Jens T., Drug Stability. Volume 43, Marcel Dekker, Inc. USA 199, pp. 263-299.
12. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 8ª Edición; México 2004, Vol. II, pp. 1351-1361.
13. Farmacopea de los Estados Unidos de América 30. USA 2007. Vol 1, pp. 584-585.
14. IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. República Dominicana. Marzo 2005.
15. Montgomery Douglas C. Diseño y Análisis de Experimentos. Segunda Edición. México 2002, pp. 4, 228-242.