



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**IMPORTANCIA DE LA ETAPA DE PREFORMULACIÓN EN EL  
DESARROLLO DE MEDICAMENTOS**

*Trabajo Escrito vía cursos de educación continua*

**TRABAJO ESCRITO PARA OBTENER EL TÍTULO DE QUÍMICO  
FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**

**JOSÉ LUIS GUZMÁN RIEGO**



**MÉXICO, D.F.**

**2012**



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.

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**           **Profesor: Georgina Margarita Maya Ruiz**

**VOCAL:**               **Profesor: María del Socorro Alpizar Ramos**

**SECRETARIO:**       **Profesor: María Eugenia Ivette Gómez Sánchez**

**1er. SUPLENTE:**      **Profesor: Verónica Zamora Salazar**

**2° SUPLENTE:**       **Profesor: Jorge Rafael Martínez Peniche**

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**SISTEMA BIBLIOGRÁFICO UNAM**

## **ASESOR DEL TEMA:**

---

**M. en F. María del Socorro Alpizar Ramos**

## **SUSTENTANTE:**

---

**José Luis Guzmán Riego**

**A mi hermana, Anabel Guzmán.**

Por ser mi ejemplo a seguir e iluminar mi vida con amor y alegría.

**A mi madre, Rosa María Riego Domínguez**

Gracias mamita por estar presente en cada etapa de mi vida, por tu amor, confianza y consejos, por motivarme cada día en convertirme en una mejor persona. Gracias mami por tu pasión, valentía y fuerza.

**A Laura Patricia Hernández Tapia.**

Gracias Paty por estar conmigo a lo largo de la carrera, por el apoyo que me diste y por compartir conmigo esta etapa de mi vida.

**A mi amigo Abraham Gómez Coria.**

Por ser un excelente amigo y maestro, por ayudarme a concluir con este sueño.

**A mi escuela y profesores.**

Gracias profesora María del Socorro Alpízar, por los conocimientos y consejos ofrecidos.

**A Dios.**

Por la familia que tengo y por todas aquellas personas que acerco en mi camino de las cuales aprendí y por las oportunidades que a lo largo de mi vida me ha ofrecido.

# ÍNDICE

---

Contenido	Página
Capítulo 1 Objetivos	
1.1 Objetivos Generales.	1
1.2 Objetivos Específicos.	1
Capítulo 2 Introducción.	2
Capítulo 3 Desarrollo Farmacéutico.	5
Capítulo 4.Espacio de Diseño.	8
Capítulo 5 Calidad por diseño (QbD)	10
Capítulo 6 Etapas de la preformulación.	14
6.1 Revisión Bibliográfica.	14
6.2 Caracterización del producto innovador o de referencia.	23
6.3 Caracterización del principio activo.	25
6.3.1 Propiedades organolépticas.	26
6.3.2 Pureza	26
6.3.3 Tamaño y forma de partícula	26
6.3.4 Solubilidad	29
6.3.5 Características cristalinas y estabilidad física.	32
6.3.6 Estabilidad del fármaco.	33
6.3.7 Humectabilidad.	35
6.3.8 Reología.	35
6.3.9 Higroscopicidad	39
6.3.10 Compatibilidad.	40
6.3.10.1 Métodos de compatibilidad Fármaco-Excipiente	42
Capítulo 7 Integración de la información	47
Capítulo 8 Conclusión	51
Bibliografía.	52

# OBJETIVOS

---

### Objetivos

#### 1.1 Objetivo general.

Describir la etapa de Preformulación en el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas orales.

#### 1.2 Objetivos específicos.

1.2.1 Mostrar los aspectos generales de la preformulación de un medicamento genérico y la información que se puede obtener de esta etapa del desarrollo farmacéutico.

1.2.2 Mostrar la forma de integración de la información adquirida durante la etapa de preformulación para el desarrollo farmacéutico de las formas farmacéuticas sólidas orales.

## CAPÍTULO 2

### INTRODUCCIÓN

---

Medicamento es toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en **forma farmacéutica** y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas<sup>1</sup>.

Una forma farmacéutica es la disposición física que se da a los fármacos y excipientes para constituir un medicamento y facilitar su administración.

De acuerdo a la Ley General de Salud los medicamentos se clasifican por su forma de preparación y por su naturaleza, ver figura 1.

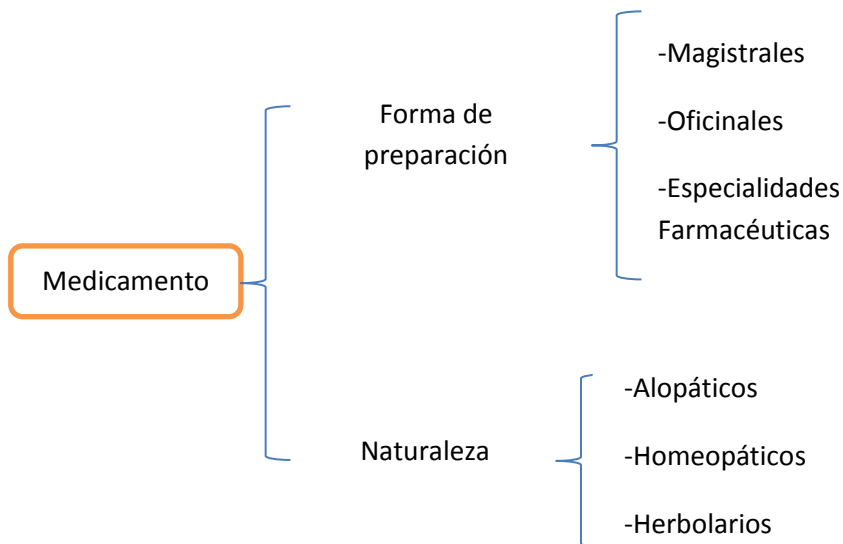


Figura 1. Clasificación de las formas farmacéuticas

También se clasifican a los medicamentos por el **estado físico** en que se encuentren (sólidos, líquidos, semisólidos, aerosoles), **ruta de administración**

(oral, rectal, tópica, parenterales, nasales, oftálmicos) y **forma de liberación** (inmediata, retardada, sostenida, etc.).

Para la venta o suministro de medicamentos se debe de contar con una autorización sanitaria y con los registros sanitarios de los medicamentos que se requieran comercializar. Para la obtención del registro es necesario demostrar que los procesos de producción y los compuestos con los que se elabora el medicamento reúnan las características de seguridad, eficacia y calidad exigidas, además de cumplir con la Ley General de Salud y demás disposiciones generales. La Secretaría de Salud o sus terceros autorizados, verifican el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación y del proceso de producción del medicamento así como la certificación de sus principios activos<sup>2</sup>.

Las Buenas Prácticas de Fabricación son el conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.

La implementación de las Buenas Prácticas de Fabricación tiene como objetivo la construcción de un sistema de calidad que permita reducir o prevenir retiros de medicamentos del mercado, devoluciones, medicamentos defectuosos, reprocesos y retrabajos.

En la práctica la implementación de un sistema de calidad basado en las Buenas Prácticas de Fabricación se construye desde el desarrollo de un medicamento (calidad por diseño) y con el compromiso de todas las áreas de una planta farmacéutica.

La “Preformulación”, primera etapa del desarrollo farmacéutico, tiene como objetivo generar los conocimientos suficientes que permitan el entendimiento a detalle de las propiedades del fármaco para reducir posibles problemas en las etapas posteriores, reducir costos y tiempo del desarrollo.



La preformulación permite colocar las bases de la “calidad por diseño”, enfocándose a generar conocimientos en:

- Entendimiento terapéutico del medicamento: conocimiento de la ruta de administración, características farmacocinéticas, propiedades toxicológicas.
- Características químicas, físicas y biofarmacéuticas del fármaco.
- Diseño del medicamento: elección de excipientes y sistema contenedor cierre de acuerdo a las características y propiedades del o los fármacos.
- Diseño del proceso de fabricación y controles en proceso, que aseguren la calidad y reproducibilidad del medicamento durante su fabricación y vida del medicamento.

Los siguientes capítulos estarán orientados a describir las pruebas indicadas para iniciar la etapa de la preformulación así como el uso de los resultados obtenidos en el diseño de formas farmacéuticas sólidas.

## CAPÍTULO 3

# DESARROLLO FARMACÉUTICO

---

*“La calidad no se puede probar en los productos, debe ser construida en el diseño”(Guidance for Industry, Q8 Pharmaceutical Development. FDA. Mayo 2006.)*

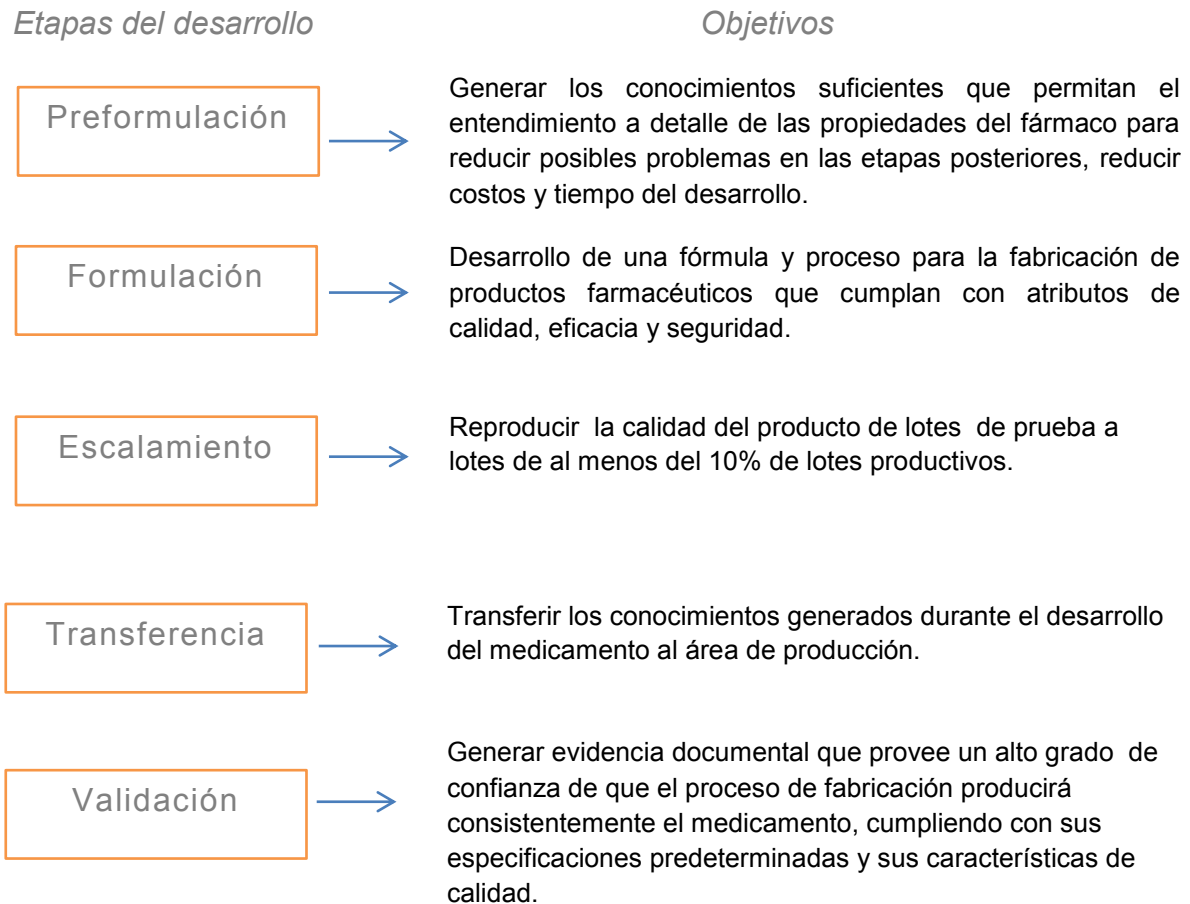
El desarrollo farmacéutico es el “conjunto de actividades que realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología, el arte y la ética farmacéutica, destinado a obtener el máximo aprovechamiento de un medicamento” (Fernando D. Roman, Innovación y desarrollo farmacéutico).

Las etapas involucradas en el desarrollo farmacéutico son:

1. **Preformulación**; investigación de las propiedades físicas y químicas de un fármaco solo o en combinación con excipientes.
2. **Formulación**: etapa en la que se determina experimental todas las variables necesarias para desarrollar una fórmula y proceso para la fabricación de productos farmacéuticos.
3. **Escalamiento**: fabricación de lotes que simulen a lotes productivos, en el caso de formas farmacéuticas sólidas deberán corresponder al menos al 10% del lote productivo.
4. **Transferencia**: entrega del conocimiento generado durante las etapas antes mencionadas al área de producción para la fabricación de lotes comerciales.
5. **Validación**: se considera la etapa final del desarrollo, esta etapa debe de completarse antes de la distribución y venta del producto y con un mínimo de 3 lotes consecutivos con resultados satisfactorios.

En la figura 2 se esquematiza el objetivo de cada una de las etapas del desarrollo Farmacéutico.

Figura 2. Etapas y Objetivos en el desarrollo Farmacéutico



En el desarrollo de un medicamento se encuentran involucradas varias áreas dentro de una empresa farmacéutica (ventas, producción, control de calidad, validación, etc), sin embargo el área de desarrollo farmacéutico el área líder de los proyectos, encargada de crear acuerdos entre los diferentes departamentos.

Los principales objetivos del área de desarrollo son los siguientes:

- Desarrollo de nuevos productos:
  - Diseño de la formulación (elección de la forma farmacéutica y de los excipientes).
  - Diseño del proceso de fabricación (elección el método de manufactura y de los controles en proceso).
  - Elección del sistema contenedor cierre.
  - Realizar estudios de estabilidad.
  
- Desarrollo de los métodos de análisis.
- Elaboración de especificaciones de nuevos productos.
- Fabricación de lotes pilotos.
- Elaboración de documentación para someter a registro los productos.
- Fabricación de lotes de escalamiento.
- Fabricación de lotes de transferencia.
- Elaboración de órdenes y procedimientos maestros de fabricación.
- Brindar soporte técnico al área de producción.

El mayor objetivo del área de desarrollo farmacéutico es el diseño robusto de la fórmula y proceso de medicamentos, el diseño del medicamento debe de estar basado en una serie de conocimientos generados principalmente a partir de la etapa de preformulación.

Los conocimientos generados a partir de la etapa de preformulación y a lo largo del desarrollo constituyen la base de un desarrollo enfocado en la calidad por diseño.

## CAPÍTULO 4

# ESPACIO DE DISEÑO

---

Durante el desarrollo de un medicamento, se debe crear el espacio de diseño que permita asegurar la calidad del producto. Este se define como la combinación e interacciones de variables y parámetros del proceso que han demostrado ofrecer la calidad del producto.

El desarrollo basado en un espacio de diseño permite:

- La reducción de variabilidad.
- Reducción de riesgos.
- Mejora de la productividad.

La creación de un espacio de diseño en combinación con un sistema de gestión de la calidad prevé enfoques regulatorios flexibles, con la oportunidad de mejora continua.<sup>3</sup>

La creación de un espacio de diseño brinda flexibilidad regulatoria debido a “cualquier cambio dentro del espacio de diseño no es considerado como cambio”<sup>4</sup>.

El espacio de diseño define la relación entre los atributos críticos de calidad (para el fármaco, excipientes y sistema contenedor cierre) y los parámetros críticos del proceso e identifica una región (rango de fabricación normal) aceptable para la operación de los parámetros críticos del proceso (por ejemplo, tipo de equipo de fabricación, tiempo y velocidad de agitación, temperatura, flujo de aire). El espacio de diseño también se basa en una estrategia de control que prevenga operar en los límites del espacio de diseño o en regiones donde se sabe que puede causar problemas de calidad del producto.<sup>5</sup>

En la siguiente figura se muestra una representación del espacio de diseño y su vínculo con el conocimiento del proceso y los rangos normales de operación.

Figura 3. Representación del espacio de diseño.<sup>5</sup>



Para crear un espacio de diseño, se debe identificar las variables críticas del proceso y sus interacciones, después se deben emplear sistemas que permitan un manejo, reducción, eliminación de riesgos y variabilidad.<sup>6</sup>

## CAPÍTULO 5

### CALIDAD POR DISEÑO (QbD)

---

La organización que reconoce la calidad por diseño (QbD) como un componente indispensable de la estrategia de la empresa, tendrá una clara ventaja competitiva sobre las empresas que no lo hacen. <sup>4</sup>

En la ICH (International Conference on Harmonisation) Q8 (R2) la calidad por diseño (QbD) es definida como “un enfoque sistemático para el desarrollo, que comienza con objetivos definidos y enfatiza la comprensión del producto, proceso y controles de proceso basados en la gestión de riesgos”.

La ICH Q8 (desarrollo farmacéutico) enfatiza los conceptos claves como “espacio de diseño” y análisis de riesgos para establecer los principios de la calidad por diseño en los productos y procesos, en lugar del concepto de calidad basado en la realización de pruebas al producto terminado.

La calidad por diseño identifica características que son críticas para la calidad del producto desde la perspectiva de los pacientes, las traduce en los atributos que el producto debe poseer y establece los parámetros críticos del proceso.<sup>7</sup>

La calidad por diseño cambia la atención de la calidad tradicional basada “en pruebas del producto terminado” en la calidad basada en el diseño y monitoreo durante la etapa de fabricación, enfocando su atención en el entendimiento de los atributos críticos de la calidad.

Un desarrollo basado en la calidad por diseño requiere la comprensión de la manera en que la formulación y las variables del proceso influyen en la calidad del producto. La ICH Q8 (desarrollo farmacéutico), ICH Q9 (análisis de riesgos) y la ICH Q10 (sistemas de calidad), indican la manera en que la calidad por diseño actúa para garantizar la calidad de los medicamentos.

El diseño de un medicamento basado en la calidad por diseño proporciona ventajas competitivas a la empresa y reducción de gastos en los siguientes aspectos<sup>4</sup>:

- Disminución de tiempos de producción.
- Costo por productos rechazados.
- Productos rechazados.
- Investigación en desviaciones y reportes generados.
- Pruebas repetitivas de control de calidad y revalidaciones.
- Caracterización de procesos.
- Horas extras de fabricación.
- Asuntos regulatorios.
- Inspecciones
- **Pérdida del mercado debido a la pérdida de confianza del paciente en la calidad y eficacia.**
- Distracciones en los objetivos principales.

Las ventajas en la adopción de la calidad por diseños son amplias y sus principales fundamentos son los siguientes:

- Definición del perfil del producto, la calidad por diseño comienza con el perfil del producto, con objetivos predefinidos y aplica una serie de principios y diversas herramientas en diversas etapas para comprender mejor el producto y los procesos.<sup>8</sup>

El perfil del producto permite crear los objetivos a alcanzar y de esta forma plantear una estrategia de trabajo que permita analizar los recursos y limitantes para el desarrollo del medicamento.



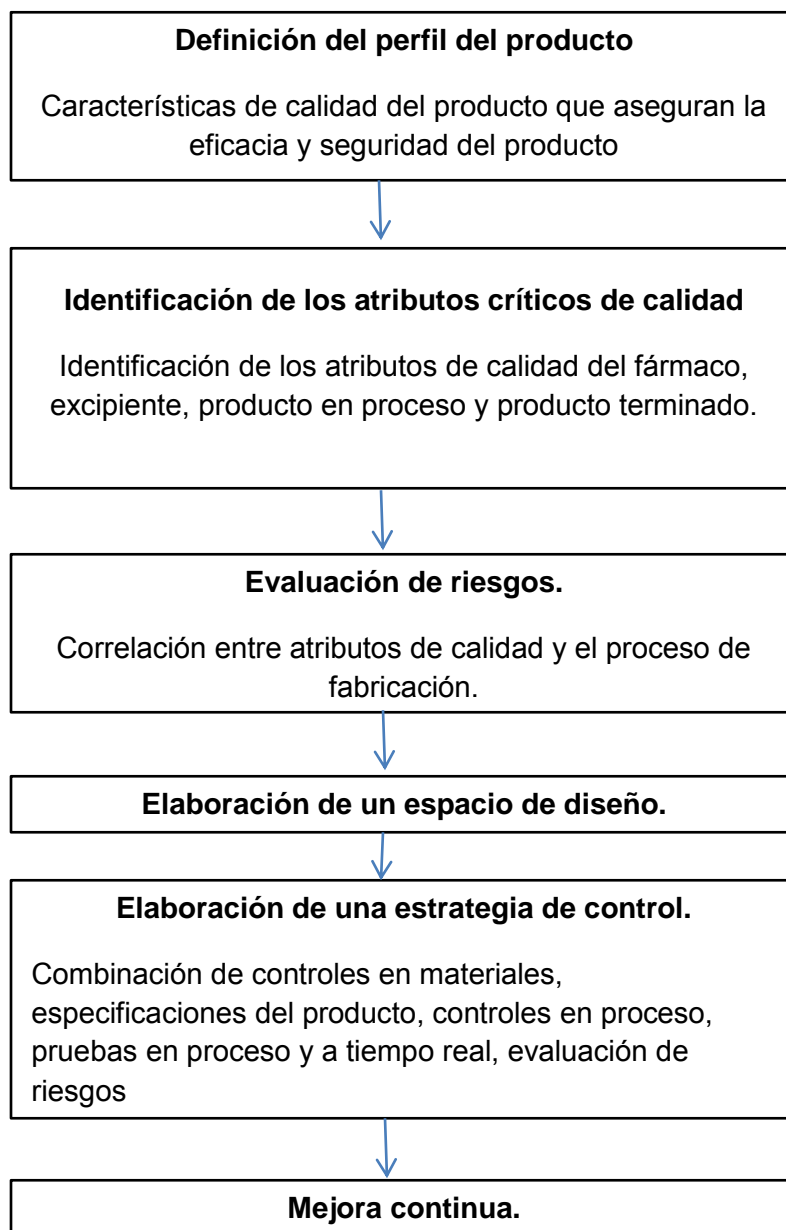
El perfil del producto se debe de definir antes de iniciar el desarrollo, los aspectos fundamentales a considerar en la elaboración del perfil para un producto genérico son: Indicación terapéutica, dosis, vía de administración, forma farmacéutica, contraindicaciones, tipo de liberación, medicamento innovador o de referencia, pruebas de intercambiabilidad que aplican, mercado al que va ir dirigido el producto, restricciones en el diseño(apariencia, sistema contenedor cierre, excipientes, procesos, costo por unidad, etc).

- Empleo de técnicas estadísticas. La calidad por diseño requiere métodos estadísticos aplicados en la formulación de medicamentos y el desarrollo de procesos, como ejemplo de técnicas estadísticas se encuentra el diseño de experimentos.<sup>4,9</sup>
- Identificación de: atributos críticos de calidad, parámetros de proceso de fabricación y fuentes de variabilidad.

El desarrollo debe de estar enfocado en las actividades que son consideradas críticas del proceso o en elementos dentro de un paso en específico. Se consideran atributos o parámetros críticos aquellos que tiene poca tolerancia a algún cambio.

En la siguiente figura se esquematiza el empleo de la calidad por diseño en el desarrollo farmacéutico.

Figura 4. Pasos para la calidad por diseño



## CAPÍTULO 6

# ETAPAS DE LA PREFORMULACIÓN.

---

En la Preformulación se realizan una serie de estudios que permiten llegar a un entendimiento de las propiedades fisicoquímicas del principio activo, permitiendo tomar decisiones que garanticen un desarrollo basado en la calidad por diseño.

La información generada durante la etapa de preformulación permite llevar a cabo la elección de la forma farmacéutica, los excipientes, el sistema contenedor cierre, el proceso de fabricación y los controles en proceso que garanticen la calidad del medicamento.

Para realizar los estudios se deben plantear de manera crítica y selectiva, revisarse y decidir cada una de las pruebas adicionales que se requieren evaluar. Por ejemplo, en compuestos que sean altamente solubles, no sería necesario realizar pruebas de solubilidad, pero en compuestos que presenten una baja solubilidad es adecuado realizar ensayos que permitan conocer el tamaño de partícula, el área superficial, grado de disolución y ensayos para aumentar la solubilidad de dichos compuestos.

### **6.1 Revisión Bibliohemerográfica.**

Existen diversas fuentes de información que permiten conocer aspectos útiles para el desarrollo del medicamento, en la siguiente tabla se muestra una propuesta de referencias bibliográficas para iniciar con los estudios de preformulación.

Tabla 1. Propuesta para inicio de búsqueda bibliográfica.

	Bibliografía propuesta
Propiedades fisicoquímicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DMF</li> <li>• Merck Index.</li> <li>• Hoja de seguridad.</li> <li>• Analytical Profiles of Drug Substances, Klaus Florey.</li> <li>• Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.</li> <li>• The United States Pharmacopeial Convention (USP).</li> <li>• European Pharmacopoeia (EP).</li> <li>• British Pharmacopoeia (BP).</li> </ul>
Propiedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="http://ctdbase.org">http://ctdbase.org</a></li> <li>• Physician's Desk Reference (PDR).</li> <li>• Cuadro básico de medicamentos.</li> <li>• <a href="http://www.tsrlinc.com">http://www.tsrlinc.com</a></li> </ul>
Estabilidad y compatibilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Handbook of pharmaceutical excipients, Raymond C Rowe.</li> <li>• Yihong Qiu, Yisheng Chen. Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory &amp; Practice. 2009. Capítulo 6.</li> </ul>

Rutas de degradación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yihong Qiu, Yisheng Chen. Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory &amp; Practice. 2009. Capitulo 5 y 6.</li> </ul>
Condiciones de almacenamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoja de seguridad.</li> <li>• DMF</li> <li>• Merck Index.</li> </ul>
Patentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="http://www.impi.gob.mx">www.impi.gob.mx</a></li> <li>• <a href="http://www.infopat.com.mx">www.infopat.com.mx</a></li> <li>• <a href="http://www.epo.org/">http://www.epo.org/</a></li> <li>• <a href="http://www.wipo.int/index.html.es">www.wipo.int/index.html.es</a></li> </ul>
Medicamento Innovador o de referencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lista de medicamentos susceptibles a incorporarse al catálogo de medicamentos.</li> <li>• PDR.</li> <li>• <a href="http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm">http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm</a></li> </ul>

La revisión bibliohemerográfica permite obtener información y dilucidar las pruebas necesarias a ejecutar. La información mínima necesaria que se requiere recolectar es:

- a) **Polimorfismo**; la característica de un fármaco de existir en más de una forma cristalina es una propiedad denominada polimorfismo. Las formas polimórficas pueden presentar diferencias en sus propiedades

biofarmacéuticas, fisicoquímicas (punto de fusión, velocidad de disolución, solubilidad y estabilidad).<sup>10</sup>

El medicamento innovador generalmente utiliza en su desarrollo la forma polimórfica más estable, para evitar cambios polimórficos durante su proceso de fabricación o su almacenamiento. Las compañías que fabrican medicamentos genéricos, deben usar la misma forma polimórfica del producto innovador para asegurar una estabilidad y perfil de disolución similar a la del producto innovador.<sup>11</sup>

Los principios activos normalmente presentan cambios polimórficos, durante las etapas de fabricación (tamizado, granulación, secado y compresión) del medicamento se pueden generar polimorfos, repercutiendo en las propiedades fisicoquímicas y farmacológicas.

- b) **Propiedades farmacológicas;** Para el desarrollo robusto de un medicamento genérico se debe tener un entendimiento de propiedades biofarmacéuticas del principio activo, las propiedades a considerar son: solubilidad en función de su pH, higroscopicidad, punto de fusión, coeficiente de partición.<sup>12</sup> En la etapa de revisión bibliohemerográfica se debe buscar la interacción fármaco-organismo, metabolitos, susceptibilidad de inactivación del fármaco por acción enzimática, unión del fármaco a macromoléculas, tiempo de acción del fármaco, sitio de absorción, contraindicaciones, farmacocinética y farmacodinamia.

El conocimiento de las propiedades farmacológicas del fármaco, permiten el desarrollo de la formulación enfocado a las necesidades farmacológicas. Por ejemplo en el microambiente del tracto gastrointestinal y diversos mecanismos de absorción causan generalmente obstáculos (por ejemplo el principio activo puede sufrir degradación enzimática) durante el desarrollo, por lo que la administración del fármaco en el sitio de absorción puede

lograrse mediante la aplicación de un recubrimiento que brinde protección al fármaco.<sup>13</sup>

- c) **Estabilidad y compatibilidad:** la estabilidad y compatibilidad de los principios activos son una preocupación importante en los estudios de preformulación, los estudios de compatibilidad deben realizarse durante las primeras etapas del desarrollo de formas farmacéuticas.<sup>14</sup>

La selección de los excipientes a utilizar debe estar basada en un estudio de compatibilidad de fármaco-excipiente. El desconocimiento de incompatibilidad fármaco-excipiente, se traduce en un atraso y aumento en el costo del desarrollo del producto.<sup>15</sup>

Las pruebas de compatibilidad pueden realizarse de diferentes formas, no existe un protocolo universal. Un método comúnmente usado para el análisis de interacción entre el fármaco y el excipiente es mediante el uso de análisis térmicos, con estas técnicas las propiedades físicas de una sustancia son medidas como función de la temperatura. La calorimetría diferencial de barrido “DSC” es una técnica que involucra el calentamiento o enfriamiento de la muestra y la referencia. La diferencia en el flujo de calor entre la muestra y la referencia es monitoreada contra el tiempo. Como resultado de esta técnica se puede evaluar el punto de fusión, la temperatura de transición vítrea y cristalizaciones.<sup>16</sup>

Conocer la estabilidad del fármaco bajo diferentes condiciones ambientales permite tomar la decisión de la forma en que será protegido del medio ambiente desde el proceso de fabricación hasta su consumo y asegurar de esta manera su eficiencia y eficacia terapéutica.

Debido a esto durante la búsqueda de información se debe verificar incompatibilidades reportadas, estabilidad bajo condiciones de temperatura, humedad, luz y oxígeno.

d) **Seguridad en la manipulación del principio activo:** la fabricación de un medicamento involucra varias etapas y personal que está en contacto con el fármaco, con la finalidad de reducir peligro en la salud de las personas involucradas en la fabricación, transporte, distribución, almacenamiento , se debe contar con la información necesaria que permita tomar decisiones para mitigar dichos riesgos.

Se deben considerar los aspectos toxicológicos y rutas de exposición (inhalación, contacto directo con la piel, ingesta y contacto en ojos). La inhalación y el contacto directo con la piel son las rutas principales de exposición al fármaco.

Con la hoja de seguridad del fármaco se relacionan los peligros potenciales de la manipulación del principio activo y por consiguiente se plantean las medidas de prevención a tomar durante la manipulación del medicamento, por ejemplo:

- Equipo de protección personal que debe de portar toda persona que esté involucrado en la manipulación del fármaco.
- Capacitación del personal para el manejo del fármaco.
- Flujo de personas y materiales.
- Evaluación de las áreas donde deben de ser manipulado el principio activo y fabricado el medicamento.

e) **Condiciones de almacenamiento:** conocer las condiciones de almacenamiento del principio activo permite almacenar el fármaco en condiciones óptimas, reduciendo el riesgo de degradación, asegurando la integridad del fármaco y la calidad final del producto.

f) **Rutas de degradación:** analizar la estructura química partiendo de los grupos funcionales que presente la molécula y determinar las posibles



reacciones como oxidación, hidrólisis, fotólisis, solvólisis, pirólisis e interacciones con excipientes.

El análisis de la estructura química del fármaco permite prever problemas de estabilidad del medicamento. Por ejemplo:

- Fármacos que contengan en su estructura grupos funcionales como ésteres, amidas, lactonas o lactamas pueden ser susceptibles a degradación vía hidrólisis.
- La degradación oxidativa puede ser catalizada por el oxígeno, iones metálicos. Aldehídos, alcoholes, fenoles, alcaloides y grasas y aceites no saturados son susceptibles a la oxidación.
- Fármacos que tiene en su estructura aminas primarias o secundarias son susceptibles a reaccionar (reacción de Maillard) con azúcares reductores (ejemplo la lactosa), ejemplo de lo anterior es el caso de la insulina y metoclopramida.<sup>17</sup>

Con fines didácticos se formuló un medicamento que contiene un fármaco con una amina primaria en su estructura química y como diluyente lactosa, con la finalidad de ejemplificar la reacción de Maillard. Se puede observar en las tabletas una coloración café típica de la reacción de Maillard. (ver figura 5).

Figura 5. Reacción de Maillard en tabletas.



Otro ejemplo de la interacción fármaco-excipiente es la interacción entre fármacos con aminas primarias y la celulosa microcristalina. Cuando el medio de disolución es agua, un pequeño porcentaje del fármaco se une a la celulosa y no se libera. Para medicamentos con dosis alta del fármaco esta interacción no tendrá relevancia, sin embargo para medicamentos de dosis bajas puede significar el no cumplimiento de la prueba de disolución.<sup>18</sup>

- g) **Medicamento Innovador o de referencia** (para el caso del desarrollo farmacéutico de un medicamento genérico); buscar el medicamento de referencia y las pruebas de intercambiabilidad.

Las pruebas de intercambiabilidad dependen de la naturaleza del fármaco, en el caso de nuestro país se encuentran en la “Relación de especialidades

farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de medicamentos Genéricos” y se dividen en tres clases.<sup>19</sup>

**Clase A:** Para soluciones orales, de uso parenteral, gases, medicamentos para inhalación.

**Clase B:** Para sólidos orales. Esta prueba consiste en cumplir con la prueba de perfil de disolución.

**Clase C:** Para fármacos con baja solubilidad, con polimorfismo y altamente inestable. Para dichos fármacos se debe de cumplir con la prueba de perfil de disolución y la de Bioequivalencia.

- h) **Patentes;** deben ser tomadas como referencia durante el desarrollo y analizar sus “reivindicaciones” para no invadir la patente. La información obtenida de patentes ayuda a dilucidar la manera de mejorar los productos ya existentes en el mercado.

Toda la información recaudada de la revisión bibliográfica permite evaluar las pruebas adicionales a realizar. En la práctica al iniciar esta etapa se abre un expediente del desarrollo del medicamento, donde se adiciona toda la información y evidencia documental de cada una de las pruebas que se realiza a lo largo del proyecto. Esta práctica permite el resguardo de la información para la toma de decisiones aún cuando el desarrollo del medicamento haya finalizado e inclusive cuando ya se esté fabricando y comercializando el medicamento.

## 6.2 Caracterización del producto innovador o de referencia

Para el desarrollo de un medicamento genérico, se debe realizar la caracterización del producto innovador o de referencia. Cuando se caracteriza un producto innovador o de referencia se tiene la ventaja de confirmar la información recopilada de la revisión bibliográfica, además de abrir un panorama más amplio de la línea de investigación que podríamos seguir. En esta etapa se evalúa lo siguiente:

- a) Sistema contenedor cierre: describir el tipo del material (vidrio, polietileno de alta o baja densidad, Aluminio/PVC, Aluminio/Aluminio, entre otros) y color del material utilizado en el envase primario.

Para el caso de los medicamentos genéricos la evaluación del sistema contenedor cierre permite dilucidar las necesidades de protección del medicamento, por ejemplo, si el material de envase primario es de color ámbar o algún otro color opaco, es probable que el fármaco sea fotosensible.

La humedad está relacionada con la estabilidad física y química del medicamento, así que el diseño del envase primario es crítico para fármacos que son sensibles a la humedad. Por ejemplo el uso de desecante es utilizado para mantener una humedad relativa baja dentro del envase primario y de esta forma aumentar la protección del fármaco contra la humedad.<sup>20</sup>

- b) Aspecto del medicamento: realizar la evaluación de dimensiones (describir la altura, el espesor y diámetro de la forma farmacéutica), peso promedio del medicamento, observar si el medicamento se encuentra recubierto, tiempo de desintegración del medicamento, perfil y prueba de disolución, sustancias relacionadas, uniformidad de dosis y sabor.

A continuación en la tabla 2, se muestran las pruebas comúnmente utilizadas en la caracterización de un producto innovador o de referencia, seleccionadas de acuerdo a las formas farmacéuticas sólidas más comunes en que se encuentra el medicamento a caracterizar.

Tabla 2. Guía de pruebas para caracterización de medicamento Innovador o de referencia

<b>Prueba</b>	<b>Tabletas</b>	<b>Cápsulas de Gelatina Dura</b>	<b>Cápsula de Gelatina Blanda</b>
Valoración	✓	✓	✓
Sustancias relacionadas	✓	✓	✓
Agua	√	√	
Uniformidad de dosis	✓	✓	✓
Perfil de disolución	✓	✓	
Desintegración	✓ No, si es Liberación Prolongada	✓	✓
Tamaño de partícula	√	√	
Dimensiones	✓	✓	✓
Aspecto	✓	✓	✓
Recubrimiento/Tipo	✓		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Son las pruebas más importantes, pero pueden no ser las únicas. Las que se adicionen o se eliminen deben tener la justificación correspondiente.</li> </ul>			

### 6.3 Caracterización del principio activo

Antes de la etapa de formulación, debe ser caracterizado química y físicamente el principio activo. El entendimiento de la caracterización del fármaco debe realizarse antes del desarrollo de la forma farmacéutica.<sup>21</sup>

En esta etapa se verifican las propiedades fisicoquímicas del principio activo, que permitan la elección de los excipientes a utilizar, el proceso de fabricación, los controles en proceso y el sistema contenedor cierre, que garanticen la estabilidad y calidad del medicamento.

Las propiedades fisicoquímicas del fármaco influyen en el desarrollo de un medicamento y el conocimiento de las propiedades del fármaco permiten el monitoreo continuo de la calidad del fármaco. Por ejemplo,

- **Punto de fusión**, el conocimiento del punto de fusión del fármaco es una indicación del grado de pureza, también brinda el conocimiento de cambios polimórficos.
- **Higroscopicidad**, es la capacidad de captación de agua bajo una condición específica de temperatura y humedad. Un fármaco con un alto grado de higroscopicidad puede tener problemas de degradación. Existen varias formas de prevenir una captación de humedad, por ejemplo los excipientes utilizados en la formulación final deben tener un bajo contenido de humedad y no ser higroscópicos, en el caso de tabletas, el recubrimiento de los núcleos con películas que brinden protección a la humedad del medio ambiente, también el envase primario debe de brindar alta protección a la humedad, por ejemplo la utilización de blíster Aluminio/Aluminio o películas trilaminares en conjunto con aluminio.
- **Solubilidad**, la solubilidad del principio activo dictaminará los excipientes a utilizar y el proceso de fabricación. Cuando un fármaco presenta baja solubilidad existen diversas formas en las que se puede mejorar su

solubilidad, por ejemplo una reducción de tamaño de partícula, formación de complejos, uso de surfactantes.

### **6.3.1 Propiedades Organolépticas.**

El olor, sabor y color de un fármaco son propiedades que influyen en el desarrollo del medicamento, si el fármaco posee un color, olor o sabor que pudieran afectar la aceptación del medicamento, se adicionan en la formulación saborizantes, colorantes, lacas o recubrimientos que permitan enmascarar el color, sabor u olor del fármaco.

La selección de un saborizante apropiado depende de varios factores pero principalmente del sabor del fármaco. Ciertos saborizantes son más efectivos que otros para enmascarar el sabor del fármaco, por ejemplo se recomienda el uso de saborizantes de cocoa para enmascarar sabores amargos, los sabores frutales o cítricos se utilizan para enmascarar sabores ácidos. La selección del sabor también está enfocada a la edad de los pacientes que estará dirigido el medicamento, por ejemplo para una población pediátrica es preferible utilizar saborizantes dulces o frutales.<sup>21</sup>

### **6.3.2 Pureza.**





Evaluar la pureza e impurezas que pudiera encontrarse con el fármaco. El conocimiento de la presencia de impurezas permite evitar problemas de estabilidad y toxicidad que se pudieran presentar. En la práctica existen varias herramientas que ayudan en la evaluación de la pureza, por ejemplo, se puede utilizar la cromatografía ya sea en capa fina, líquida de alta eficiencia o cromatografía de gases. Otras herramientas comúnmente utilizadas en la evaluación de impurezas son los análisis térmicos (análisis térmico diferencial).

### **6.3.3 Tamaño y forma de partícula.**




La forma de partícula es definida por la morfología externa (forma y textura de su superficie) de la partícula. La forma de partícula tiene correlaciones con otras

propiedades del fármaco, como son flujo, compactabilidad, uniformidad de contenido, disolución, biodisponibilidad y estabilidad. Por ejemplo, partículas esféricas presentarán mejor flujo que partículas de forma irregular, sin embargo en ocasiones las partículas de forma irregular pueden presentar mejores propiedades de compresión que las esféricas. A continuación se muestran algunas formas de partícula.<sup>22</sup>

Tabla 3. Formas de partícula.<sup>22</sup>

Descripción	Forma de partícula
Esférica	
Oblongas	
Forma equidimensional con bordes afilados	
Partículas entrelazadas de forma irregular	



Forma de columna	
Hojuela	
Lámina	

A partir del conocimiento del tamaño y forma de partícula entre otros aspectos, se puede dilucidar la formulación y el proceso de fabricación más adecuado en función a las características del fármaco. A continuación se mencionan algunos ejemplos de la utilidad de conocer el tamaño de partícula:

- Un aumento en el tamaño de partícula mediante el proceso de granulación, puede mejorar las propiedades de flujo de un principio activo.
- En ocasiones es necesario un tamaño de partícula fina para una mayor homogeneidad en medicamentos de dosis bajas.<sup>23</sup>
- Fármacos que son finos presentan por lo general problemas de adhesión, flujo pobre y efectos electrostáticos a altas concentraciones.
- El tamaño de partícula también puede afectar la estabilidad del fármaco debido a la superficie de contacto y a las condiciones atmosféricas como son: oxígeno atmosférico, humedad, calor e interacción con excipientes.

- El tamaño de partícula afecta los perfiles de absorción de ciertos fármacos, por ejemplo, fármacos con baja solubilidad pueden presentar baja absorción y una disminución del tamaño de partícula generalmente mejora la solubilidad y absorción del fármaco.<sup>21</sup>
- El contenido de uniformidad en formas farmacéuticas sólidas depende en gran medida del tamaño de partícula y distribución del fármaco.<sup>21</sup>

Las técnicas empleadas para determinación de tamaño de partícula son el tamizado, microscopía óptica, microscopía electrónica, sedimentación y difractómetros láser.

#### 6.3.4 Solubilidad.

La solubilidad del fármaco es una propiedad a considerar durante el desarrollo de un medicamento debido a que se relaciona con la biodisponibilidad del fármaco, la velocidad de liberación del fármaco al medio de disolución y por lo tanto con la eficacia terapéutica del medicamento.

Tabla 4. Definición de solubilidad.<sup>24</sup>

Descripción de solubilidad	Parte de solvente requerido para 1 parte de soluto
Muy soluble	1g en menos de 1 mL
Fácilmente soluble	1g entre 1 a 10mL
Soluble	1g entre 10 a 30mL
Escasamente soluble	1g entre 30 a 100mL
Ligeramente soluble	1g entre 100 a 1000mL
Muy ligeramente soluble	1g entre 1000 a 10000mL
Prácticamente insoluble o insoluble	1g en más de 10000mL

Para fármacos que son administrados por formas farmacéuticas sólidas orales, la velocidad de disolución o el tiempo que toma el fármaco en disolverse en los fluidos en el sitio de absorción puede ser el paso limitante en el proceso de absorción. En la etapa de preformulación la evaluación de la solubilidad del fármaco en función de pH es recomendable que se realice en un rango de pH fisiológico<sup>25</sup> de 1 a 7.4. De esta manera se conoce la solubilidad del fármaco a pH fisiológico y se analiza el pH de máxima solubilidad del fármaco en ese rango.

Cuando un fármaco presenta baja solubilidad se debe realizar pruebas adicionales cuyo objetivo sea el aumento en la solubilidad, el uso de tensoactivos es comúnmente utilizado para esta finalidad, por lo que se recomienda evaluar diferentes tipos y concentraciones de estos compuestos.

Otra manera de mejorar la solubilidad del fármaco es mediante la utilización de una forma metaestable del fármaco, la formación de complejos, la disminución del tamaño de partícula o el uso de dispersiones sólidas.

Tabla 5. Técnicas de mejora de la solubilidad.<sup>26</sup>

Técnica para aumentar la solubilidad	Principio
Formación de Sal	Incrementar la solubilidad del fármaco manteniéndolo al pH en el cual se encuentra en su forma ionizada.
Cambio en su forma	Utilizar el amorfo que muestre mejores propiedades de solubilidad.
Cosolventes	Varios cosolventes miscibles en agua son utilizados para aumentar la solubilidad del fármaco. Los cosolventes son utilizados de acuerdo a la polaridad del fármaco. Algunos de los

	cosolventes utilizados son el glicerol, etanol y propilenglicol.
Formación de complejos	Los fármacos son atrapados o complejados con excipientes capaces de enmascarar los grupos lipofílicos del fármaco y mejorar la solubilidad del fármaco en agua. Ejemplo de estos excipientes son las ciclodextrinas.
Tensoactivos	Los tensoactivos se caracterizan por la presencia en su estructura de grupos lipofílicos e hidrófobos y su formación de micelas bajo cierta concentración. El fármaco hidrófobo es retenido en la zona hidrofóbica de la micela mientras que los grupos hidrofílicos ayudan a solubilizar al fármaco.
Dispersiones	El fármaco hidrófobo es disuelto en un disolvente orgánico y en ocasiones con un emulsionante. En contacto con los fluidos intestinales el fármaco se emulsiona por las sales biliares y se absorbe a través del intestino.

El conocimiento de la solubilidad del fármaco permite el diseño del medicamento en función de las propiedades biofarmacéuticas del fármaco. Por ejemplo, los fármacos polares que se basan en algún tipo de proceso de transporte facilitado, por lo general muestran una buena absorción en el tracto gastrointestinal

superior, pero no son bien absorbidos en el intestino grueso, como consecuencia, su biodisponibilidad es afectada por el sitio de acción.<sup>27</sup>

En el sistema de clasificación biofarmacéutica los fármacos se categorizan por su solubilidad y permeabilidad. Conocer la clasificación biofarmacéutica de los fármacos permite el desarrollo del medicamento enfocado a evitar problemas de solubilidad y permeabilidad del fármaco. En la tabla 6 se muestra la clasificación biofarmacéutica y el impacto de la solubilidad y permeabilidad la formulación del medicamento.<sup>28</sup>

Tabla 6. Clasificación Biofarmacéutica y su impacto en la formulación.

Clase	Solubilidad	Permeabilidad	Impacto
I	Alta	Alta	No presenta problemas de solubilidad durante el desarrollo
II	Baja	Alta	La formulación debe de abatir problemas de velocidad de disolución: Se recomienda: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución de tamaño de partícula</li> <li>- Utilización de la sal del fármaco.</li> <li>- Utilización de dispersiones sólidas</li> <li>- Utilización de la forma metaestable del fármaco.</li> <li>- Complejación.</li> <li>- Uso de tensoactivos en la formulación.</li> </ul>
III	Alta	Baja	La formulación debe prevenir problemas de permeabilidad: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilización de mejoradores de permeabilidad.</li> <li>- Utilización de bioadhesivos.</li> </ul>
IV	Baja	Baja	La formulación debe utilizar una combinación de los ejemplos de la clase II y III.

### **6.3.5 Características cristalinas y estabilidad física.**

El cambio de un polimorfo a otro puede ocurrir de manera rápida o lenta, puede presentarse en la fabricación de un medicamento, durante la molienda, granulación, secado y compresión.

Un conocimiento del polimorfismo y de la estabilidad de los polimorfos sirve para una predicción de la estabilidad del medicamento. Durante el desarrollo del medicamento se puede llegar a tomar la decisión de emplear un polimorfo en específico, por ejemplo en ocasiones se elige utilizar la forma metaestable, debido a que esta forma presenta una mayor solubilidad.

Cualquier polimorfo y razón por la que se decida trabajar con esa forma se deberá asegurar la integridad del polimorfo elegido bajo todas las condiciones y etapas de fabricación. Para lograr esto, es necesario que se caracterice el fármaco en su forma de interés, usando varios métodos, comúnmente se utiliza la espectrofotometría de infrarrojo, difracción de rayos X y análisis térmicos.

### **6.3.6 Estabilidad del fármaco.**

Conocer los factores que intervienen en la degradación del fármaco, permite la prevención de problemas de estabilidad del medicamento. Una forma de comenzar la investigación de la estabilidad del fármaco es por medio de un análisis de su estructura química, que da información de su actividad.

Generalmente la degradación de los fármacos es el resultado de una solvólisis, oxidación, fotólisis y pirólisis.

Los estudios de preformulación incluyen pruebas de estabilidad del fármaco bajo condiciones de temperatura y humedad, el efecto de la luz sobre la estabilidad del fármaco también debe de ser evaluada. La guía ICH Topic Q1B "Photostability Testing of New Active Substances and Medicinal Products" recomienda evaluar el efecto de la luz en la estabilidad del principio activo y forma farmacéutica.<sup>29</sup>

Existen fármacos que son sensibles a la exposición a la luz, para determinar si el fármaco es fotosensible puede dejarse bajo exposición a la luz, la guía ICH Topic Q1B “Photostability Testing of New Active Substances and Medicinal Products” menciona las recomendaciones para realizar esta prueba. Los resultados obtenidos de esta prueba permiten establecer el tipo de contenedor-cierre que brinde las características necesarias de protección a la luz.<sup>25</sup>

Para evaluar el efecto de la temperatura sobre la estabilidad del fármaco se utiliza comúnmente someter el principio activo a temperaturas de 30, 40, 50 y de 60°C, los cambios físicos y químicos bajo estas temperaturas son evaluadas durante un periodo de tiempo. Este tipo de información es útil para seleccionar el rango de temperatura en la que se puede tratar el fármaco sin afectar en su estabilidad.<sup>25</sup>

En presencia de humedad muchos fármacos pueden hidrolizarse, oxidarse o reaccionar con excipientes, por lo que se deben realizar pruebas de exposición de nuestro fármaco de interés bajo condiciones de humedad y temperatura.

La oxidación del fármaco puede deberse al oxígeno atmosférico y también debe ser estudiada esta condición. Una atmósfera de 40% de oxígeno permite conocer si el fármaco presenta problemas de oxidación.

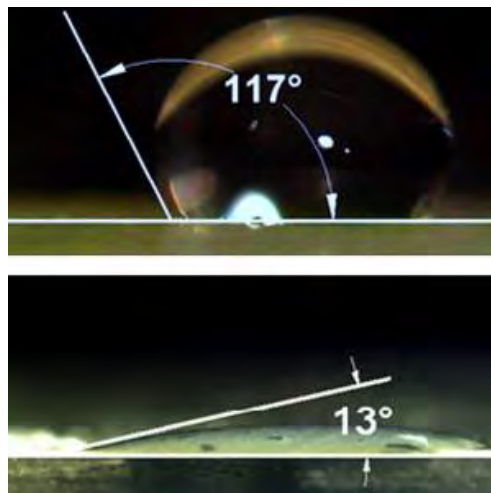
La estabilidad del fármaco en solución en distintos valores de pH fisiológicos debe ser evaluada. Un fármaco que se degrade rápidamente a valores bajos de pH deberá ser protegido contra los fluidos gástricos del estómago. Una forma de proteger a los fármacos que son sensibles a valores bajos de pH es mediante el recubrimiento del medicamento con películas gastro-resistentes. Este tipo de recubrimientos también son utilizados para proteger al fármaco de enzimas estomacales.

### 6.3.7 Humectabilidad.

La humectabilidad puede influir durante la granulación, la penetración de un líquido en una tableta o gránulo y la adhesión de la solución de recubrimiento en una tableta.

La humectabilidad se puede medir colocando una gota de un líquido en la superficie plana de los materiales a evaluar (ejemplo, tabletas) y midiendo con ayuda técnicas fotográficas el ángulo formado (ángulo de contacto) por la gota y la superficie del material evaluado.

Figura. 6. Determinación de ángulo de reposo en superficies planas<sup>33</sup>



Los resultados obtenidos se pueden analizar dependiendo del ángulo de contacto, a mayor ángulo de contacto más hidrófobo es el compuesto.

### 6.3.8 Reología

Con las pruebas reológicas se busca el conocimiento del comportamiento de un principio activo, excipiente o mezcla de polvos, con el propósito de escoger de manera adecuada los excipientes y el proceso de fabricación. Las pruebas reológicas evalúan el flujo, compresibilidad, compactabilidad, tamaño de partícula, etc.



Las pruebas reológicas que se deben de realizar en los estudios de preformulación son:

- a) **Distribución del tamaño de partícula:** es la caracterización de las dimensiones y las proporciones en que se encuentran los diferentes tamaños de partícula. El tamaño de partícula determina en forma directa las propiedades de funcionalidad del fármaco, tomando un papel principal en los proceso de fabricación. Esta propiedad también afecta a otras propiedades como son la velocidad de flujo, disolución, compactabilidad, densidad aparente y compactada, entre otras.
  
- b) **Densidad aparente y compactada:** son la relación que existe entre la masa de un polvo en un volumen determinado. Estas determinaciones permiten evaluar las propiedades de flujo de los polvos o granulados mediante el cálculo del índice de Hausner e índice de Carr (índice de compresibilidad).

El índice de Hausner y el índice de Carr son medidas indirectas que relacionan la densidad aparente y la densidad compactada con el flujo del polvo.

- El índice de Carr se calcula de la siguiente manera:

$$IC = ((\text{Densidad compactada} - \text{Densidad aparente}) / \text{Densidad compacta}) * (100)$$

IC (%)	FLUJO
5-15	EXCELENTE
12 -16	BUENO
18-21	ACEPTABLE
23-35	POBRE
33-38	MUY POBRE
MÁS DE 40	EXTREMADAMENTE POBRE

- El índice de Hausner(IH) se calcula con la siguiente ecuación:

$$IH = \text{Densidad compactada} / \text{Densidad aparente}$$

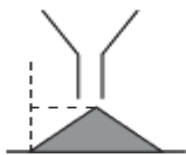
IH	FLUJO
1.0-1.11	EXCELENTE
1.12-1.18	BUENO
1.19-1.25	Suficiente
1.26-1.34	Aceptable
1.35-1.45	Pobre
1.46-1.59	Muy pobre
Mayor de 1.60	Extremadamente pobre

Cuando la muestra de polvo es limitada, el índice de Carr y Hausner se utiliza para estimar el flujo de polvo y compresibilidad. En este método, una pequeña cantidad de polvo se utiliza para determinar su densidad aparente y compactada.

- c) **Ángulo de reposo:** es la determinación reológica que tiene como finalidad obtener datos que permitan establecer la propiedad de fluir de un polvo o granulado. El cálculo para obtener el ángulo de reposo se realizan mediante la siguiente ecuación:  $\text{tang}^{-1}$  del Ángulo ( $\Theta$ ) =  $h/r$  .

El flujo se determina usando el ángulo de reposo o el índice de Carr. El ángulo de reposo es el ángulo que se forma entre el polvo y una superficie horizontal cuando se le permite al polvo fluir a través de un embudo (entre menor sea el ángulo de reposo, se tienen un mejor flujo). Esta técnica se basa en el principio por el cual el flujo del polvo se ve influido por la fricción entre partículas y la fuerza gravitacional sobre el polvo. En la siguiente figura se muestra la interpretación de los resultados del ángulo de reposo.

Figura 7. Técnica para la determinación del ángulo de reposo.



Ángulo de reposo (°)	Tipo de flujo
Menor a 25	Excelente
De 25 a 30	Bueno
De 1 a 40	Regular/ Aceptable
Mayor a 40	Muy pobre o nulo

La técnica de determinación del ángulo de reposo mediante el empleo de un embudo, proporciona una buena estimación de la influencia del tamaño de partícula, forma, y la interacción electrostática entre las partículas de polvo cuando el polvo fluye a través de la tolva en una tableteadora.

### 6.3.9 Higroscopicidad

La higroscopicidad es un parámetro a considerar durante el desarrollo de un medicamento. Tanto la formulación y el proceso de fabricación están influenciados por la higroscopicidad. La velocidad de absorción de agua es una variable que depende del fármaco, los excipientes a utilizar y las condiciones del medio ambiente.

La absorción de agua causa problemas de peso de la forma farmacéutica, de flujo de la mezcla de polvos, problemas durante la compresión y degradación del fármaco, por lo que, si el fármaco de interés es higroscópico lo recomendable es la utilización de excipientes con bajo contenido de humedad o utilización de excipientes que no sean higroscópicos.

Dependiendo de su grado de higroscopicidad los fármacos y excipientes son clasificados en cuatro categorías:

- **No higroscópico:** Ningún cambio en el contenido de humedad por debajo de 90% H.R. o menos del 20% de cambio en el contenido de humedad en 90% H.R., después del almacenamiento de 1 semana la muestra.
- **Ligeramente higroscópico:** ningún cambio en el contenido de humedad por debajo de 80% H.R. o menos del 40% en el cambio de contenido de humedad en 80% H.R. después de un almacenamiento de una semana.
- **Moderadamente higroscópico:** No más del 5% de cambios en el contenido de humedad por debajo de 60% H.R. o menos del 50% de cambio en el contenido de humedad a 70% H.R. después de un almacenamiento de 1 semana.
- **Muy higroscópico:** aumento en el contenido de humedad a 40-50% de humedad % relativa, o cambio en el contenido de humedad del

70% por encima de 40% HR, después de 1 semana de almacenamiento.

### **6.3.10 Compatibilidad**

Una forma farmacéutica es la combinación del fármaco y excipientes. Los excipientes son utilizados para:

- Mejorar la estabilidad del fármaco.
- Modular la biodisponibilidad del principio activo.
- Potenciar la absorción del fármaco.
- Permitir una adecuada administración del fármaco.
- Para facilitar la fabricación del medicamento.
- Razones estéticas.
- Para identificar el medicamento respecto a otros.

Los excipientes no son totalmente puros y contienen impurezas por la naturaleza de estos o por su proceso de fabricación. Por lo tanto se deben conocer las impurezas de los excipientes que se utilizarán en la fabricación del medicamento, con la finalidad de identificar las posibles interacciones con el fármaco.

Un entendimiento de las interacciones fármaco-excipiente es fundamental para la apropiada selección de los excipientes a utilizar en las formas farmacéuticas. Para la obtención de una formulación estable se debe seleccionar de manera cuidadosa excipientes que no sean incompatibles con el fármaco.

Las impurezas en los productos farmacéuticos son generalmente formadas como resultado de una interacción entre el fármaco y excipientes. Se deben buscar excipientes que no interaccionen con el fármaco y no aporten especies capaces de acelerar la formación de impurezas. La incompatibilidad entre el fármaco y los

excipientes pueden alterar la estabilidad y la bioequivalencia del producto, afectando su eficacia y seguridad. Un estudio de estrés térmico de la mezclas fármaco-excipiente genera grandes cantidades de productos de degradación capaces de ser detectados por varios métodos analíticos.<sup>30</sup>

Un método comúnmente utilizado para asegurar las interacciones entre el fármaco y el excipiente es el DSC (calorimetría diferencial de barrido), tiene como ventaja que es un método rápido y requiere de poca cantidad de muestra, sin embargo las interacciones observadas a altas temperaturas durante las pruebas en el DSC no reflejan la magnitud de la interacción bajo la temperaturas de almacenamiento<sup>31</sup>, por lo que se recomienda a demás de realizar las pruebas en DSC, realizar otras pruebas de compatibilidad que sirvan como pruebas confirmatorias de los resultados observados en el DSC.

Buscar las incompatibilidades ya publicadas del fármaco a utilizar con los excipientes que se emplearán para el desarrollo es el primer paso a seguir. Cuando no estén reportadas las interacciones se deben realizar los estudios de compatibilidad y realizar pruebas confirmatorias de compatibilidad de las interacciones encontradas en la búsqueda bibliohemerográfica.

Un estudio de compatibilidad fármaco excipiente es una parte esencial de un desarrollo basado en la calidad por diseño “QbD” y en forma general de un desarrollo de una forma farmacéutica estable.<sup>31</sup>

Existen diversas formas de realizar los estudios de compatibilidad pero el fundamento es colocar una mezcla de fármaco-excipiente bajo las condiciones de temperatura y humedad seleccionadas. Estas pruebas deben ser monitoreadas constantemente y evaluadas **física y químicamente** para buscar una posible interacción del fármaco con el excipiente

El estudio de compatibilidad debe ser realizado por separado y con cada uno de los excipientes que serán utilizados durante el desarrollo del medicamento o cuando se requiera.

Las pruebas de estrés es un método generalmente usado para evidenciar problemas de estabilidad, sirve para el desarrollo de la formulación y elección del material de envase, desarrollo del proceso de fabricación y elección de parámetros del proceso de fabricación.

El conocimiento adquirido a partir de las pruebas de estrés permite conocer la susceptibilidad del fármaco a la hidrólisis, oxidación, fotodegradación y degradación térmica. La información adquirida de los estudios de estrés es usada para el desarrollo del medicamento, por ejemplo, si el estudio de estrés refleja que el fármaco se degrada en medio ácido, permite plantear la utilización de un recubrimiento entérico que proteja de la degradación al fármaco.

La determinación de las óptimas condiciones de almacenamiento del medicamento y del fármaco requiere el conocimiento de las condiciones de degradación. Por lo que un estudio de estrés brinda el conocimiento para la elección de las condiciones de almacenamiento del fármaco y medicamento.

#### **6.3.10.1 Métodos de compatibilidad Fármaco-Excipiente.**

##### **Método 1.**

Se propone realizar la mezcla 1:1 fármaco-excipiente y comprimir dicha mezcla, con la finalidad de lograr un mayor contacto con los componentes de la mezcla y acelerar las interacciones entre los componentes. Colocar los comprimidos de la mezcla 1:1 y comprimidos del fármaco por separado (referencia) bajo diferentes condiciones de temperatura, humedad y luz.

En la siguiente figura se muestra una mezcla 1:1 fármaco-excipiente, la mezcla fue comprimida. Se colocaron en dos viales la mezcla y el blanco (un vial completamente cerrado con el fármaco y el otro abierto con la mezcla 1:1). Los dos viales fueron colocados bajo la condición de 40°C con 75%HR, al término de 26 días se observa la aparición de puntos negros en los comprimidos.

Figura 8. Prueba de compatibilidad método 1.



### **Método 2.**

Realizar las mezclas fármaco-excipiente 1:1 y moler la mezcla con mortero y pistilo. Colocar la mezcla en viales cerrados con desecante al interior (para evaluar el efecto de la temperatura) y abiertos (para evaluar el efecto de la humedad).<sup>30</sup>

Colocar en las condiciones de temperatura y humedad a las que se va a realizar el estudio de estrés térmico.

### **Método 3**

Realizar la mezcla fármaco-excipiente en proporción en las que generalmente suelen usarse para la formulación final. Realizar el tratamiento de la muestra bajo el método 1 (compresión de la mezcla) o método 2 (molienda de la mezcla de polvo).

Una forma alternativa de evaluar el efecto de la humedad sobre la estabilidad de la mezcla fármaco-excipiente es colocar 15-20  $\mu$ L o 10% de agua y cerrar los viales



perfectamente, esto creará dentro del vial una atmósfera de humedad alta en el interior del vial.<sup>31</sup>

Se deben de analizar física y químicamente las pruebas sometidas a estrés al inicio, etapas intermedias y al finalizar el estudio.

Las condiciones que se recomienda colocar los viales de los métodos 1, 2 y 3 son las siguientes:

- 40°C con 75% HR
- 30°C con 65%HR
- 25°C con 60% HR
- Condición extrema de temperatura: 50° ó 60°C

### **Estrés térmico de formulación final**

Cuando se tiene una formulación final, se puede evaluar la estabilidad del medicamento con estudios de estrés térmico. El estudio de estrés térmico consiste en colocar el medicamento bajo una temperatura constante por un periodo determinado de tiempo. En este caso se busca por medio de condiciones extremas las interacciones fármaco-excipientes que pudiera presentarse y causar problemas de estabilidad del medicamento.

En la siguiente figura se muestra la forma como se debe colocar el medicamento bajo las condiciones establecidas, para observar el efecto de la humedad y temperatura sobre el medicamento.

Figura 9. Estrés térmico, evaluación de humedad y temperatura establecida.



Para evaluar solo el efecto de la temperatura y descartar la influencia de la humedad sobre la estabilidad del medicamento se coloca el medicamento en viales perfectamente cerrados y con desecante al interior del vial, reduciendo la humedad residual al interior del vial. Colocar las muestras a la temperatura elegida y por el periodo de tiempo establecido.

Figura 10. Estrés térmico. Evaluación del efecto de la temperatura sobre el medicamento.



El análisis de los resultados en todas las pruebas anteriores deben de juzgarse con un criterio amplio debido a que muchos de las interacciones que se presenten durante las pruebas se logran evitar con un sistema contenedor cierre adecuado que permita resguardar al medicamento de la mejor manera, además no debe olvidarse que los resultados obtenidos son bajo condiciones extremas y las interacciones encontradas podrían no aparecer bajo condiciones ambientales, aunque dichas interacciones pueden ser consideradas como “interacciones potenciales de degradación”. Se deben analizar física y químicamente las pruebas sometidas a estrés térmico al inicio, etapas intermedias y al finalizar el estudio.

Las condiciones que se recomienda realizar las pruebas de estrés térmico de la formulación final son las siguientes:

- 40°C con 75% HR
- 30°C con 65%HR
- 25°C con 60% HR
- Condición extrema de temperatura: 50° ó 60°C

## CAPÍTULO 7

# INTEGRACIÓN DE LA INFORMACIÓN.

---

La información obtenida de cada prueba y de las etapas previamente mencionadas se deberá reunir y vaciar en un formato que permita su análisis y la toma de decisiones que aseguren una formulación y proceso robusto basado en la calidad por diseño.

La integración de la información permite resumir los conocimientos adquiridos en la etapa de la preformulación para su aplicación en las etapas posteriores del diseño del medicamento.

Deberá integrarse la información obtenida de la etapa de preformulación de manera que se resalten los puntos críticos para la selección de la formulación, sistema contenedor cierre y proceso de fabricación.

Durante las etapas posteriores a la preformulación también se tiene que documentar y analizar la información generada, inclusive de las pruebas fallidas por que todo el conocimiento generado sirve de soporte en la realización de un espacio de diseño que permita brindar la robustez del desarrollo farmacéutico.

Se presenta a continuación un formato que se propone para realizar la integración de la información necesaria en el desarrollo de una forma farmacéutica sólida.

# INTEGRACIÓN DE LA INFORMACIÓN PREFORMULACIÓN

## I.- PRINCIPIO ACTIVO

### 1. Nombre

Nombre genérico: \_\_\_\_\_

Nombre químico: \_\_\_\_\_

### 2. CAS

\_\_\_\_\_

### 3. Fórmula Química

Desarrollada.

Condensada: \_\_\_\_\_

### 4. Propiedades

4.1 PM: \_\_\_\_\_

4.2. Apariencia: \_\_\_\_\_

4.3 Color: \_\_\_\_\_

4.4 Olor: \_\_\_\_\_

4.5 Sabor: \_\_\_\_\_

4.6 Solubilidad: \_\_\_\_\_

4.7 Hojas de seguridad.

4.8 Clasificación Biofarmacéutica: \_\_\_\_\_

4.9 Recomendaciones especiales (temperatura, luz, humedad y toxicidad): \_\_\_\_\_

4.10 Velocidad de flujo: \_\_\_\_\_

4.11 Higroscopicidad: \_\_\_\_\_

4.12 Clasificación Biofarmacéutica: \_\_\_\_\_

4.13 Vías de degradación: \_\_\_\_\_

## 5. Seguridad

Efectos en la salud: \_\_\_\_\_

Áreas destinadas para fabricación: \_\_\_\_\_

Equipos de Seguridad: \_\_\_\_\_

Protección respiratoria: \_\_\_\_\_

Protección a los ojos: \_\_\_\_\_

## II. PRODUCTO DE REFERENCIA.

### 1.-Descripción

Forma Farmacéutica: \_\_\_\_\_

Tipo de liberación: \_\_\_\_\_

Prueba de Intercambiabilidad: \_\_\_\_\_

Información adicional: \_\_\_\_\_

Descripción	Indicaciones	Vía de administración y Dosis
Descripción:		
Espesor:		
Peso Promedio:		
Dureza:		
Friabilidad:		
Tiempo de desintegración:		
Material de envase primario:		
Presentación:		

### 2-Perfil de disolución

### III. DESARROLLO

1. Cantidad de MP aproximadamente para el desarrollo del Proyecto.

---

---

2. Tipo de material de envase primario a utilizar: \_\_\_\_\_

---

3. Incompatibilidades: \_\_\_\_\_

---

4 Propuesta y justificación de fórmula.

Fármacos	
Componentes	%/tableta
Fármaco:	
Excipientes	%

5. Justificación.

---

---

---

5. Propuesta de Equipo utilizado en la fabricación.

---

6. Resumen de proceso propuesto.

---

7. Requerimientos regulatorios.

---

Bibliografía.

# CONCLUSIÓN

---

La preformulación **es la investigación de las propiedades físicas y químicas de un fármaco solo o en combinación con excipientes**, tiene como **objetivo generar los conocimientos suficientes que permitan el entendimiento a detalle** de las propiedades **del fármaco** para **reducir problemas en las etapas posteriores, reducir costos y tiempo del desarrollo.**

Empieza con una búsqueda bibliohemerográfica y posteriormente una serie de estudios planteados de manera crítica y selectiva que tienen como objetivo la obtención de la información necesaria que permita la elección de los excipientes, sistema contenedor cierre, proceso de fabricación, atributos de calidad y controles en proceso.

La etapa de la preformulación permite generar las bases de “Calidad por diseño”, **identifica los atributos críticos de calidad del fármaco, excipientes, materiales de envase, producto en proceso y terminado.**

**A partir de la identificación de los atributos de calidad se realiza la correlación entre los atributos y el diseño (fórmula y proceso) del medicamento basado en una estrategia de control y evaluación de riesgos**, permitiendo de esta forma garantizar la **calidad del medicamento.**



## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998).
2. Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación. Febrero de 1984.
3. Naseem A Charoo. Quality by design approach for formulation development: A case study of dispersible tablets, *International Journal of Pharmaceutics* 423 (2012) pp 167-178.
4. James P. Catania, Quality by design: The case for change, *International BioPharm*, Vol 24(3), Marzo 2011.
5. Thomas Garcia, PQLI Key Topics-Criticality Design Space, and Control Strategy, *Journal of Pharmaceutical Innovation*, Vol 3 (2), 2008, pp 60-68.
6. Huiquan WU, Maury White ,Quality by design (QBD): An integrated process analytical technology (PAT) approach for a dynamic pharmaceutical coprecipitation process characterization and process design development, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol 405 (2011), pp 63-78.
7. Bhagyesh Trivedi, Quality by design (QBD) in pharmaceuticals, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Vol 4 (1,) 2012.
8. Ingunn Tho, Quality by design (QbD) approaches for the compression step of tableting, *Expert Opinion*, Vol 8, pp1631-1644.
9. T. Puchert, A new PAT/QbD approach fo the determination of blend homogeneity: Combination of on-line NIRS analysis with PC Scores Distance Analysis (PC-SDA), *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Vol 78 (2011), pp 173-182.

10. Artur Burger, Polymorphism and preformulation studies of lificol, European journal of pharmaceutics, Vol 49 (2000), pp 65-72.
11. Arvind K, Bansal The role of reverse Engineering in the Development of Generic Formulations, Pharmaceutical Technology, 2005.
12. Lawrence X.Yu, Pharmaceutical Quality by Design: Product and process Development, Understanding, and Control, Pharmaceutical Research, Vol 25 (4) pp 781-791.
13. Formulation and evaluation of enteric coated tablets of proton pump inhibitor, Anroop B Nair, Journal of Basic and Clinical Pharmacy, Vol 001 (004) pp 215-221.
14. Yunqi Wu, Stability of metronidazole, tetracycline HCL and famotidine alone and in combination, International Journal of Pharmaceutics, Vol 290 (2005), pp 1-13.
15. Abu T.M, Selection of solid dosage form composition through drug-excipient compatibility testing, Serajuddin, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 88 (1999), pp 696-704.
16. Rajan K, Selection of excipients for extended release formulations of glipizide through drug-excipient compatibility testing, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vol 38 (2005), pp 633-644.
17. Madhushree Y. Gokhale, Glycosylation of Aromatic Amines: Characterization of Reaction Products and Kinetic Scheme, AAPS PHARMSCITECH, Vol 10 (2) 2009, pp 317-328.
18. Nishath Fathima, Drug-excipient interaction and its importance in dosage form development, Journal of Applied Pharmaceutical Science, Vol 01 (06), 2011, pp 66-71.

19. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.
20. Sherif I. Farag Badawy, Application of sorption-desorption moisture transfer modeling to the estudy of chemical stability of a moisture sensitive drug product in different packanging configurations, International Journal of Pharmaceutics, Vol 223 (2001), pp 1-13.
21. Loyd V. Allen, Dosage Form Design and Development, Clinical Therapeutics, Vol 3 (11), 2008, pp 2102-2111.
22. Larry L. Augsburger, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 3° edición, volumen 1 "Unit Operations and Mechanical Properties",. Informa Healcare USA. Inc, 2008.
23. Changquan Sun, Improving Powder Flow of Citric Acid by Cristal Hydratation, Journal of pharmaceutical Sciences, Vol 98 (2009), pp 1744-1749.
24. Mark Gibson, Pharmaceutical Preformulation and Formulation-A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form, informa healthcare, pag 25.
25. Lieberman H.A., Lachman L. Pharmaceutical Dosage Forms Tablets Vol.1. 2a Ed. ©1989.

26. Shayne Cox Gad, Farmaceutical Manufacturing Handbook "Production and Processes", Wiley-Interscience 2008.
27. Stanley S.Davis, Formulation strategies for absorption Windows, Drug Discovery Today, Vol 10 (2005), pp 249-257.
28. Lawrence X. Yu, Pharmaceuticals Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and control, Pharmaceutical Research, Vol 25(4), 2008, pp 781-791.
29. L.Maggi, Photostability of extended-release matrix formulations, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol 55 (2003), pp 99-105.
30. Michal Dousa, Drug-excipient compatibility testing-Identification and characterization of degradation products of phenylephrine in several pharmaceutical formulations against the common cold, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vol 55 (2011), pp 949-956.
31. Karin Liltorp, Solid state compatibility studies with tablet excipients using non thermal methods, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vol 55 (2011), pp 424-428.
32. Yihong Qiu, Yisheng Chen. Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory & Practice. 2009.

33. Teik-Thye Lim, Xiaofeng Huang, Evaluation of hydrophobicity/oleophobicity of kapok and its performance in oily water filtration: Comparison of raw and solvent-treated fibers, *Industrial Crops and Products*, Vol 26 (2007), pp 125-134.