



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**“Propuesta de un protocolo para la elaboración de un
inyectable con FUROSEMIDA”**

**AMPLIACIÓN Y PROFUNDIZACIÓN DE CONOCIMIENTOS MEDIANTE
DIPLOMADO**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

RIVERO RAMIREZ ALEJANDRO IGNACIO

RESPONSABLE DEL DIPLOMADO: D.A.R. JUAN JOSÉ DÍAZ ESQUIVEL



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: Ampliación y Profundización de Conocimientos Mediante Diplomado

Propuesta de un protocolo para la elaboración de un inyectable con Furosemida.

Que presenta el pasante: Alejandro Ignacio Rivero Ramirez

Con número de cuenta: 303053200 para obtener el Título de la carrera: Química Farmacéutico Biológica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 16 de Junio de 2016.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Raquel López Arellano	
VOCAL	Q.F.B. Martha Elena García Corrales	
SECRETARIO	M.A. Francisco Javier Flores Rivera	
1er. SUPLENTE	Dr. Roberto Díaz Torres	
2do. SUPLENTE	M. en C. Gabriela Rodríguez Patiño	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

IHM/mmgm*



Agradecimientos

A mis padres **Bartolo y Rufina** de quienes siempre tuve todo el apoyo, y las palabras justas para seguir adelante. Gracias por el sacrificio que siempre tuvieron conmigo, por sus horas de desvelo y el cansancio del trabajo del que nunca se quejaron.

A mi hermano Ivan que es la principal fuerza que me impulsa a seguir adelante.

A toda mi familia que siempre ha estado cuando la necesito, no terminaría de nombrar a cada uno de ustedes, pero saben que son sin duda una parte importante de mí. Para aquellos que su recuerdo aun guía mis pasos y vigila mis sueños.

A mis amigos que compartieron alegrías, tristezas y muchos gratos momentos.

A la memoria de quienes siempre confiaron en mí y partieron de este mundo esperando que les diera una alegría más.

A la **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**, por permitirme ser parte de la gran comunidad universitaria, por todo lo que me ha enseñado, por brindarme una educación de excelencia y calidad, por forjarme con profesionalismo, entrega y sencillez.

A todos y cada uno de los profesores que han forjado mi trayectoria académica. Gracias al DAR. Juan José Díaz Esquivel y a la Dra. Raquel López Arellano, por la oportunidad que me brindaron de realizar este trabajo, y concluir una maravillosa etapa de mi vida.



Índice

Índice	4
Índice de Imágenes.....	5
Índice de Tablas.....	6
1. Objetivos	6
1.1 Objetivo general	7
1.2 Objetivos particulares:	7
2. Generalidades	7
2.1. Desarrollo de un nuevo medicamento	9
2.1.1. Fase de descubrimiento	9
2.2.2. Fase preclínica	11
2.2.3. Fase Clínica	11
2.2.4. Fase de aprobación y registro	13
2.2 Desarrollo de un medicamento genérico	13
3. Preformulación	18
3.1 Propiedades biológicas	18
3.1.1 Farmacocinética:	19
3.1.2 Contraindicaciones	20
3.1.3 Reacciones secundarias y adversas	20
3.2 Propiedades Físico-Químicas.....	22
4. Desarrollo analítico	27
4.1 Materia prima	28
4.1.1 Furosemida	28
4.1.2 Agua para la fabricación de inyectables	32
4.2 Producto terminado	33
4.3.2 Furosemida 20 mg/2 ml	33
5. Formulación y producción	38
5.1 Formulación	42
5.1.1 Formulación de un inyectable de furosemida de 20 mg/2ml.	43
5.2 Producción.	44



5.2.1 Surtido de materiales.....	45
5.2.2 Lavado de viales	46
5.2.3 Esterilización:	46
5.2.4 Mezclado.....	46
5.2.5 Filtración.....	48
5.2.6 Llenado y engargolado.....	49
5.2.6 Inspección de partículas extrañas:.....	50
5.2.7 Etiquetado y empaque:.....	50
6. Estabilidad.....	53
6.1 Envase primario	53
6.2 Condiciones de estabilidad.....	54
7. Conclusiones	57
8. Bibliografía	59
9. Anexos.....	62
9.1 Anexo 1. Fármaco de referencia	62
9.1 Anexo 2. Hoja de Seguridad.....	63

Índice de Imágenes

Imagen No. 1 Diagrama de flujo para la elaboración de un inyectable con furosemida	16
Imagen No. 2 Diagrama de flujo para la formulación de un inyectable.....	17
Imagen No. 3 Espectroscopia Raman de baja longitud de onda.....	24
Imagen No. 4 Espectro ultravioleta	25
Imagen No. 5 Diagrama de flujo de fabricación de furosemida inyectable.....	38
Imagen No. 6 Diagrama de Gant para la fabricación de furosemida inyectable.....	39
Imagen No. 7 Diagrama causa efecto de la producción de furosemida inyectable ...	52



Índice de Tablas

Tabla 1 Determinaciones analíticas a realizar a furosemida como materia prima	28
Tabla 2 Determinaciones analíticas a realizar al agua para la fabricación de inyectables	32
Tabla 3 Determinaciones analíticas a realizar a furosemida como producto terminado	33
Tabla 4 Variables a controlar durante la etapa de fabricación	51
Tabla 5 Condiciones de estudio de estabilidad	55
Tabla 6 Cantidad de muestras para el estudio de estabilidad	56

1. Objetivos



1.1 Objetivo general

Elaborar una propuesta para el Desarrollo de un inyectable con furosemida, mediante la investigación bibliográfica, para que cumpla con la normatividad nacional vigente.

1.2 Objetivos particulares:

1. Realizar una investigación documental para establecer la estrategia de desarrollo de un inyectable con furosemida.
2. Investigar las condiciones experimentales para definir el estudio de preformulación.
3. Seleccionar los componentes de la formulación y el proceso de fabricación, que den como resultado un producto de calidad.
4. Definir las condiciones analíticas para determinar el contenido de furosemida en el inyectable.

2. Generalidades



Con el ritmo de vida acelerado que vive la sociedad, y la necesidad de reestablecer la salud cuando se está enfermo, es inusual que las personas se detengan a pensar en los pasos involucrados para el desarrollo de un medicamento, que en un inicio fue sólo una molécula.

El proceso de investigación y desarrollo es largo y complejo, involucra grandes costos y pocas posibilidades de éxito. De las muchas moléculas identificadas y ensayadas muy pocas llegan a los estantes de las farmacias, siendo desechadas la mayoría en distintas etapas del proceso “De Miguel, Mercedes” (2012). Para ofrecer un nuevo medicamento (Medicamento innovador) al mercado, debe pasar por diferentes fases de investigación (preclínica y clínica), además cubrir aspectos legales requeridos por las normatividades oficiales, de acuerdo con el país donde se comercializará el medicamento. El tiempo para que un medicamento innovador se pueda ofrecer al mercado puede ser aproximadamente de 10 a 20 años, dependiendo del medicamento. Una vez que el medicamento se encuentra a disposición de los diferentes distribuidores, el precio para adquirirlo es elevado, ya que debe recuperarse la inversión realizada durante el intervalo en que esté vigente la patente (“Desarrollo”2015).

Es importante saber que, al vencer la patente de un medicamento innovador, otras empresas pueden comercializarlo de forma legal y ofrecerlo en el mercado, a este se les conoce como medicamento genérico. Un medicamento genérico se ofrece bajo la denominación del principio activo, siendo bioequivalente, es decir, igual en presentación, dosis, seguridad, potencia, efecto terapéutico con la misma biodisponibilidad que el producto innovador.

Los medicamentos Genéricos, puede ser comercializados siempre que reúna todas las condiciones de calidad y bioequivalencia. Un medicamento Genérico es “idéntico” al de marca y produce los mismos efectos terapéuticos debido a que contiene la misma sustancia activa. Los beneficios y los riesgos son iguales en ambos productos. Al tomar un medicamento Genérico, se producirán los mismos efectos en el periodo de tiempo que el medicamento (6).



Existen varios pasos que se deben cubrir para el desarrollo de un medicamento genérico, algunos de ellos son: recopilación de información sobre el fármaco, selección de la presentación del fármaco, selección de los excipientes necesarios, estudios de interacción fármaco-excipientes, métodos de fabricación adecuados, optimización tecnológica y farmacéutica del producto, estudios de estabilidad, desarrollo de métodos analíticos, escalamiento de procesos, transferencia de tecnología, etc.

2.1. Desarrollo de un nuevo medicamento

El objetivo del desarrollo de un nuevo medicamento es demostrar en distintas fases, descubrimiento, preclínica y clínica, que el nuevo fármaco reúne los requisitos de eficacia, seguridad y calidad exigidos para su comercialización y administración .(1)

Las fases de este proceso son:

- A. Fase de descubrimiento
- B. Fase preclínica
- C. Fase clínica
- D. Fase de aprobación y registro

El proceso de desarrollo engloba numerosas actividades y disciplinas, todas encaminadas a demostrar la seguridad, eficacia, y una relación costo-eficacia óptima, que es resultado de un fuerte esfuerzo intelectual y un enorme costo económico.

2.1.1. Fase de descubrimiento



En la actualidad poco se deja al azar, y el descubrimiento de fármacos, así como su posterior desarrollo, se ha convertido en un proceso largo y complejo, muy estructurado y que además requiere un concienzudo diseño previo.

El primer paso siempre es definir el objetivo; así basándose en intereses científicos y estratégicos se decide en qué patología trabajar. Una vez definido esto se buscarán moléculas-también conocidos como fármacos- que presenten actividad biológica relacionada con esta patología.

La búsqueda de posibles fármacos para una determinada enfermedad puede hacerse a través de un abordaje biológico o a través de un abordaje químico (1):

- ❖ Abordaje biológico: consiste en definir el objetivo terapéutico, es decir, el componente del organismo implicado en el desarrollo de la patología sobre el cual se desea actuar, y buscar posibles fármacos que alteren su función.
- ❖ Abordaje químico: consiste en probar una batería de compuestos previamente disponibles en un sistema modelo de la enfermedad hasta observar cuáles de ellos tienen un efecto sobre el desarrollo de la misma.

Para ambos casos se realizan ensayos de cribado de compuestos o posibles fármacos que resultan complejos debido al elevado número de moléculas disponibles y/o generadas que se prueban, así como a la reducida calidad y cantidad de las mismas. Por eso se utilizan técnicas asociadas al cribado de alta capacidad, que permiten seleccionar rápidamente las nuevas moléculas capaces de reconocer una determinada diana. Estas moléculas son conocidas como Hits que son de gran interés porque informan sobre los requerimientos estructurales necesarios para interacciones con el receptor, sin embargo, a menudo su actividad es débil, su estructura químicamente inestable, y resultan tóxicos o poco selectivos.

Para mejorar sus propiedades se emprende un proceso de optimización de los hits que incluye ensayos para confirmar su afinidad por la diana, modificaciones para aumentar su afinidad y finalmente la selección de aquellos que, por tener mejores propiedades que los demás, serán los potenciales candidatos al desarrollo. Estos candidatos a fármacos se conocen como Leads.



2.2.2. Fase preclínica

El desarrollo preclínico de un medicamento hace referencia al conjunto de estudios de eficacia y seguridad del principio activo que se deben realizar en sistemas biológicos diferentes al ser humano. Debido a que un determinado grupo de estudios debe de realizarse antes de comenzar las primeras pruebas en humanos (ensayo clínico) y otros antes de comenzar las restantes fases clínicas, es por lo que a esta parte del desarrollo se le llama “preclínico”. El objeto de la fase preclínica es caracterizar la eficacia y seguridad del medicamento en animales o sistemas “in vitro”. Es requisito indispensable para obtener la autorización por parte de las entidades reguladoras a proceder al ensayo en humanos, presentar en un dossier toda la información preclínica obtenida.

Comprende una fase inicial de selección de las nuevas moléculas candidatas o leads, seguida de la investigación de su potencial acción farmacológica, y finalmente de la evaluación de su seguridad. La clave del éxito es que las moléculas candidatas posean ciertas propiedades favorables: actividad biológica y solubilidad adecuada, capacidad para atravesar barreras críticas, razonable estabilidad metabólica y seguridad en su administración.

2.2.3. Fase Clínica

Es necesario que antes de comercializar un fármaco éste sea probado en humanos. Con la finalidad de asegurar la bondad del nuevo fármaco, en tres fases consecutivas en diferentes grupos poblacionales. Para comenzar cada una de estas fases se debe solicitar la autorización a las Autoridades Regulatorias correspondientes presentando los resultados de la fase anterior.

Esta etapa consta de 4 fases:



- ❖ Fase I: es aquella en la que se administra por primera vez el fármaco a humanos y se hace a un grupo reducido (menos de 100) de voluntarios sanos, generalmente adultos jóvenes de género masculino. El principal objetivo es detectar signos de toxicidad. Esta fase puede durar aproximadamente entre 6 meses y un año.
- ❖ Fase II: es aquella en la que, por primera vez, se administra el fármaco a pacientes. Se administra a un grupo relativamente homogéneo de entre 100 y 200 individuos que se dividen en dos grupos cuyos resultados posteriormente serán comparados. A un grupo se le suministra el fármaco y al otro (grupo control) se le administra o bien el mejor medicamento del mercado contra la patología o un placebo. El principal objetivo es verificar la eficacia del fármaco. Esta fase es más larga que la anterior, suele durar aproximadamente entre 2 y 3 años.
- ❖ Fase III: los ensayos de esta fase se caracterizan por ser multicéntricos y en numerosos pacientes (cientos o miles) con características heterogéneas, así se consigue una gran diversidad biológica que ayuda a concretar los perfiles de seguridad y eficacia del fármaco. En esta fase además se pueden detectar manifestaciones de toxicidad que no se habían sospechado previamente. La duración de estos ensayos suele ser de entre 3 y 5 años, lo cual permite evaluar efectos de seguridad y toxicidad a largo plazo.
- ❖ Fase IV: tiene lugar una vez ya ha sido autorizado el fármaco y consiste en realizar un seguimiento del mismo después de su comercialización por eso también se conocen como estudios de farmacovigilancia. Básicamente se buscan efectos adversos raros (frecuencia menor a 1/1000) o a muy largo plazo derivados, por ejemplo, de una exposición continuada al fármaco. También puede servir para identificar posibles efectos terapéuticos no detectados anteriormente



2.2.4. Fase de aprobación y registro

El resultado de los estudios de la Fase Clínica III proporciona la base para la aprobación.

Una vez que el registro ha sido presentado a la autoridad correspondiente, la revisión y aprobación, supone unos dos o tres años. Ya que cada procedimiento es complejo en sí mismo, los plazos para la aprobación varían desde 9 meses a tres años. La autoridad reguladora evalúa los estudios presentados por el fabricante, y sus resultados relativos a la seguridad y eficacia del medicamento para el uso propuesto. Ningún medicamento es completamente seguro ya que todos los medicamentos tienen efectos secundarios. Es por ello que, si los beneficios de un medicamento compensan sus riesgos, el medicamento recibe la aprobación. El producto aprobado, se convierte en medicamento innovador, y el fabricante realiza el lanzamiento de los medicamentos derivados. Pero la responsabilidad con el producto generado continúa, ya que, con el lanzamiento al mercado comienza la Fase Clínica IV, que implica el seguimiento de los efectos del producto o farmacovigilancia. La razón de este seguimiento está en el hecho de que, aunque el producto se haya estudiado en sus fases clínicas previas sobre grupos de pacientes relativamente grandes, cuando sale al mercado su uso se expande a muchos miles de pacientes en todo el mundo, con una diversidad genética.

2.2 Desarrollo de un medicamento genérico

Una vez vencida la patente de un medicamento innovador los laboratorios nacionales tienen la opción de comercializarlo, como un medicamento genérico, cumpliendo con los requerimientos legales que dictan las diferentes instancias reguladoras del país. Esta opción evita invertir una considerable cantidad de dinero, y facilita ofrecer el producto al paciente en un precio más accesible. El medicamento genérico se ofrece bajo la denominación del principio activo, siendo bioequivalente.



Para que un medicamento de calidad con un fármaco conocido pueda salir a la venta, debe cumplir con ciertos requisitos, permisos y documentos legales que son tramitados con representantes de la Secretaría de Salud.

El realizar un medicamento a partir de un fármaco conocido se conoce como desarrollo farmacéutico que es el conjunto de actividades realizadas metodológicamente, con la finalidad de obtener el aprovechamiento máximo de un fármaco en su proceso para presentarse como medicamento. Existen factores importantes que se deben considerar en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos, factores legislativos (patentes, tiempo de registro y aprobación, requerimientos regulatorios nacionales y/o internacionales); tecnológicos (disponibilidad de materiales, equipos, capacidad de manufactura); de mercadotecnia (productos de la competencia, impacto en el médico, capacidad de distribución, tipo de población); administrativos (recursos internos, gastos a cubrir hasta la conclusión, inversión inicial, tiempo de desarrollo); sociales (beneficio para la salud, impacto en la opinión pública); científicos (uso de recursos externos, investigación competitiva, avance del conocimiento científico); y terapéuticas (naturaleza del padecimiento, características del fármaco).

La correcta visualización y control de estos factores, aunados a un método que describa paso a paso las etapas a cubrir en el desarrollo de un medicamento, hacen posible que se pueda tener éxito en la obtención de un producto farmacéutico de calidad.

Uno de los requisitos más importantes es el estudio de estabilidad acelerada, que son estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de



condiciones exageradas de almacenamiento, con el objetivo de proveer evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas y fisicoquímicas del medicamento, varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como: temperatura, humedad y luz.

De acuerdo con ICH Q8 R2 Desarrollo Farmacéutico (3) podemos decir que el objetivo del desarrollo farmacéutico es diseñar un producto de calidad y su proceso de fabricación, para entregar de manera consistente el rendimiento del producto. La información y los conocimientos adquiridos a partir de estudios de desarrollo farmacéutico, así como la experiencia de fabricación, proporcionan el conocimiento científico para apoyar la creación del espacio de diseño, especificaciones y controles de fabricación.

Por lo menos aquellos aspectos de las sustancias farmacéuticas, excipientes, sistemas de cierre de contenedores, y procesos de fabricación que son críticos para la calidad del producto, para lo cual deben determinarse estrategias de control justificadas.

Los atributos críticos de la formulación y los parámetros del proceso se identifican generalmente a través de una evaluación de la medida en que su variación puede tener impacto en la calidad del producto farmacéutico.

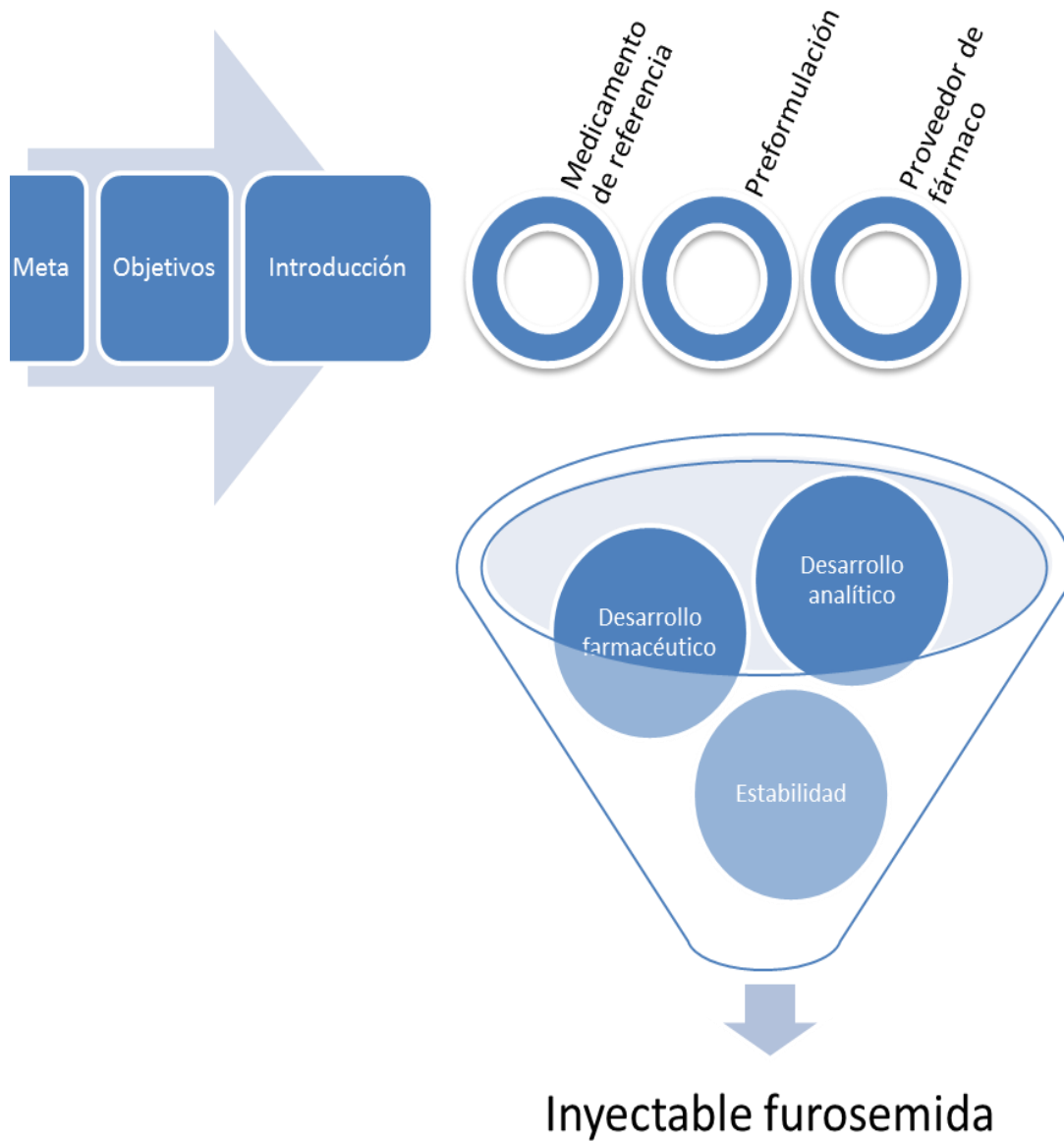


Imagen No.1 Diagrama de flujo para la elaboración de un inyectable con Furosemida

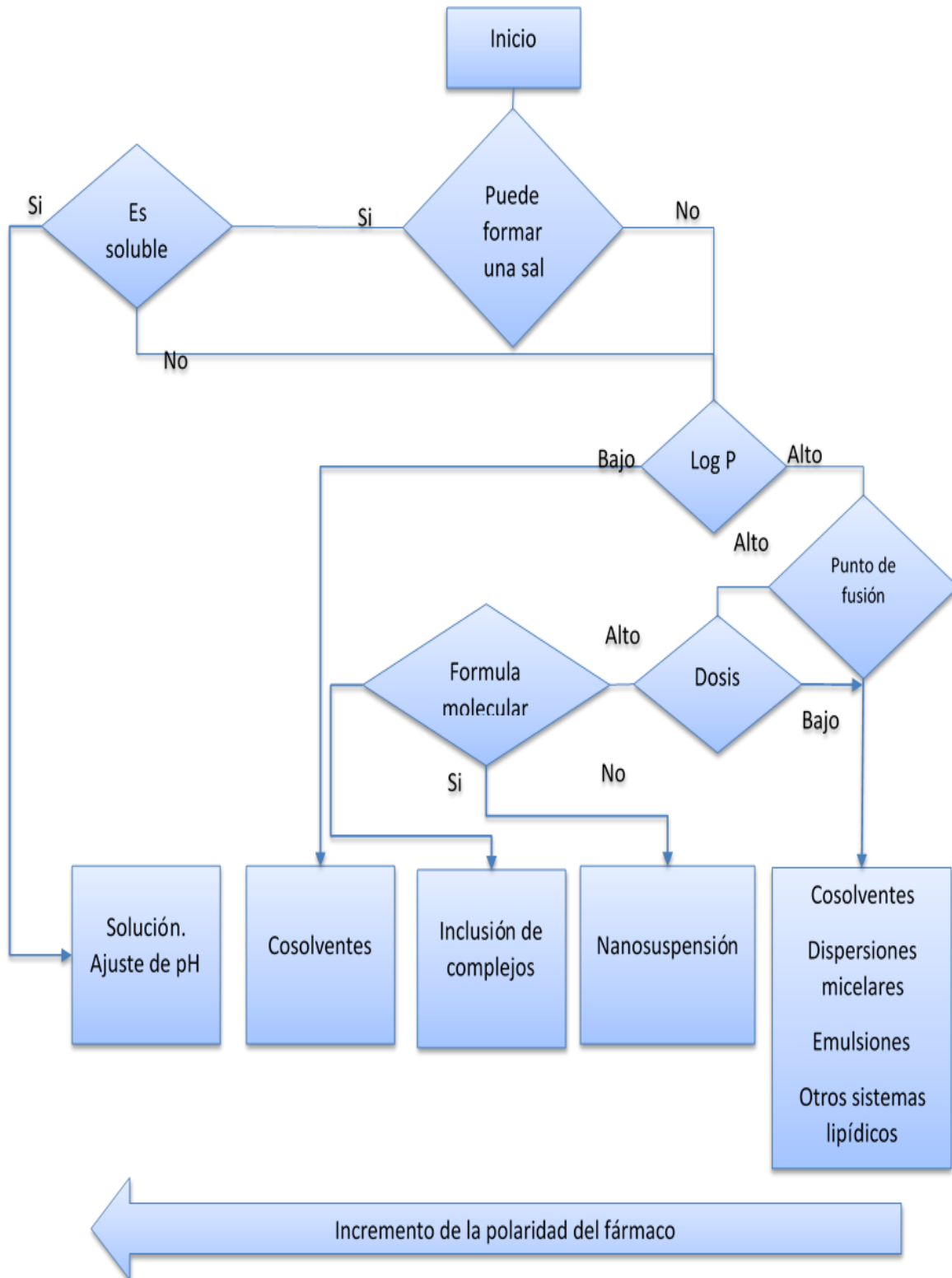


Imagen No. 2. Diagrama de flujo para la formulación de un inyectable



3. Preformulación

La preformulación se define como la investigación de las propiedades fisicoquímicas y biológicas de un principio activo sólo o cuando se combina con excipientes, con el objetivo de generar información útil para la formulación de una forma de dosificación estable y biodisponible (4).

En el presente caso al ser un principio activo que ya no cuenta con la patente, se cuenta con información respecto a su comportamiento con demás excipientes o principios activos, así como de su estabilidad a diferentes pH's. A continuación, se describe lo que se sabe de la furosemida.

3.1 Propiedades biológicas

La furosemida es un diurético de asa que produce un comienzo rápido, comparativamente potente y de corta duración de la diuresis. El efecto diurético se presenta en el transcurso de una hora después de administración oral. La furosemida bloquea el sistema de cotransporte de la $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$ localizado en la membrana de las células luminales de la rama ascendente gruesa del asa de Henle: la eficacia de la acción natriurética de la furosemida, depende del fármaco que alcanza el lumen tubular por un mecanismo de transporte de aniones. La acción diurética resulta de la inhibición de la reabsorción del cloruro de sodio en este segmento del asa de Henle. Consecuentemente, la excreción fraccionada del sodio puede ser hasta 35% de la filtración glomerular del sodio. Los efectos secundarios del aumento de la excreción del sodio son, el aumento de la excreción de orina (debido al agua unida osmóticamente) y de la secreción tubular distal del potasio, la excreción de los iones del calcio y magnesio también aumenta (5).

La furosemida interrumpe el mecanismo de retroalimentación túbulo-glomerular en la mácula densa, con el resultado de que no hay atenuación de la actividad



natriurética. La furosemida causa un estímulo dependiente de la dosis del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En insuficiencia cardíaca, la furosemida produce una reducción aguda en la precarga cardíaca (dilatando los vasos de capacitancia venosa). Este efecto vascular temprano parece ser mediado por prostaglandinas, y presupone la adecuada función renal con la activación del sistema renina-angiotensina y de la síntesis intacta de prostaglandinas. Por otra parte, debido a su efecto natriurético, la furosemida baja la reactividad vascular a las catecolaminas, que se aumenta en pacientes hipertensos.

La eficacia antihipertensiva de la furosemida se atribuye al aumento de la excreción de sodio, y a la reducción del volumen sanguíneo y de la sensibilidad del músculo liso vascular a los estímulos vasoconstrictores.

3.1.1 Farmacocinética:

La furosemida es rápidamente absorbida del tracto gastrointestinal. Para tabletas de 40 mg el T_{máx} es de 1-1.5 horas. Su absorción muestra una gran variabilidad inter e intraindividual. La biodisponibilidad de las tabletas en voluntarios sanos es de aproximadamente 50-70%. En pacientes, la biodisponibilidad depende de varios factores, incluyendo enfermedades subyacentes, y puede verse reducida a 30%, por ejemplo, en caso de síndrome nefrótico.

Se puede ver afectada la absorción de la furosemida al tomarla con alimentos dependiendo de la presentación farmacéutica. Se recomienda tomar las tabletas en ayuno.

El volumen de distribución es de 0.1-0.2 l/kg de peso corporal y puede ser más elevado dependiendo de enfermedades subyacentes.

La furosemida se une fuertemente (más de 98%) a proteínas plasmáticas, sobre todo albúmina. Se elimina sobre todo como fármaco sin modificar, principalmente por secreción en el túbulo proximal. Un metabolito glucurónico justifica 10-20% de



las sustancias recuperadas en la orina. La dosis remanente es excretada en las heces, probablemente después de secreción biliar (22).

La furosemida se excreta en la leche materna. Cruza la barrera placentaria y se transfiere lentamente al feto. En el feto o en el recién nacido, la furosemida se encuentra en las mismas concentraciones que en la madre (24).

3.1.2 Contraindicaciones

- ❖ Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Pacientes alérgicos a las sulfonamidas (antibióticos sulfonamídicos o sulfonilureas) pueden presentar sensibilidad cruzada con furosemida.
- ❖ Hipovolemia o deshidratación.
- ❖ Insuficiencia renal anúrica que no responde a la furosemida.
- ❖ Hipocaliemia severa.
- ❖ Hiponatremia severa.
- ❖ Estados precomatosos y comatosos asociados a encefalopatía hepática.
- ❖ Lactancia.

3.1.3 Reacciones secundarias y adversas

- ❖ Trastornos de la nutrición y del metabolismo: Aumento en la excreción de sodio y cloruros y, por consiguiente, de agua.
- ❖ Aumento en la excreción de otros electrólitos (en particular potasio, calcio y magnesio).
- ❖ Trastornos electrolíticos sintomáticos y alcalosis metabólica.



- ❖ Deshidratación e hipovolemia, especialmente en pacientes ancianos.
- ❖ Aumento transitorio de niveles en sangre de urea y creatinina.
- ❖ Aumento en los niveles séricos de colesterol y triglicéridos.
- ❖ Aumento en los niveles séricos de ácido úrico y crisis de gota.
- ❖ Disminución de la tolerancia a la glucosa que puede llegar a manifestarse en pacientes con diabetes mellitus latente.
- ❖ Trastornos vasculares: Hipotensión arterial
- ❖ Tendencia a la trombosis.
- ❖ Vasculitis.
- ❖ Trastornos urinarios y renales: Retención aguda de orina en pacientes con obstrucción parcial del flujo de orina.
- ❖ Nefritis intersticial:
 - ❖ En infantes prematuros nefrocalcinosis/ nefrolitiasis.
- ❖ Trastornos gastrointestinales: Náusea, vómito, diarrea.
- ❖ Pancreatitis aguda.
- ❖ Trastorno hepatobiliar: Colestasis intrahepática, aumento en transaminasas hepáticas.
- ❖ Trastornos del oído: - Trastornos de la audición y Tinnitus, aunque generalmente son transitorios, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal, hipoproteïnemia (por ejemplo, en síndrome nefrótico) y/o cuando se ha administrado furosemida intravenosa con demasiada rapidez.
- ❖ Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Prurito, urticaria, otros exantemas, lesiones ampollosas, eritema polimorfo, pénfigo ampolloso, dermatitis exfoliativa, púrpura, fotosensibilidad.
- ❖ Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones anafilácticas o anafilactoides severas
- ❖ Trastornos del sistema nervioso: Parestesias.
- ❖ Encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepatocelular.



- ❖ Trastornos del sistema linfático y de la sangre: Trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, anemia aplásica o hemolítica.
- ❖ Eosinofilia.
- ❖ Hemoconcentración.
- ❖ Trastornos genéticos/familiares y congénitos: Aumento del riesgo de persistencia del conducto arterioso cuando se administra furosemida en niños prematuros durante las primeras semanas de vida.
- ❖ Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Después de la inyección intramuscular, reacción local (como dolor) o fiebre.

3.2 Propiedades Físico-Químicas

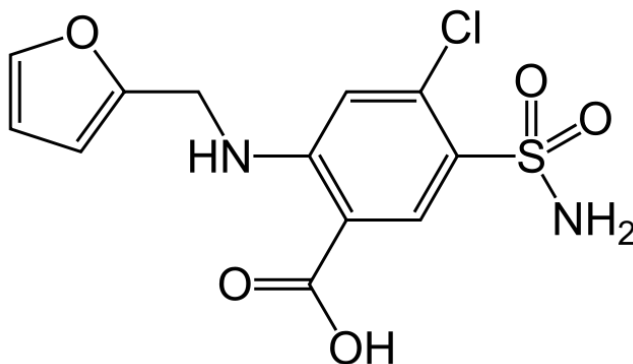
Sinónimos: furosemidum; fursemida; frusemida; LB-502

Nombre IUPAC: ácido- 5 - (aminosulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil) amino] benzoico

Formula: $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$

Peso molecular: 330.74 g/mol

Estructura general:





Apariencia: polvo cristalino de color blanco o ligeramente amarillo.

Olor: inodoro

Sabor: Prácticamente insípido

Punto de fusión: 204 °C. Degradación con descomposición.

Constante de disociación: pKa1 = 3.8; pKa2 = 7.5

log P (octanol-agua): 2.03

Densidad: 1.606 g/cm³

Solubilidad:

- ❖ Ligeramente soluble en cloroformo, éter. Soluble en acetona, metanol, DMF, soluciones acuosas por encima de pH 8,0. Menos soluble en etanol.
- ❖ Ligeramente soluble en polietilenglicol; insoluble en alcohol, y carbonato de dietilo.
- ❖ Soluble en NaOH diluido.
- ❖ Solubiliza libremente en hidróxido alcalino.
- ❖ En agua, 73.1 mg/l a 30 ° C

Propiedades espectrales: UV máx (etanol 95%): 288, 276, 336 nm (E (1%) (1 cm): 945, 588, 144); (NaOH 0,1 N): 226, 273, 336 (E (1%) (1 cm): 1147, 557, 133)

Otras propiedades:

- ❖ Un grupo carboxilo libre le da un carácter hidrofílico fuerte

- ❖ La sal de sodio puede ser recristalizado a partir de agua; la solubilidad de la sal en agua a temperatura ambiente es de 6%.

Estabilidad: Estable, pero sensible a la luz, sensible al aire e higroscópico. Incompatible con agentes oxidantes fuerte.

La furosemina existe en tres polimorfos conformacionales.

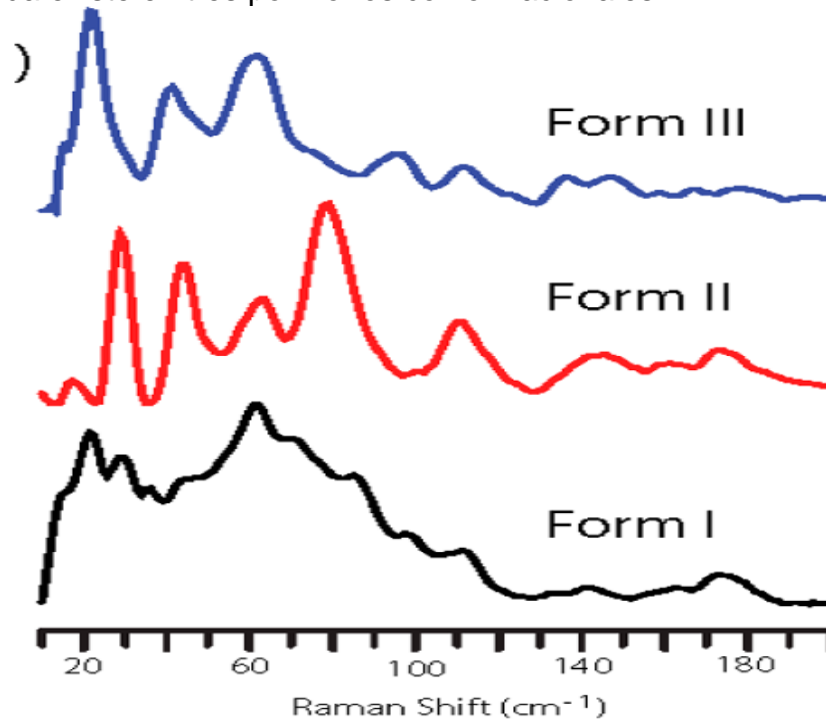


Imagen No. 3. Espectroscopia Raman de baja longitud de onda. Se observa que la forma I muestra un espectro amplio que cuenta con picos de baja resolución. Los espectros de dispersión Raman de la forma II y la forma III se muestran a ser más resuelto que para la forma I. Forma II exhibe picos fuertes en 18,2, 29,7, 44,4, 64,3, 80,0 cm^{-1} , mientras que de forma III muestra picos a 22,2, 42,1, 63,0 cm^{-1} .

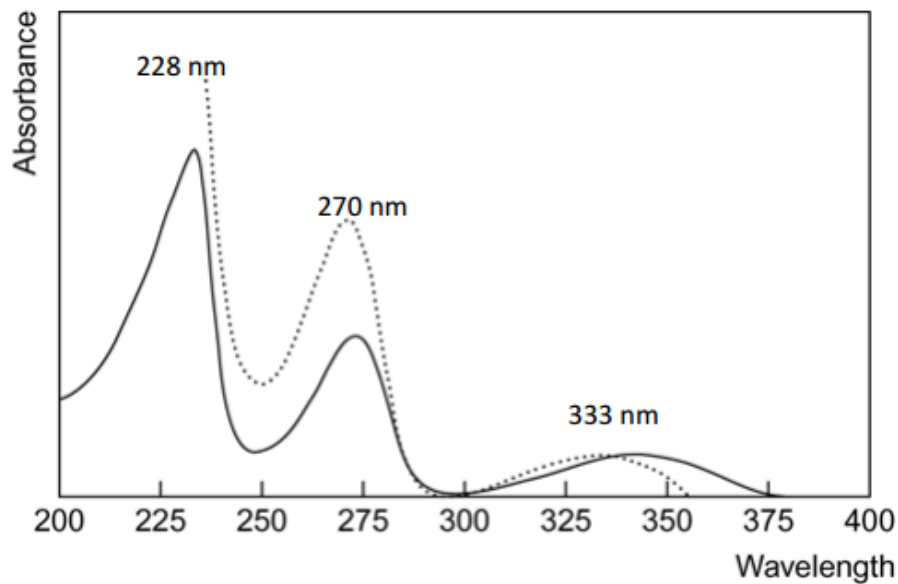


Imagen No. 4. Espectro ultravioleta Solución ácida (----), solución básica (—)(Clarkes)

La furosemida es un sólido capaz de cristalizar en formas diferentes, siendo la más común la forma triclinica; la aparición de otra forma cristalina puede inhibirse en presencia de agua . Sus soluciones se descomponen en presencia de la luz del sol; son las radiaciones entre 220 y 470 nm las más perjudiciales. También son causantes de su degradación, la hidrólisis ácida, los efectos térmicos de temperaturas mayores de 50° C o reacciones fotoquímicas, se reportan como impurezas producto de la degradación: el ácido 4- cloro - 5- sulfamoil antranílico y el alcohol furfurílico, este último es inestable y puede transformarse en ácido levulínico o polimerizarse en medio ácido. Es por esto que la furosemida se formula a pH ligeramente alcalino o en presencia de antioxidantes.



La solución inyectable no debe mezclarse con otros fármacos en la misma jeringa, ni debe efectuarse una infusión junto con otros fármacos. Porque generalmente es una solución con un pH de 9, cuyo principio activo se puede precipitar a un pH inferior a 7. Cuando sea necesario diluir la solución, se debe asegurar que el pH de la solución diluida sea ligeramente alcalino hasta neutro. Se puede utilizar solución salina normal como diluyente. Las soluciones diluidas deben administrarse lo más pronto posible (18).



4. Desarrollo analítico

Una de las principales características de la investigación y desarrollo de medicamentos en la industria farmacéutica es la abundante regulación normativa con la que se realiza y que cada vez se encuentra también más determinada por acuerdos multinacionales de armonización internacional. Valga como ejemplo la actividad creciente que desarrolla la ICH (International Conference on Harmonisation) en este ámbito.

Las diferentes fases del desarrollo de medicamentos exigen el cumplimiento de protocolos estrictos dentro de los cuales un apartado fundamental radica en la elaboración de especificaciones que permitan definir las características de calidad de los medicamentos. Estas especificaciones incorporan un conjunto de ensayos, procedimientos y criterios de aceptación empleados para asegurar la calidad de los medicamentos desde su fabricación hasta su caducidad. El diseño y la incorporación a estas especificaciones de los métodos de análisis necesarios constituyen el soporte analítico que se precisa en cada etapa del desarrollo de medicamentos. Al ser un medicamento genérico en la presente propuesta se abordará el estudio de los ensayos analíticos requeridos para valorar la calidad del medicamento propuesto y en especial, los dirigidos al control de la identidad, pureza y actividad del mismo, haciendo hincapié en las especificaciones y métodos de rereferencia contemplados en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), siendo estas las directrices de la FEUM que determinan las características de eficacia, seguridad y calidad del medicamento.



4.1 Materia prima

De igual forma la FEUM nos menciona, de acuerdo con la Ley General de Salud, "Fármaco es toda sustancia natural sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenta en forma farmacéutica y que cumple condiciones para su empleo como ingrediente de un medicamento".

Los fabricantes de medicamentos deben analizar, identificar, almacenar, manejar y controlar los fármacos que se utilicen en la producción. La vigilancia debe hacerse de conformidad con especificaciones establecidas desde el punto de vista físico, químico, fisicoquímico, biológico y microbiológico; así como verificar que no se encuentran alterados, adulterados o contaminados, con la finalidad de asegurar la eficacia y seguridad de las materias primas.

Al ser métodos analíticos farmacopeicos no es necesaria la validación de estos.

4.1.1 Furosemida

Tabla 1. Determinaciones analíticas a realizar a la materia prima de furosemida y su especificación.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN
Descripción	Polvo cristalino, blanco o ligeramente amarillo
Solubilidad	Fácilmente soluble en dimetilformamida, soluble en metanol, ligeramente soluble en alcohol, poco soluble en acetonitrilo y éter dietílico; casi insoluble en agua.
Identificación:	<ul style="list-style-type: none">• Positivo(IR)• Positivo (UV)
Sustancias relacionadas	No más de 0.5 %
Impurezas orgánicas volátiles	Cumple los requisitos
Pérdida por secado	No más del 1.0 por ciento, secar a 105 °C durante 3 h.
Residuo de ignición	No más de 0.1 por ciento
Metales pesados	No más de 20 ppm.



Sustancias relacionadas (HPLC)	1) Compuesto relacionado A: Ácido 2-cloro-4-N-furfurilamino-5-sulfamoilbenzoido 2) Compuesto relacionado B: Ácido 4-cloro-5-sulfamoilantranílico
Valoración	90-110% de furosemida
Envasado y almacenamiento	Envases bien cerrados y que impidan el paso de la luz

1. Descripción.

- Polvo cristalino, blanco o ligeramente amarillo

2. Solubilidad

- Soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos, dimetilformamida y acetona; poco soluble en alcohol; ligeramente soluble en éter dietílico; casi insoluble en agua y cloroformo

3. Identificación

- De acuerdo al método MGA 0351 de la USP 11 Ed.

El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio, corresponde con el obtenido con una preparación similar de la SRef de furosemida.

- El espectro UV de una solución de 8.0 mcg/mL, de la muestra en solución de hidróxido de sodio 0.02 N, corresponde con el obtenido con una solución de 8.0 mcg/mL de la SRef de furosemida, y las respectivas absorbancias calculadas con referencia a la sustancia



seca, a la longitud de onda de máxima absorbancia a 271 nm, no difieren en más del 3.0 por ciento.

4. Sustancias relacionadas de acuerdo al método MGA0241 de la FEUM 11

Ed. (HPLC)

Fase móvil. Agua:tetrahidrofurano:ácido acético glacial (70:30:1).

Filtrar y desgasificar.

Disolvente. Diluir 22 ml de ácido acético glacial con una mezcla de acetonitrilo:agua (1:1) a 1000 ml y mezclar.

Preparación de resolución. Preparar una solución de la SRef de furosemida y de la SRef del compuesto relacionado A de furosemida, en suficiente disolvente para obtener una solución que contenga 20 mcg/ml y 13 mcg/ml respectivamente.

Preparación de referencia. Preparar una solución de la SReg del compuesto relacionado A de furosemida y de la SReg del compuesto relacionado B de furosemida, en disolvente para obtener dos soluciones que contenga 5.0 mcg/ml respectivamente.

Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 1.0 mg/ml en el mismo disolvente y mezclar.

Condiciones del equipo.



- Detector UV a 254 nm y 272 nm.
- Columna de 25 cm x 4.6 mm empacada con L1.
- Velocidad de flujo de 1.0 ml/min.

5. Perdida por secado. De acuerdo con el método MGA 0671 de la FEUM 11 Ed.

- Secar a 105 °C durante 3 h.

6. Residuos de ignición. De acuerdo con el método MGA 0751 de la FEUM 11 Ed.

- No más de 0.1 por ciento

7. Metales pesados. De acuerdo con el método MGA 0561(Método II) de la FEUM 11 Ed.

- No más de 20 ppm

8. Valoración de acuerdo con el método MGA 0991. Titulación no acuosa de la FEUM 11 Ed.

- Disolver 600 mg de la muestra en 50 ml de dimetilformamida, agregar tres gotas de SI azul de bromo timol previamente neutralizado con SV de hidróxido de sodio en etanol 0.1 N. Titular con SV de hidróxido de sodio en etanol 0.1N hasta la aparición de un color azul. Efectuar una determinación en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de la SV de sodio en etanol 0.1 equivale a 33.07 de furosemida.



4.1.2 Agua para la fabricación de inyectables

Tabla 2. Determinaciones analíticas a realizar al agua para la fabricación de inyectables y su especificación.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN
Descripción	Líquido transparente incoloro, libre de partículas extrañas.
Endotoxinas	Menor a 0.25 UE/mL
TOC	No más de 0.5 %
pH	Cumple los requisitos
Mesofilos aerobios	Menor a 10 UFC/mL
Conductividad	No más de 0.1 por ciento
Metales pesados	No más de 20 ppm.

1. Descripción

- Líquido transparente incoloro, libre de partículas extrañas.

2. Endotoxinas bacterianas. De acuerdo al método MGA 0316 de la FEUM 11 Ed.

- Menor a 0.25 UE/mL. Prueba cuantitativa por método turbidimétrico cinético. Uso de equipo pyrokinects de Associates of Cape Cod Inc.

3. TOC

- Menor de 0.5%



4.2 Producto terminado

Las especialidades farmacéuticas o preparados farmacéuticos, además de fármacos pueden llevar sustancias adicionadas o aditivos, tales como colorantes, saborizantes, conservadores, diluyentes, bases, desintegrante, reguladores, etc., para dar mayor estabilidad, elegancia, aceptación, facilitar su preparación o uso, etc., siempre y cuando no este específicamente limitado en la monografía correspondiente o en cualquier otro capítulo de la FEUM.

Los aditivos empleados en cualquier preparado farmacéutico deberán cumplir los siguientes requisitos: no deberán ser dañinos en la cantidad usada, no deberán agregarse en cantidad mayor a la requerida para dar el efecto deseado, su presencia no deberá interferir con la biodisponibilidad, eficacia terapéutica o seguridad del preparado y no deberá obstaculizar las pruebas y ensayos que determinan el cumplimiento de las monografías farmacopeicas.

4.3.2 Furosemida 20 mg/2 ml

Tabla 3. Determinaciones analíticas a realizar al producto terminado de furosemida y su especificación.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN
Descripción	Líquido transparente y libre de partículas visibles.
Partículas	Cumple los requisitos
Variación de volumen	<ul style="list-style-type: none">Cumple con los requisitos
Identidad	<ul style="list-style-type: none">Positivo (UV)Positivo (CLAR)
pH	Entre 8.0 y 9.3
Esterilidad	Estéril
Pirógenos	Ausentes
Endotoxinas bacterianas	Menor de 3.6 UE/mg
Ácido 2-amino-5-(aminosulfonil)-4-clorobenzoico	Cumple
Valoración	90-110% de furosemida



1. Descripción

Líquido transparente y libre de partículas visibles

2. Partículas. De acuerdo al método MGA 0651 de la FEUM 11 Ed.

Cumple con los requisitos.

3. Identidad

- **De acuerdo al método MGA 0361 (UV) de la FEUM 11 Ed.**

Obtener el espectro UV de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra utilizar celdas de 1.0 cm y solución de hidróxido de sodio 0.02 N como blanco de ajuste. El espectro UV de la preparación de la muestra corresponde al obtenido con la preparación de referencia.

- **De acuerdo al método MGA 0241 (HPLC) de la FEUM 11 Ed.**

En el cromatograma obtenido en la valoración, el tiempo de retención para el pico principal de la preparación de la muestra detectado a 254 nm, corresponde al obtenido con la preparación de referencia, bajo las mismas condiciones.

4. pH. De acuerdo al método MGA 0701 de la FEUM 11 Ed

Entre 8.00 y 9.3

5. ACIDO 2-AMINO-5-(AMINOSULFONIL)-4-CLOROBENZOICO. De acuerdo al método MGA 0241, HPLC, de la FEUM 11 Ed.

Nota: proteger las soluciones que contengan furosemida, contra la acción de la luz.



Fase móvil. Agua:tetrahidrofurano:ácido acético glacial (70:30:1) filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios para lograr el sistema cromatográfico deseado.

Solución diluyente. Diluir 22 mL de ácido acético glacial con una mezcla de partes iguales de acetronitrilo y agua para obtener 1 000 mL, mezclar.

Solución de resolución. Preparar una solución de las SRef de furosemida y Ácido 5-(aminosulfonil)-2-cloro-4-[(2-furfuril) amino] benzoico, que contenga 20 µg/mL de furosemida y 12 µg/mL de ácido Acido 5-(aminosulfonil)-2-cloro-4-[(2-furfuril) amino] benzoico en solución diluyente.

Preparación del estándar. Preparar una solución de la SRef en solución diluyente que contenga 10 µg/mL de ácido 2- amino-5-(aminosulfonil)-4-clorobenzoico.

Preparación de la muestra. Preparar una dilución de la muestra con solución diluyente, que contenga 1.0 mg/mL de furosemida.

Condiciones del equipo. Detector de luz UV a una longitud de onda de 254 nm y 272 nm; columna de 25 cm x 4.6 mm empacada con L1, flujo 1.0 mL/min. El ácido 5-(aminosulfonil)-2,4-diclorobenzico como impureza no absorbe a 272 nm y el ácido 5-(aminosulfonil)-2,4-bis[(2-furfuril)amino]benzoico como impureza absorbe con toda intensidad a 254 nm; la furosemida absorbe a 254 nm. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes iguales (20 µL) de la solución de resolución y registrar. La resolución R entre la respuesta de la furosemida y el ácido 5-(aminosulfonil)-2-cloro-4-[(2-furfuril)amino]benzoico, no es menor de 2.5 y el coeficiente de variación para furosemida no es mayor que 2.0 %.

Procedimiento. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales (20 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Dejar correr no menos de 2.5 veces el tiempo de retención del pico de furosemida. Registrar el cromatograma y calcular el área bajo los picos. El área de ningún pico observado a 254 nm en el cromatograma obtenido con la preparación de la muestra, con un tiempo de retención



correspondiente al pico del ácido 2-amino-5-(aminosulfonil)-4-clorobenzoico en la preparación de referencia, no será mayor o más intenso que este.

6. Esterilidad. De acuerdo al método M ,GA 0381 de la FEUM 11 Ed.

Prueba de esterilidad por filtración, analizar 20 muestras por lote de producción.

Equipo Steritest de Merck Millipore. Uso de canastillas para viales.

7. Pirógenos. De acuerdo al método MGA 0711 de la FEUM 11 Ed.

Cumple con los requisitos. Inyectar un volumen de la muestra equivalente a 2.0 mg de furosemida por kilogramo de peso, como dosis de prueba.

8. Endotoxinas bacterianas. MGA 0316

Menor a 3.6 UE/mg. Prueba cuantitativa por método turbidimétrico cinético.

Uso de equipo pyrokinetics de Associates of Cape Cod Inc.

9. Valoración MGA0241. HPLC

Contiene no menos del 90% y no más del 110%

Nota: proteger las soluciones que contienen furosemida de la acción de la luz,

Fase móvil, solución diluyente, solución de resolución y condiciones del equipo. Proceder como se indica en la determinación del Ácido 2-amino-5-(aminosulfonil)-4-clorobenzoico.

Preparación de referencia. Preparar una dilución de la SRef en solución diluyente, que contenga 1.0 mg/mL de furosemida.



Preparación de la muestra. Preparar una dilución de la muestra con solución diluyente, que contenga 1.0 mg/mL de furosemida.

Procedimiento. Como se indica en la determinación de ácido 2-amino-5-(aminosulfonil)-4-clorobenzoico midiendo las áreas bajo los picos a 254 nm. Calcular la cantidad de $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ en el volumen de muestra tomado por medio de la siguiente fórmula:

$$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$$

Donde:

C = Cantidad de furosemida por mililitro en la preparación de referencia.

D = Factor de dilución de 1ª muestra.

A_m = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra,

A_{ref} = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.

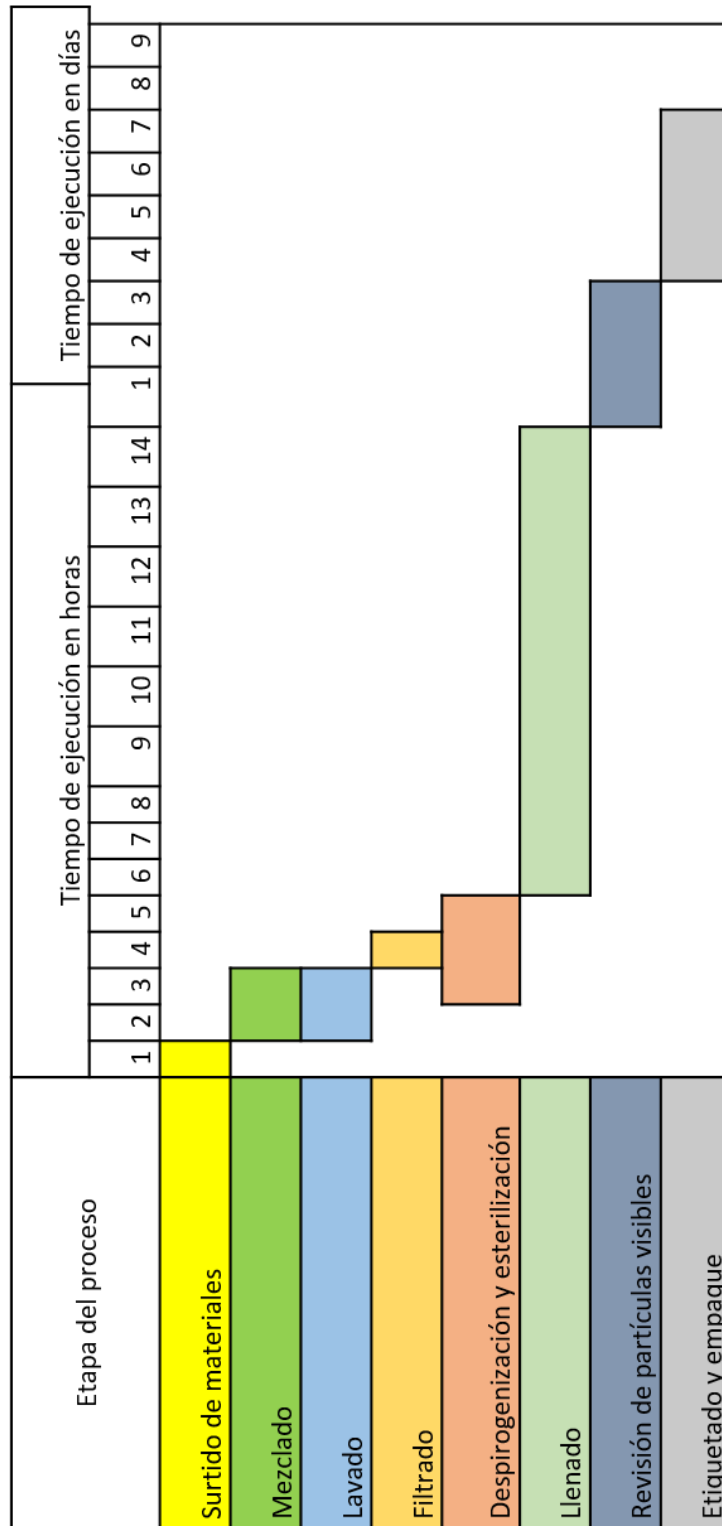


Imagen 6. Diagrama de Gant para la fabricación de furosemida inyectable



El uso de productos parenterales ayuda significativamente a contribuir a la salud global al proporcionar una terapia efectiva e inmediata mediante la entrega directa de compuestos terapéuticos para el paciente. Sin embargo, respecto a otras vías de administración, la administración parenteral de fármacos tiene un par de desventajas reales y percibidas, las dos desventajas potenciales que se asocian típicamente con la terapia parenteral son daños en los tejidos y el dolor de la inyección. Si este dolor es real o imaginado hace mucha diferencia para el paciente, y existe una amplia literatura que tanto destaca el dolor causado por los productos de farmacos inyectables y ofrece métodos para reducir estos efectos.

Los medicamentos parenterales son las soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, que contiene uno o más fármacos, preparados por disolución o suspensión del principio activo y otros aditivos en agua para inyección o en un líquido no acuoso o en una mezcla de líquidos miscibles entre sí, envasados en recipientes adecuados, que se destinan para ser introducidos al organismo por vía parenteral.

Es una forma farmacéutica líquida o semilíquida, estéril, constituida por uno o más principios medicamentosos disueltos o interpuestos de manera homogénea en un excipiente apropiado y destinado a suministrarse por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, intrarraquídea u otra vía parenteral.



Los fluidos formulados para ser administrados a través de piel o mucosas, se deben preparar mediante procedimientos que garanticen el cumplimiento de los requisitos establecidos por la FEUM para esterilidad, pirógenos, partículas extrañas, etc. Y contienen, si fuera necesario, inhibidores para el crecimiento de microorganismos. Para lograr una correcta formulación de los medicamentos parenterales se tienen que tener en cuenta dos consideraciones básicas.

pH. El pH puede condicionar la tolerancia biológica de la preparación y la estabilidad y actividad del principio activo. El pH puede influir decisivamente en la estabilidad, conservación y actividad del preparado farmacéutico. Se debe elegir un pH que no sea mal tolerado por el organismo y que asegure una estabilidad aceptable para el principio activo. Cuando la estabilidad de un principio activo exige un pH no fisiológico es recomendable ajustarlo con ácido o una base. Únicamente se podrá utilizar una solución reguladora cuando el intervalo de la estabilidad sea muy reducido.

Isotonía. Las preparaciones inyectables deben poseer la misma presión osmótica que los fluidos tisulares. Presión osmótica próxima a la del plasma sanguíneo para las soluciones intravenosas. El plasma sanguíneo se conoce como una solución isotónica. Las soluciones que presentan una presión osmótica sensiblemente inferior a la fisiológica se conocen como soluciones hipotónicas. Se pone en contacto los hematíes con una solución de cloruro sódico más concentrada que el 0,9% p/v (solución hipertónica), sale el líquido celular del interior de las células al medio exterior, dando lugar al fenómeno de plasmólisis. Toda solución que presenta una presión osmótica equivalente a la de una solución de cloruro sódico al 0,9% p/v será



isostática, pero podría ser que no fuera realmente isotónica. Puede ocurrir que los solutos empleados atraviesen la membrana celular de los eritrocitos, modificando la tonicidad y dando lugar a una pérdida de presión osmótica del preparado. La solución es isoosmótica, pero no isotónica respecto a la membrana celular de los eritrocitos. Los términos “isotonia” o “solución isotónica” significan compatibilidad fisiológica, “isoosmotico” es un concepto fisicoquímico que significa igualdad en una propiedad física de la solución.

5.1 Formulación

Una solución inyectable: es una preparación líquida que es un sistema homogéneo.

En el presente caso la formulación de la solución inyectable comprende:

- A. Furosemida: como principio activo que está presente en una porción de 10 mg/mL
- B. Cloruro de sodio. El Sodio es el principal catión del líquido extracelular que actúa en el control de distribución de agua, balance electrolítico y presión osmótica de los fluidos corporales. El Cloruro, el principal anión extracelular, sigue la disposición fisiológica del Sodio.

Cloruro de sodio en solución isotónica controla la distribución del agua en el organismo y mantiene el equilibrio de líquidos.

- C. Hidróxido de sodio. La furosemida en solución alcalina es estable, pero precipita por pH por debajo de 7. Por lo que se debe asegurar que la solución



preparada debe tener un pH en el rango alcalino a neutro. Soluciones ácidas causan precipitación de la furosemida.

D. Agua para la fabricación de inyectables. Como diluyente el Agua para la fabricación de inyectables se utiliza para la preparación de soluciones parenterales. Cuando las soluciones parenterales estén sujetas a fabricación por proceso aséptico, emplear Agua para la fabricación de inyectables y protegerla de la contaminación microbiana.

E. Ácido Clorhídrico. Para ajustar pH en caso de ser requerido.

5.1.1 Formulación de un inyectable de furosemida de 20 mg/2ml.

Composición de furosemida 20 mg/2 ml solución inyectable (19).

El principio activo es furosemid en vial de 2 ml que contiene 20 mg de furosemida, (21,328 mg de furosemida sódica) en solución acuosa inyectable, a una concentración de 10 mg/ml.

Los demás componentes (excipientes) son: hidróxido sódico, cloruro sódico y agua para inyectables.

El proceso de fabricación será mediante proceso aséptico, con tamaño de lote de 100000 piezas, vial de vidrio de borosilicato neutro color ámbar, con tapón de hule y sellado por un casquillo flip up de color amarillo.

Formulación para 100 000 viales.

Furosemida sódica 2132.8 g

$100000 \text{ viales} \times 2.0 \text{ mL} \times 10 \text{ mg/mL} = 2100000 \text{ mg} = 2132.8 \text{ mg}$



Cloruro de sodio 8500 g

Hidróxido de sodio 240 g.

Agua para la fabricación de inyectables 200 L

Rendimiento esperado 90-105 %

5.2 Producción.

De acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 11 Edición actualmente, los productos estériles pueden obtenerse a través de dos metodologías básicas: Esterilización Terminal (ET) y Proceso Aséptico (PA). Cada una de estas dos metodologías tiene sus propios caminos para llegar al objetivo común de la obtención de un producto libre de contaminantes viables.

La producción del medicamento se realizará por proceso aséptico que está compuesto de varios elementos que es necesario considerar:

1. Las materias primas y/o producto en proceso se esterilizan previamente por distintos métodos.
2. Todos los componentes del producto y su envase primario, así como los elementos que estén en contacto directo o indirecto con el producto, también son esterilizados por separado.
3. En el PA, todos estos elementos previamente estériles, se combinan para formar el producto hasta que este se encuentra en su envase primario.
4. El proceso completo debe llevarse a cabo en un ambiente altamente controlado que no permita que los componentes que ya han sido esterilizados, vuelvan a contaminarse durante este.
5. Todo el personal que intervenga en el PA debe estar capacitado, entrenado y calificado.



6. No hay una ET.

El PA involucra más variables que la ET, ya que las partes integrantes del producto se esterilizan empleando varios métodos de esterilización previos a su ensamble, por ejemplo: los envases de vidrio se esterilizan por calor seco, los tapones de hule por calor húmedo o radiación, los envases o componentes de plástico por radiación, las soluciones líquidas del activo y vehículos por filtración, los accesorios utilizados en la fabricación por este tipo de procesamiento también requiere estar validados y bajo control; dado que cada uno de estos tiene el potencial de introducir errores que, en última instancia podrían conducir a la distribución de un producto no estéril. La aplicación de herramientas como el análisis de riesgo, análisis de tendencias, revisión anual de producto, manejo de desviaciones, acciones preventivas y correctivas, en estos procesos es muy importante.

El PA debe llevarse a cabo en ambientes controlados (clase ISO 5 para áreas donde el producto y envase primario este expuesto, clase ISO 6 soporte de clase ISO 5 y para preparación de componentes clase ISO 7). En los productos obtenidos por PA se debe efectuar el estudio de llenado simulado por lo menos cada 6 meses.

En el caso de la producción de furosemida todas las etapas se llevan a cabo en condiciones de iluminación con luz roja y protegidas de luz blanca.

5.2.1 Surtido de materiales

El surtido de furosemida, hidróxido de sodio y cloruro de sodio se realizará en un cuarto ISO clase 8, en el caso de la furosemida y el cloruro de sodio serán pesados y colocados en dos partes iguales en vasos de precipitados ámbar de 2 L despirogenizados.



5.2.2 Lavado de viales

Los viales no estériles se lavan con agua destilada aprobada por control de calidad, a temperatura de 50 a 70° C que pasan por un filtro de 3 micras. Esto con el fin de eliminar residuos y partículas.

Los viales limpios son colocados boca abajo en charolas con tapa de acero inoxidable, y son llevados al horno de despirogenización.

5.2.3 Esterilización:

Una vez en el horno los viales se someten a esterilización por calor seco a 250° C por 2 horas en un horno de esclusa que permite el ingreso de los viales sin esterilizar por una puerta y el retiro de los mismos una vez esterilizados por la puerta que da al área de llenado.

De igual forma en una autoclave que permita el ingreso de los materiales sin esterilizar por una puerta y el retiro de los mismos una vez esterilizados por la puerta que da al área de llenado, esterilizar los tapones de bromobutilo, las mangueras de llenado, y pinzas.

5.2.4 Mezclado

De forma paralela a las operaciones de lavado y esterilización de los viales, se fabrica la solución inyectable en un tanque de acero inoxidable de 200 litros de capacidad, se mezclarán las materias primas de la formulación: principio activo, agua para la fabricación de inyectables y excipientes.

El área de mezclado cuenta con una toma de agua para la fabricación de inyectables así como los requerimientos establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.



El agua para la fabricación de inyectables será recolectada 18 horas antes de su uso, y será analizada y aprobada por el laboratorio de control de calidad. Una vez recolectada el agua tendrá una caducidad de 24 horas para poder ser utilizada.

El tanque en su interior contara con un volumen de agua para la fabricación de inyectables de 170 litros. Y se tendrán en el área dos bidones con 20 litros de agua para la fabricación de inyectables cada uno, que servirá para enjuagar los recipientes que contienen a la materia prima.

El personal debe ingresar al área con uniforme antiestático completo que incluye escafandra, overol y zapatones.

El personal comenzará el proceso de mezclado vaciando de forma lenta el cloruro de sodio al tanque que tendrá una velocidad de mezclado de 50 rpm. Una vez terminado de vaciar el cloruro de sodio enjuagará los contenedores con 1 litro de agua para la fabricación de inyectables, y vaciar en el tanque. Repetir esta operación una vez más.

Agitar por 10 minutos a 50 rpm.

Agregar lentamente el hidróxido de sodio 0.1 N.

Agitar durante 5 minutos a 50 rpm.

Tomar una muestra de 15 mL y medir el pH de esta solución, debe estar en un rango de 8.0 a 9.3.

En caso de ser necesario ajustar el pH con hidróxido de sodio 0.1 N o ácido clorhídrico 0.1 N.



Agitar por 5 minutos más a 50 rpm, si se realiza algún ajuste al pH.

Añadir la furosemida lentamente. Una vez terminado de añadirla enjuagar los contenedores con un litro de agua grado inyectable. Realizar un enjuague más.

Dejar agitar por 15 minutos a 50 rpm. Tomar una muestra de 15 ml para medir el pH.

El pH deberá estar entre 8.0 y 9.3.

De ser necesario ajustar el pH con hidróxido de sodio 0.1 N o ácido clorhídrico 0.1N.

Agitar por 5 minutos a 50 rpm y tomar una muestra para medir el pH.

Ajustar el volumen final a 200 litros con agua para la fabricación de inyectables.

Tomando en cuenta la cantidad de agua requerida en los enjuagues y la cantidad de hidróxido de sodio vertida.

Una vez ajustado el pH y el volumen proceder a filtrar.

5.2.5 Filtración.

El proceso será realizado bajo el área ISO clase 5 del área de mezclado y será filtrado hacia el área de llenado, donde será recolectada en un tanque de llenado de 250 litros. Se filtra a través de una membrana de 0.22 micras. Esta membrana tiene una presión de punto de burbuja de 50 psi.

Antes de la filtración se realizará la prueba del punto de burbuja para asegurar que la membrana se encuentra íntegra. Se presuriza el sistema de filtración hasta aproximadamente 40 psi y luego lentamente se incrementa la presión hasta 50 psi



observándose una rápida y continua corriente de burbujas cuando alcanza la presión indicada, se debe mantener no menos de 10 segundos y no debe observarse pérdida de presión lo que garantiza que no haya orificios. Esta prueba se hará al inicio y al final de la filtración para asegurar que la membrana se mantiene en las mismas condiciones durante todo el proceso.

5.2.6 Llenado y engargolado

Se realiza en un área ISO clase 5 rodeada de un entorno ISO clase 6 de acuerdo a la NOM-059.

Se retiran cuidadosamente los viales del horno y se colocan en la zona de llenado.

Con los viales despirogenizados y la solución estéril, se procede a llenar en una máquina Dara de doble bomba de llenado en cuatro fases:

1. Llenado de los viales con la solución.
2. Inyección de nitrógeno a los viales.
3. Colocación de tapón de bromobutilo.
4. Engargolado

El operario ingresa con uniforme antiestático estéril. El operario debe cumplir pautas de comportamiento que minimicen el riesgo de contaminación dadas por las buenas prácticas de manufactura (BPM). El llenado se lleva a cabo en área ISO clase 5. La temperatura se mantiene en $22.5^{\circ} \text{C} \pm 2.5^{\circ} \text{C}$ y la humedad relativa en $45 \pm 5\%$. El aire que ingresa pasa por filtros absolutos con filtro terminal tipo HEPA de 99.97% de eficiencia con retención de partículas de hasta 0.3 micras de diámetro. La renovación del aire del área no es menos de 20 cambios por hora con presión positiva mayor de 0.05 pulgadas de agua.



Antes de comenzar a llenar los viales es preciso ajustar el volumen de llenado a 2.1 ml \pm 0.1 ml.

Una vez iniciado el proceso de llenado se toma el volumen de los viales cada 15 minutos.

Se retira el vial ya engargolado, al área de salida de producto donde es contabilizado y examinado que no tenga problemas de engargolado.

5.2.6 Inspección de partículas extrañas:

Una vez terminado de contabilizar y checar que no hay problemas con el engargolado, personal capacitado revisa el total de los viales separando aquellos que presenten partículas extrañas insolubles, móviles diferentes a burbujas de gas involuntariamente presentes. Esta inspección se realiza en una pantalla que consta de paneles de contraste iluminados: un panel negro mate (sin brillo), otro panel blanco mate y una lámpara fija con lupa.

El personal del área de revisión pasa anualmente por un examen de aptitud visual. Se pueden encontrar defectos como residuos de vidrio, puntos negros, pelusas, volumen bajo, falla de cierre, entre otros.

5.2.7 Etiquetado y empaque:

Los viales que pasan la inspección visual son etiquetados en una maquina y acondicionadas en sus empaques secundarios y son llevados al almacén, en cajas de cartón que contienen 5 Ven calidad de cuarentena hasta su liberación y futura distribución.



Tabla 4. Variables a controlar durante la etapa de fabricación.

ETAPA DE FABRICACION	VARIABLES A CONTROLAR
Surtido de materia prima	<ul style="list-style-type: none">• Peso de las materias primas surtidas
Lavado	
Esterilización y despirogenizacion	<ul style="list-style-type: none">• Ciclo de esterilización• Ciclo de despirogenizacion• Temperatura• Controles
Mezclado	<ul style="list-style-type: none">• Humedad relativa• Temperatura• Flujo de aire• Velocidad de agitación
Llenado	<ul style="list-style-type: none">• Humedad relativa• Temperatura• Flujo de aire• Volumen de llenado
Inspección de partículas visibles	<ul style="list-style-type: none">• Luz• Vista del operador

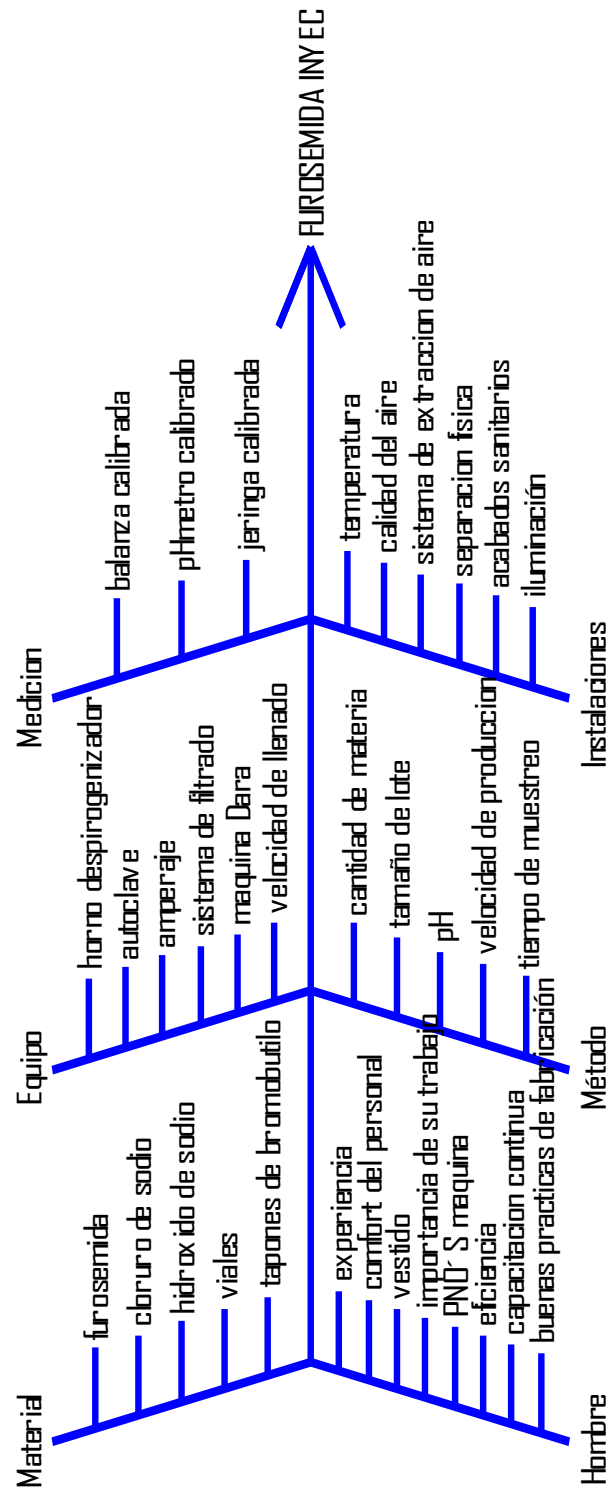


Imagen No. 7. Diagrama causa efecto de la producción de furosemida inyectable.



6. Estabilidad

Se utilizan estudios de estabilidad para evaluar los posibles cambios en la calidad del principio activo y forma de dosificación bajo la influencia de diferentes condiciones de temperatura y humedad. Estudios acelerados, además de los estudios a largo plazo deben llevarse a cabo para evaluar la estabilidad química y el rendimiento físico de formas de dosificación a través de un periodo de tiempo extendido.

6.1 Envase primario

Los envases primarios para soluciones inyectables son envases de vidrio o de plástico; incoloros, o de color ámbar; transparentes para permitir la inspección visual de su contenido. El tipo de vidrio para estas preparaciones depende de cada principio activo, aunque en términos generales deben cumplir con lo siguiente:

No deben modificar la naturaleza física o química de las preparaciones en cualquier forma que altere su potencia, calidad o pureza especificadas en las pruebas respetivas, bajo las condiciones habituales de manejo, transporte, almacenamiento, venta y uso.

Se utilizan ampollitas o frascos ampulla (viales), en función del volumen, del estado físico y de su modo de empleo. Las primeras se cierran por fusión y son para dosis y empleo único. Los viales se cierran herméticamente, usando tapones adecuados, generalmente engargolados, que evitan la pérdida del producto, aseguran su estabilidad e impiden la penetración de agentes de contaminación, a la vez que permiten la extracción de las soluciones ó suspensiones preparadas contenidas en el envase, por medio de agujas que penetran a través de ellos.



Los tapones deben tener resistencia y elasticidad adaptables a la penetración de la aguja, sin pérdida alguna de fragmentos y su retracción debe ser adecuada para obturar el orificio que produjo la aguja, en cuanto esta se retira, especialmente en los sistemas de dosis múltiple, donde se permite la extracción del contenido sin remover o destruir el tapón. Se valida la integridad del cierre del envase de dosis múltiple, que impide la contaminación microbiana y la pérdida de contenido, bajo las condiciones de uso múltiple.

Acorde a lo descrito anteriormente se utilizaran viales de vidrio de borosilicato (Vidrio tipo I), que es el más ampliamente utilizado dentro de la industria farmacéutica. Por su buena estabilidad química puede ser garantizada la calidad y seguridad de los principios activos. Además de su resistencia al choque térmico permite un rendimiento superior al poder adaptarse a la esterilización rápida y de alto volumen.

Tapón de bromobutilo: cumple con la norma ISO 8362-2 Partes elastoméricas para viales inyectables.

6.2 Condiciones de estabilidad

De acuerdo a la NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos

Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos tres lotes del medicamento, fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa y aplicando el método de fabricación que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción para comercialización.



Dos de los tres lotes deben ser al menos lotes pilotos; el tercero puede ser de menor tamaño. Cuando sea posible los lotes del medicamento deben ser producidos utilizando diferentes lotes del ingrediente activo.

Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre al propuesto para su almacenamiento y distribución. El protocolo del estudio debe incluir los parámetros y especificaciones de estabilidad que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento. Las pruebas deben cubrir en su caso, parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad validados.

Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del medicamento.

Tabla 5. Condiciones de estudio de estabilidad

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad acelerada	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \pm 5\% \text{ HR}$	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a condición intermedia**	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \pm 5\% \text{ HR}$	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo*	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \pm 5\% \text{ HR}$ o $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \pm 5\% \text{ HR}$	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

*Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ HR}$ o a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$

**Si $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ HR}$ es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

Se consideran cambios significativos durante la estabilidad acelerada a:



- 5 por ciento de variación de la potencia inicial.
- Cualquier producto de degradación que exceda su límite de especificación
- Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas.

Se considera guardar para cada periodo de estabilidad el uso de 50 piezas en por cada periodo de estabilidad, en este caso para los diferentes periodos de estabilidad quedaran de la siguiente manera.

Tabla 6. Cantidad de muestras para el estudio de estabilidad.

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Frecuencia de analisis	Total de viales
Estabilidad acelerada	40°C +/- 2 °C/75 % +/-5 % de HR	0, 3 y 6 meses	150
Estabilidad a largo plazo	30°C +/- 2 °C/65 % +/-5 % de HR	0, 3, 6, 9 y 12 meses	250



7. Conclusiones

El elaborar una propuesta para el Desarrollo de un inyectable con furosemida que cumpla con la normatividad nacional vigente, resulta de gran importancia en la actualidad, porque a diferencia del pasado está tomando gran importancia la calidad en base a diseño, lo que permite demostrar que las metodologías descritas son capaces de dar resultados confiables y reproducibles.

La investigación documental para realizar una propuesta para el desarrollo de un inyectable con furosemida, nos lleva desde un inicio a tener en cuenta ciertos puntos que se tienen que cumplir, como lo es la preformulación en la cual se describen sus propiedades fisicoquímicas y biológicas del principio activo sólo o cuando se combina con excipientes u otros principios activos.

Con base a lo investigado la propuesta de la formulación es la siguiente:

Furosemida: Como principio activo

Cloruro de sodio: Que es una sal que da isotonicidad a la solución:

Hidróxido de sodio: Que ayuda a mantener un pH mayor de 7

Agua para la fabricación de inyectables: Como diluyente.

El método de fabricación propuesto es mediante proceso aséptico y la calidad del medicamento obtenido, así como la materia prima utilizada será analizada conforme a lo descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Los estudios de estabilidad serian de acuerdo a lo descrito en la NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de Fármacos y medicamentos.



Se espera obtener un producto de calidad, que cumpla con las características físicas, químicas y fisicoquímicas, que establece la normatividad nacional vigente.



8. Bibliografía

1. De Miguel, Mercedes. (2012). Guia de Desarrollos Preclinicos. 24 de Abril de 2015, de Genoma España Sitio web: http://www.uspceu.com/_docs/investigacion/documentacion-descargas/documentos-interes/criterios-evaluacion-directrices/8_3_D_6_OTRI%20GU%C3%8DA%20DE%20DESARROLLOS%20PRECL%C3%8DNICOS.pdf
2. Desarrollo de fármacos(s.f.). Consultado el 20 de abril del 2015 de http://www.amgen.es/doc3.php?op=profesionales_medicos2&ap=biotecnologia&sub=bio6
3. ICH Q8 Pasos básicos para el desarrollo farmacéutico. Página consultada el 23 de mayo del 2015 <https://prezi.com/rcmxjy7hqoic/la-ich-q8-pasos-basicos-para-el-desarrollo-farmacaceutico/>
4. Mireia Oliva I Herrera “Preformulación de un medicamento”. Pagina consultada el 18 de Marzo del 2015
5. Preformulación de Medicamentos <http://ocw.ub.edu/farmacia/tecnologia-farmacautica-i/fitxers/temes/T.04-Preformulacio%20de%20medicaments.pdf>
6. ¿Qué es un medicamento genérico? (s.f.). Consultado el 19 de Marzo del 2015 de <http://farmagenericos.com.mx/ique-es-un-medicamento-generico.html>
7. Katzung B. “Farmacología Básica y Clínica”. 7 Ed. Editorial el Manual Moderno México; 1999. P. 287-307
8. Merck & Co., Inc. ,The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, Ralway, N.J., 13th. ed., 2001
9. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 11 Ed. México. 2014.
10. Farmacopea de Estados Unidos de América. 32 Ed. US 2009.
11. Lieberman, H; Hachman, L. “The theory and Practice of the industrial Pharmacy”. 3 Ed. USA. 1976, Editorial Lea & Febiger 1987. P. 639-675



12. Clarke E. "Isolation and identification of drugs". The pharmaceutical press. 3 Ed. Inglaterra; 1974
13. Babu Jagadeesh N., "Conformational and Synthon Polymorphism in Furosemide (Lasix)" Crystal Growth & Design, Vol. 10, No. 4, 2010
14. Caroline Ashley and Aileen Currie "The Renal Drug Handbook". 3 Ed. Editorial Radcliffe Publishing. Oxford. New York. 2009
15. Roy Saikat "Polymorph Discrimination Using Low Wavenumber Raman Spectroscopy" Org. Process Res. Dev. 2013. No. 17, p. 976 – 980
16. Guía de Normas de Correcta fabricación de Medicamentos de uso Humano y veterinario. Pagina electrónica consultada el 13 de mayo del 2014
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf
17. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos
18. NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos
19. Aguilar Victor. "Identificación y valoración de furosemida en tabletas y solución inyectable de LASIX". Página electrónica consultada el 20 de abril del 2014
http://analizamesta.weebly.com/uploads/9/7/1/7/9717620/furosemida_por_victor_aguilar.pdf
20. FUROSEMIDA GESFUR 20 mg/2 ml solución inyectable EFG. Pagina electrónica consultada el 25 de enero del 2014
http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/68257/P_68257.pdf
21. Osorio Colindres Claudia Beatriz: Tesis "Validacion de la prueba de endotoxina bacteriana (lal) por el método gel – clot utilizando el producto furosemida (20 mg) inyectable" Universidad de EL Salvador. 2011.
22. Gupta, Pramod K: "Injectable Drug Development" Editorial: Interpharma Press. USA.1999
23. Flórez Jesús: "Farmacología humana" 5ª Edición. Editorial Masson Barcelona. 2008



24. FUROSEMIDA LAVOISIER 20 mg/2 ml, Solución inyectable (IM-IV). Página electrónica consultada el 20 de noviembre del 2013
http://www.lavoisier.com/fic_bdd/pdf_es_fichier/12133488250_Furosemida.pdf
25. Lasix Solución Inyectable Sanofi, Página electrónica consultada el 12 de Febrero del 2014
http://www.farmaciazamora.com.mx/plm/productos/lasix_solucion_inyectable.htm
26. Hoja de seguridad Furosemida Acofarma. Pagina electrónica consultada el 20 de Noviembre del 2013
<http://www.acofarma.com/admin/uploads/descarga/1622-ecd2f2f0d56f8ec2009bb8f75401c64f8b8b4133/main/files/Furosemida.pdf>



9. Anexos

9.1 Anexo 1. Fármaco de referencia

Laxis solución inyectable es fabricada en México por SANOFI.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

FUROSEMIDA	20,00 mg
Cloruro de sodio	14,80 mg
Hidróxido de sodio	c.s. pH 8,5-9,5
Agua para inyectables	c.s.p. 2,00 ml

PRESENTACIÓN: Caja con 5 ampolletas de 20 mg en 2 ml.

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO: Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. No se use en el embarazo ni en la lactancia. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante.

SANOFI-AVENTIS DE MÉXICO, S. A. de C. V.

Reg. Núm. 62267, SSA IV

9.1 Anexo 2. Hoja de Seguridad

ACOFARMA

Conforme al Reglamento (CE) N° 1907/2006 (REACH)

1.- Identificación de la sustancia o del preparado y de la sociedad o empresa *Identificación de la sustancia o del preparado*

Denominación: Furosemida Ph. Eur.

Identificación de la sociedad o empresa: Acofarma Distribución S.A.
Llobregat, 20
08223-Terrassa. España.
Tel: 93 736 00 88 / Fax: 93 785 93 62

Teléfono de urgencias: Instituto Nacional de Toxicología. Madrid. Tel: 91 562 04 20

2.- Identificación de los peligros

Clasificación de la sustancia o mezcla

De acuerdo al Reglamento (EC) No1272/2008
Toxicidad para la reproducción (Categoría 1B)
De acuerdo con la Directiva Europea 67/548/CEE, y sus enmiendas.
Riesgo durante el embarazo de efectos adversos para el feto.

Elementos de la etiqueta



Pictograma

Palabra de advertencia Peligro

Indicación(es) de peligro

H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar al feto. Declaración(es) de prudencia

P201 Pedir instrucciones especiales antes del uso.

P308 + P313 EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: Consultar a un médico.

Símbolo(s) de peligrosidad

T Tóxico

Frase(s) - R

R61 Riesgo durante el embarazo de efectos adversos para el feto.

Frase(s) - S

S53 Evítese la exposición - recábense instrucciones especiales antes del uso.

S22 No respirar el polvo.

S36/37/39 Úsense indumentaria y guantes adecuados y protección para los ojos/la cara.



S45 En caso de accidente o malestar, acúdase inmediatamente al médico (si es posible, muéstresele la etiqueta).

Reservado exclusivamente a usuarios profesionales. **Otros Peligros** - ninguno(a)

3.- Composición/información sobre los componentes

CAS-Nº.: 54-31-9 EINECS-Nº.: 200-203-6

PM: 330,74

Fórmula molecular: $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$

4.- Primeros auxilios

En caso de contacto con la piel: lavar con abundantes cantidades de agua durante, por lo menos, 15 minutos, y quitar al mismo tiempo la ropa y calzado contaminados. Llamar al médico.

En caso de contacto con los ojos: lavar con abundantes cantidades de agua durante, por lo menos, 15 minutos. Mantener abiertos los párpados. Llamar al médico.

En caso de inhalación, sacar al sujeto al aire libre. Si no respira, administrar respiración artificial. Si respira con dificultad, administrar oxígeno.

Tras ingestión: enjuagar la boca con agua si la persona está consciente. Llamar al médico inmediatamente.

5.- Medidas de lucha contra incendios

Medios de extinción adecuados:

Agua pulverizada, dióxido de Carbono (CO₂), polvo químico seco y espuma apropiada.

Procedimientos especiales para la lucha contra incendios:

Usar aparato de respiración autónomo y ropa protectora para evitar el contacto con la piel y los ojos. *Riesgos especiales:*

Emite humos tóxicos en caso de incendio.

6.- Medidas a tomar en caso de vertido accidental

Evacuar la zona.

Usar aparato de respiración autónomo, botas y guantes fuertes de goma.

Usar indumentaria desechable y eliminar después de usarla.

Recoger en seco, poner en una bolsa y conservar para su posterior eliminación.

Evitar levantar polvo.

Ventilar el local y lavar el lugar donde se haya derramado el producto, una vez retirado por completo.

7.- Manipulación y almacenamiento

Consultar sección 8.

8.- Controles de exposición/protección personal



Puede ser nocivo por inhalación, ingestión y en contacto con la piel

Efectos crónicos:

Puede causar malformaciones congénitas en el feto.

Este producto es o contiene un componente que no es clasificable por su carcinogenicidad, basado en

Su clasificación IARC, ACGIH, NTP o EPA.

Órganos diana: riñones, sistema reproductor masculino, hígado, oídos.

12.- Informaciones ecológicas

Información no disponible.

13.- Consideraciones relativas a la eliminación

Producto:

Disolver o mezclar con un disolvente combustible adecuado e incinerar en instalaciones apropiadas. En la Unión Europea no están regulados, por el momento, los criterios homogéneos para la eliminación de residuos químicos. Aquellos productos químicos, que resultan como residuos del uso cotidiano de los mismos, tienen en general, el carácter de residuos especiales. Su eliminación en los países comunitarios se encuentra regulada por leyes y disposiciones locales.

Le rogamos contacte con aquella entidad adecuada en cada caso (Administración Pública, o bien Empresa especializada en la eliminación de residuos), para informarse sobre su caso particular.

Envases:

Su eliminación debe realizarse de acuerdo con las disposiciones oficiales. Para los embalajes contaminados deben adoptarse las mismas medidas que para el producto contaminante. Los embalajes no contaminados se tratarán como residuos domésticos o como material reciclable.

14.- Información relativa al transporte

Contactar con ACOFARMA, S.C.L. para información relativa al transporte.

15.- Información Reglamentaria

La hoja técnica de seguridad cumple con los requisitos de la Reglamento (CE) No. 1907/2006.