

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO



FACULTAD DE QUIMICA

FORMULACION DE UNA SOLUCION INYECTABLE  
DE UN FARMACO CON ACTIVIDAD ANTIEMETICA  
UTILIZADO EN QUIMIOTERAPIA

T E S I S  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A :  
JOSE CARLOS OLVERA SANCHEZ

MEXICO, D. F.

EXAMENES EXTERNOS  
FACULTAD DE QUIMICA

282146  
941282

2000



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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).

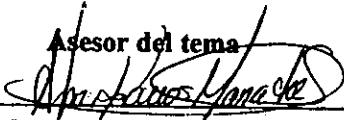
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

## Jurado Asignado

<b>Presidente</b>	<b>Prof.</b>	<b>José Manuel Cárdenas Gutiérrez</b>
<b>Vocal</b>	<b>Prof.</b>	<b>María del Socorro Alpizar Ramos</b>
<b>Secretario</b>	<b>Prof.</b>	<b>Juan Manuel Peguero Zambrano</b>
<b>1er. suplente</b>	<b>Prof.</b>	<b>José Luis Ortega Cervantes</b>
<b>2do. suplente</b>	<b>Prof.</b>	<b>Liliana Aguilar Contreras</b>

**Sitio donde se desarrolló el tema**  
**Grupo industrial Farmex**  
**Corporación Farmacéutica S.A. de C.V.**  
**Departamento de Asistencia Técnica**

Asesor del tema

  
M. en C. María del Socorro Alpizar Ramos

Supervisor técnico

  
M. en C. María Esther Hernández Jiménez

Sustentante

  
José Carlos Olvera Sánchez

## AGRADECIMIENTOS

UN ESPECIAL AGRADECIMIENTO A LA PROFESORA SOCORRO ALPIZAR QUE ME HA APOYADO Y DE QUIEN HE APRENDIDO MUCHAS COSAS QUE ME HAN SERVIDO EN MI VIDA PROFESIONAL Y PERSONAL.

AGRADEZCO A LABORATORIOS FARMEX POR HABERME PRESTADO SUS INSTALACIONES, ESPECIALMENTE A LA Q.F.B. ESTHER HERNANDEZ QUE ME ASESORO EN LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

## RECONOCIMIENTO

COMO JOVENES MUCHAS VECES NO APRECIAMOS QUIENES IMPULSA NUESTRO SER, SIEMPRE PRESUROSOS DE VIVIR LA VIDA INTENSAMENTE HACEMOS Y DESHACEMOS LO QUE SE ENCUENTRA EN NUESTRO CAMINO.

SOLO LOS AÑOS CON SU IMPLAGABLE ACECHO NOS HACE ENTRAR EN RAZON Y CUANDO SOMOS ADULTOS COMPRENDEMOS QUE EXISTE ALGO GRANDE QUE ES CAUSA DE NUESTRA EXISTENCIA QUE NOS DA LA FORTALEZA PARA SER LOS QUE SOMOS.

CON ESTO QUIERO AGRADECER A DIOS QUE ME DA FUERZAS PARA CONTINUAR ADELANTE Y REALIZAR Y CUMPLIR TODAS MIS METAS.

A MIS PADRES QUIENES TUVIERON LA BONDAD DE DARME SUS GENES. Y CON SU EJEMPLO HE LOGRADO SER UNA PERSONA QUE PUEDE VALERSE POR SI MISMA Y QUE PUEDE DESEMPEÑARSE PERFECTAMENTE EN LA SOCIEDAD.

# CONTENIDO

## CAPÍTULOS

<b>CAP. 1. Introducción.</b>	<b>2</b>
<b>CAP. 2. Generalidades.</b>	
2.1. Inyectables.	4
2.2. Monografía del principio activo.	14
2.3. Diseño de medicamentos.	19
2.3.2. Preformulación.	19
2.3.3. Formulación.	21
2.3.4. Optimización.	23
2.4. Estudios de estabilidad.	24
<b>CAP. 3. Diseño experimental.</b>	<b>25</b>
3.1. Preformulación.	25
3.2. Formulación.	29
3.3. Estabilidad.	31
<b>CAP. 4. Resultados.</b>	<b>35</b>
4.1. Resultados de preformulación.	35
4.2. Resultados de formulación.	41
4.3. Resultados de estabilidad.	42
<b>CAP. 5. Análisis de resultados.</b>	<b>46</b>
<b>CAP. 6. Conclusiones.</b>	<b>51</b>
<b>CAP. 7. Bibliografía.</b>	<b>52</b>
Anexos.	54

# Capítulo 1

## 1. Introducción.

Cuando se habla de desarrollo de formulaciones se debe tomar en cuenta que existe toda una secuencia (metodología) lógica, que compruebe que se cumple con los requisitos mínimos para la elaboración de una forma farmacéutica.

La metodología al realizar desarrollo farmacéutico cubre los siguientes requisitos básicos:

A) Preformulación

B) Formulación

C) Estabilidad

Cada una de las etapas son indispensables en el desarrollo de la forma farmacéutica elegida, a final de cuantas se refleja en la estabilidad, se maneje o no como un medicamento. Cabe mencionar que en cada etapa se realizan pruebas que comprueban la estabilidad.

El objetivo al realizar esta tesis es obtener una forma farmacéutica estable. Para lograr tal objetivo se seguirán las etapas de desarrollo en la medida que sea posible para comprobar que la forma farmacéutica parenteral (inyectable) es química, física y microbiológicamente estable. Factores como incompatibilidad física y química se consideran ampliamente.

Para la realización de cada una de las pruebas se requiere de información bibliográfica referente al tema y así reforzar parte del desarrollo.

Cuando se desarrolla una forma farmacéutica es necesario tener conocimientos básicos como: definiciones, pros y contras, producción y controles en proceso, materiales de empaque, forma de administración, equipo e instalaciones, etc. Todos estos aspectos se deben considerar para el desarrollo, tanto en pruebas como en lotes para estabilidad. En el capítulo 2 sección 2.1 se da una recopilación de información general acerca de parenterales (inyectables).

La información química, física y farmacológica del principio activo es indispensable y de gran importancia; basándose en esta información se tienen fundamentos para elegir la forma farmacéutica, excipientes, controles y precauciones al formular; tipo de empaque primario, condiciones de almacenaje, dosificación, etc. En el capítulo 2, sección 2.2 se da una breve descripción del principio activo.

Como se menciona en párrafos anteriores los estudios de preformulación, formulación y optimización son la base para realizar desarrollo farmacéutico. Los estudios de preformulación comprueban la reactividad del principio activo en diferentes ambientes como: ambientes ácidos, básicos, oxidación, luz, excipientes, etc.; o incompatibilidad de principio activo - excipientes que se elijan para formular. Con la información recabada se puede elegir el ambiente más adecuado, forma de adicionar los materiales, condiciones de almacenaje, etc.

Una vez que se comprueba que no existen interacciones entre los componentes de la formulación se pueden elegir las proporciones de cada uno, manteniendo las condiciones y estabilidad más aceptables en la formulación. Una vez que se establece una formulación base se puede optimizar de acuerdo a las observaciones y resultados en las diferentes pruebas. En el capítulo 2, sección 2.3, se da una recopilación de información acerca de los estudios de preformulación, formulación y optimización.

Es necesario comprobar que una formulación es estable con el tiempo y en diferentes climas, se debe someter la forma farmacéutica a condiciones drásticas de temperatura y humedad simulando ambientes climáticos en los cuales podría encontrarse un medicamento para su venta. Al someter a tales condiciones el medicamento no debe presentar cambios que pudieran poner en riesgo la estabilidad del producto y por consecuencia la salud de una persona. En el capítulo 2, sección 2.4, se resume la información necesaria para realizar estudios de estabilidad.

Para obtener una formulación de un inyectable se requiere proponer una o varios experimentos probando diferentes proporciones de cada uno de los componentes, de tal forma que se encuentren las proporciones que permitan mantener las características que se buscan en la forma farmacéutica. Por lo tanto el capítulo 3 indica cómo y qué hacer para llevar a cabo las pruebas experimentales de un inyectable.

La recopilación y ordenamiento de los datos obtenidos de los experimentos en las diferentes etapas del desarrollo son la continuación para poder dar seguimiento al proceso en la formulación, comparando los datos de las diferentes pruebas que después son analizados e interpretados correctamente. En el capítulo 4 se ordenan en tablas todos los resultados y observaciones de cada una de las pruebas y ensayos realizados.

La interpretación de los datos obtenidos, el significado de cada uno de ellos y en conjunto es importante, además, se comparan los resultados con respecto a los parámetros o referencias de las diferentes pruebas. En el capítulo 5 se analizan todos los resultados y observaciones del desarrollo.

Una vez que se analizan los resultados es necesario hacer una recopilación general y concluir acerca de los logros comparando contra los objetivos y la hipótesis planteados en un inicio, por lo que en el capítulo 6 se dan las conclusiones de los experimentos.

Por último en el capítulo 7 se enumera la bibliografía consultada para la realización de este trabajo.



# Capítulo 2.

## 2. Generalidades.

### 2.1. Inyectables.

#### 2.1.1. Soluciones. <sup>(1)</sup>

Son preparados líquidos, transparentes y homogéneos, obtenidos por disolución del o los principios activos y excipientes en agua y que se utilizan para el uso externo o interno en el organismo. En el caso de soluciones inyectable, oftálmicas y óticas deben ser soluciones estériles para su uso.

La forma de administración puede ser:

Tabla 2.1.A. Diferentes formas de administración

Forma de administrar	Vía de administración
Oral	Oral
Inyectable	Intramuscular, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, etc.
Ocular	Oftálmica
Uso externo (tópico)	Cutánea
Enema	Rectal
Otico	Otica
---	Nasal

#### 2.1.2. Inyectables.

##### 2.1.2.1. Definición de inyectable. <sup>(2)</sup>

Son soluciones estériles, emulsiones o suspensiones preparadas por disolución, emulsificación o suspensión de principios activos y aditivos en agua para inyectable o en un líquido disponible no acuoso o en mezcla de los dos, envasados en recipientes adecuados, destinado para administración parenteral. Un inyectable puede ser elaborado en dosis única o en dosis múltiple y los volúmenes pueden ser tan pequeños como 0.5 mL (administración de fármacos) o tan grande como sueros de dextrosa y electrolitos.

##### 2.1.2.2. Requisitos de un inyectable.

Las soluciones parenterales deben reunir ciertas características básicas:

- Esterilidad.
- Libre de pirógenos.
- Libre de materia particulada.
- En emulsiones no hay separación de fases.

##### 2.1.3. Rutas de administración. <sup>(3)</sup>

2.1.3.1. Ruta Intradérmica (I.D.). Se inyectan volúmenes de medicamento tan pequeños como 0.1 mL en la capa superficial de la piel, ejemplo de ello son las pruebas de diagnóstico y un número limitado de vacunas.

**2.1.3.2. Ruta Subcutánea (S.C.).** Se inyectan pequeños volúmenes en el tejido inferior de la piel. La respuesta a fármacos administrados por esta ruta es más rápida que por I.D.

**2.1.3.3. Ruta Intramuscular (I.M.).** La inyección es realizada en músculo esquelético (administración I.M.). Por vía I.M. se provee un medio de liberación prolongada en soluciones acuosas, oleosas o suspensión. Se prefiere la vía I.M. sobre la S.C. cuando se requiere una velocidad más rápida de absorción y sobre la I.V. cuando el fármaco no puede ser administrado directamente en el compartimento vascular. Por ejemplo, pueden ser administrados 2 mL en el brazo y volúmenes mayores como 5 mL pueden ser administrados en el músculo medio gluteal. Se deben tomar precauciones para evitar penetrar vasos sanguíneos (especialmente arterias) y evitar que algún agente tóxico dañe algún órgano o tejido, incluso es importante no dañar algún nervio. Si se adicionan volúmenes muy grandes puede provocar daño y necrosis de tejido, en caso de que haya pacientes con shock o problemas de corazón puede provocar un daño mucho mayor.

El músculo gluteal, tríceps y pectorales son algunos de los sitios donde se puede aplicar una inyección I.M.

**2.1.3.4. Ruta Intravenosa (I.V.).** Volúmenes grandes o pequeños pueden ser administrados en venas o arterias en forma directa o por infusión. Esto garantiza la liberación y distribución del fármaco cuando se presentan cuadros de shock, hipotensión, etc., que requieren un efecto rápido o restauración rápida del balance de fluidos y electrolitos. Se desea un efecto farmacológico inmediato en emergencias, arritmias, complicación de infecciones, proveer nutrición continua cuando es imposible alimentar pacientes por vía oral o incluso evitar complicaciones que se presentan por otras rutas. Las complicaciones que pueden ocurrir cuando se administra vía I.V. son trombosis, infecciones, incluso es inevitable el efecto de un fármaco cuando éste ya ha sido administrado. Soluciones de fármacos irritantes pueden ser administradas por esta ruta porque se integran rápidamente en la circulación sistémica. Esta forma de administrar tiene menos límites para volúmenes y la localización de las venas la hace una ruta más accesible.

**2.1.3.5. Ruta Intraarterial (I.A.).** Es una forma de administración no muy frecuente en uso debido a su alto riesgo al administrar fármacos y a la necesidad de ser realizada por gente especializada. La administración de fármacos en una arteria termina en una arteria blanco y a su vez en un órgano. Una de las razones para usar la ruta intraarterial es introducir material radioactivo para propósitos de diagnóstico (ejemplo: arteriogramas).

**2.1.3.6. Fluidos de infusión intravenosa.** Se administran principalmente vía I.V., son soluciones o emulsiones con agua en la fase continua, libres de pirógenos e isotónicos con la sangre, se administran en grandes volúmenes y no contienen conservadores. Se administran nutrientes básicos como sueros de dextrosa, inyección de ringer restaurando electrolitos ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ), sueros de cloruro de sodio ( $\text{NaCl}$ ).

#### **2.1.4. Parenterales. <sup>(4)</sup>**

Son preparaciones estériles para administración por inyección, infusión o implantación en el cuerpo. Hay 5 formas principales: inyección, infusión intravenosa, soluciones concentradas para inyección, polvos para inyección e implantes, se caracterizan por la penetración de una aguja hueca provocando ruptura y penetración a través de la piel.

### **2.1.4.1. Ventajas de la Administración Parenteral.**

1. Obtener una respuesta fisiológica inmediata.
2. Dosificar fármacos que no son efectivos por otras rutas o son destruidos por secreciones gástricas (insulina, hormonas y antibióticos, etc.).
3. Administrar fármacos a pacientes inconscientes, con náuseas o que no cooperan.
4. La administración parenteral puede lograr efectos locales para fármacos cuando se desea, por ejemplo en odontología y anestesiología.
5. Cuando se busca prolongar la acción de fármacos como los esteroides y las penicilinas (por vía intramuscular).
6. La terapia parenteral provee los medios de corregir serios disturbios de balance de electrolitos y fluidos biológicos.
7. Cuando los alimentos no pueden ser administrados por vía oral por bastante tiempo.
8. Asegurar liberación adecuada de concentraciones de fármaco a tejidos enfermo.
9. Ejercer control directo sobre parámetros farmacológicos.
10. Control de una dosificación más precisa.
11. Mejor estudio de efectos terapéuticos y efectos secundarios.

### **2.1.4.2. Desventajas de administración parenteral.**

1. La administración se debe realizar por personal capacitado.
2. Requiere estricto apego a procedimientos asépticos y el dolor que ocasiona la penetración de la piel es inevitable.
3. Una vez que se ha administrado el fármaco es más difícil revertir el efecto fisiológico.
4. Los requisitos de fabricación y elaboración hace que las formas de dosificación parenteral sean caras.
5. Cuando los principios activos se hidrolizan fácilmente es difícil usar esta forma de administración.
6. Trazas de contaminantes en materia prima pueden provocar efectos tóxicos agudos o crónicos en el paciente.
7. Debe haber estándares en producción mucho más estrictos que en otras formas farmacéuticas.
8. Evitar contaminación en proceso por parte de los tanques, pipas de acero inoxidable, etc.
9. Evitar partículas de materia del ambiente y del equipo de operación.
10. Evitar contaminación por parte del personal en el proceso.

### **2.1.5. Vehículo.**

#### **Tipos de agua usados para inyectables.**

Es el disolvente más ampliamente usado para la preparación de formas de dosificación parenteral, en la F.E.U.M. se describen 4 tipos: agua para fabricar inyectables, agua inyectable, agua bacteriostática inyectable, agua para irrigación. Cada tipo de agua debe cumplir con ciertos requisitos establecidos. Para mayor información consultar la F.E.U.M. 6ª edición. <sup>(5)</sup>

A continuación se presentan los requisitos de agua para fabricar inyectables:

Tabla 2.1.B. Requisitos de agua para fabricar inyectables.

Especificación		Especificación		Especificación	
Color	Incolora	pH a 25 °C	5 - 7	Carga microbiológica	< 50 U.F.C. /100 mL
Olor	Inodora	Cloruros	No	Endotoxina	< 25 U. Endotoxina / mL
Sabor	Insipida	Nitratos	<0.02 ppm	Apirogenicidad	Si
Aspecto	Transp.	Sulfatos	No	Esterilidad	Si
Turbidez	No	Amoniaco	0.3 ppm	Contenido de bacteriostáticos	No
Conductividad	1.26 $\mu$ siemen	Metales pesados	No	Tipo de recipiente	Acero inoxidable o vidrio tipo I
Mat. Part.	—	Cobre	—	Tiempo limite de uso	Función del sistema de distribución
		CO <sub>2</sub>	No	Método de obtención	A partir de agua purificada o por ósmosis inversa
		Calcio	No		
		Sólidos totales	0.001 %		
		Sust. ox.	No		

### 2.1.6. Facilidad de administración. <sup>(6)</sup>

Las soluciones parenterales en su diseño deben ser isotónicas con los fluidos del cuerpo. Se debe considerar que una solución iso-osmótica con los fluidos del cuerpo pueden no ser isotónicas con respecto a los heritrocitos en la sangre, por lo que para productos nuevos es necesario hacer estudios de hemólisis in-vitro; incluso los excipientes presentes en soluciones parenterales pueden contribuir con características hemolíticas de una solución. Cuando una solución es hipotónica se puede añadir cloruro de sodio (NaCl) o dextrosa para incrementar la presión osmótica de la solución.

Una solución que es irritante por vía intramuscular puede disminuir la irritación cuando se administra por vía intravenosa lentamente.

### 2.1.7. Esterilidad. <sup>(6)</sup>

Las formas de administración parenteral, soluciones oftálmicas y cualquier otro medicamento al momento de ser administradas deben ser estériles, libres de pirógenos. La ausencia de microorganismos se asegura inicialmente al someter los productos a un proceso de esterilización validado, envasado del producto en forma tal que asegure la esterilidad y sobre todo seguir las técnicas de manipulación para asegurar la exclusión de cualquier tipo de contaminación.

### 2.1.8. Libre de materia particulada. <sup>(6)</sup>

Las partículas de materia pueden provenir de varias fuentes:

1. La solución misma y los componentes químicos que contiene.
2. Proceso de manufactura y sus variables como ambiente, equipo y personal.
3. Componentes de empaque que contienen la solución.
4. Aparatos y contenedores usados en la dosificación del producto.
5. Manipulación involucrada en la preparación del producto para administración o el ambiente en el cual es preparado.

6. Durante la fabricación y acondicionado de la solución, el ambiente, personal y equipo de llenado pueden contribuir con las partículas de materia.

La vista humana solo puede detectar partículas en el rango de 50 micras o mayores por lo que en una inspección visual se debe considerar como una limitante, incluso se pueden llegar a ver partículas que reflejan la luz de 25 micras, tales como vidrio. Para partículas menores se requiere de técnicas instrumentales especiales. El método de membrana o microscópico consiste en pasar la solución por un filtro - membrana, seguido por examen microscópico de las partículas retenidas. Se pueden usar otras técnicas como bloqueo de luz, resistencia eléctrica, esparcimiento de luz, etc.

### **2.1.9. Libre de pirógenos.**

Los pirógenos son productos metabólicos del crecimiento microbiano y se pueden presentar en donde exista el medio suficiente para que crezcan los microorganismos. No solamente es importante considerar el agua como un medio donde se generan pirógenos, sino también la forma como se colecta y el tiempo de almacenaje. Una forma de mantener el agua disponible para uso es mantenerla en condiciones extremas, tales como 5 °C y 80 °C por un período no mayor de 24 horas, después del cual debe desecharse. Las temperaturas previenen el crecimiento microbiano y por consecuencia formación de pirógenos. En grandes instalaciones en donde el agua para inyectable se recibe en tanques de acero inoxidable se mantiene a una temperatura de 80 °C y sólo volúmenes pequeños pueden ser almacenados a 5 °C.

### **2.1.9.2. Definición de pirógeno. <sup>(7)</sup>**

Los pirógenos son de origen bacteriano por lo que a mayor cantidad de bacterias mayor será la cantidad que se forme de éstos.

Anteriormente el término pirógeno se refería a sustancias que provocan fiebre en el organismo, incluso el término proviene del griego "piros" y "genos" que significa generador de fiebre; posteriormente el término fue usado para designar a cualquier agente productor de fiebre.

Los pirógenos son productos metabólicos de microorganismos vivos o componentes de microorganismos muertos que causan una respuesta pirética específica al ser inyectados. Químicamente se consideran lipopolisacáridos solubles en agua, pero, insolubles en compuestos orgánicos. Pueden ser sólidos macromoleculares filtrables con pesos moleculares que van de 15,000 daltons hasta 4 millones de daltons. Por su solubilidad en agua no es posible eliminarlos por esterilización en el autoclave (calor húmedo bajo presión) ni esterilización por filtración, debido a que estos métodos únicamente eliminan microorganismos vivos, por lo que deben ser empleadas otras técnicas para lograrlo. Los pirógenos producidos por microorganismos gram (-) son los más potentes. Los pirógenos aislados son muy estables por periodos largos de tiempo.

Los conejos se encuentran entre los animales más sensibles a los pirógenos, por esta razón se han usados como animales de prueba para la detección de pirógenos mediante administración intravenosa, pero, debido a los requerimientos para realizar esta prueba actualmente se está usando otra prueba que es muy sencilla y más barata, como se verá posteriormente.

En el hombre la reacción pirogénica se manifiesta por fiebre y escalofríos. Después de la inyección hay un periodo latente de 45 a 90 minutos, seguido de un rápido aumento en la temperatura del cuerpo, escalofrío, dolor de cabeza e indisposición, episodios que se presentan en la mayoría de los casos. Los escalofríos duran de 10 a 20 minutos y llegan su máximo en la segunda o tercera hora. Si a lo mencionado se le añade que la persona se encuentra convaleciente, afectadas sus constantes fisiológicas, es de esperarse que sufra un daño mayor o entre en estado de shock e incluso muera.

### 2.1.9.3. Fuente de pirógenos. <sup>(7)</sup>

Cuando se detecta la presencia de pirógenos se puede deber a cuatro principales causas:

1. Provenir del agua usada como disolvente.
2. Los contenedores donde la solución ha estado en contacto durante su preparación.
3. Acondicionamiento, almacenamiento, administración.
4. Los compuestos químicos usados en su preparación.

Aunque el agua es un medio pobre para el crecimiento de microorganismos, es la forma más común de contaminación y se puede deber a los microorganismos del aire y del polvo.

Los pirógenos se pueden separar del agua por destilación debido a que no son volátiles. El agua destilada libre de pirógenos se colecta en contenedores estériles libres de pirógenos. En los contenedores de metal o vidrio se puede eliminar los pirógenos del agua por calor seco.

### 2.1.9.4. Eliminación de pirógenos. <sup>(8)</sup>

Los pirógenos se pueden destruir someténdolos a altas temperaturas provocando su oxidación. Cuando hay contaminación del agua se puede someter a temperaturas de 250 °C por 30 - 45 minutos ó 170 - 180 °C por 3 - 4 horas para provocar la oxidación de los pirógenos (el proceso antes mencionado es sólo para agua contaminada y no para soluciones).

Los pirógenos en solución se pueden eliminar al ser sometidos a peróxidos (oxidación), ácidos y álcalis, teniendo la desventaja de que los reactivos pueden interactuar con componentes de la formulación, tal como principio(s) activo(s) y otros excipientes en solución.

Por el alto peso molecular de los pirógenos con respecto al principio activo en solución, una variedad de filtros especiales pueden ofrecer la forma de remover selectivamente pirógenos de la solución.

### 2.1.9.5. Pruebas de pirógenos.

Se realizan la prueba de pirógenos a conejos como se indica en la USP XXII <sup>(9)</sup> (United States Pharmacopoeia), el registro se basa en el aumento de la temperatura en conejos como respuesta a la presencia de agentes pirogénicos, principalmente endotoxinas. Al realizar la prueba se debe tomar en cuenta que algunos fármacos actúan como agentes pirogénicos y pueden enmascaran el efecto de los pirógenos.

### 2.1.9.6. Lizado del amebocito de Limulus (LAL). <sup>(10)</sup>

Los amebocitos o células de la sangre circulante del cangrejo herradura (*Limulus polyphemus*) contienen una proteína que coagula en la presencia de endotoxina bacteriana (pirógenos). Preparado como un polvo liofilizado, el lizado del amebocito ha demostrado ser un reactivo sensible para la detección de pirógenos en solución parenteral. Cuando entra en contacto el lizado en solución con pirógenos provoca la formación de una especie de gelatina consistente que se puede visualizar en un periodo de 30 minutos.

Por ser una forma muy sencilla, barata y práctica para detectar la presencia de pirógenos, puede ser una prueba complementaria para una mayor certeza. Las ventajas de usar esta prueba son:

- Simplicidad.
- Sensibilidad.
- Reproducibilidad.
- Bajo costo.

### 2.1.10. Estabilidad.

Un fármaco en solución es menos estable que en tabletas, cápsulas u otra forma farmacéutica. La formación de precipitados o cambio de color indica usualmente inestabilidad, pero no siempre las degradaciones del fármaco son notorias.

En caso de que la estabilidad del fármaco no se mantenga amplio tiempo se recurre a la liofilización para poder lograrlo. El término liofilizado significa "afinidad por el disolvente". Un ejemplo claro son las penicilinas.

### **2.1.11. Control ambiental y de producción.**

#### **2.1.11.1. Áreas asépticas.** <sup>(11)</sup>

El área de fabricación y llenado donde la solución se prepara, subdivide y se coloca en su contenedor es crítica, porque la solución está expuesta al ambiente del área y a los operadores.

El aire que se usa en las áreas asépticas se pasa por filtros de aire (HEPA) capaces de remover partículas de 0.2 micrómetros o mayores con una eficiencia del 99.97%. El aire se suministra bajo presión positiva, esto significa que el área crítica tiene una presión mayor que las áreas contiguas, expulsando el aire hacia el exterior en caso de que las puertas de área sean abiertas. Este tipo de acciones previene posible contaminación del área de llenado por arrastre de microorganismos en el aire.

El área aséptica de llenado se construye de materiales que se puedan limpiar y desinfectar fácilmente. Las paredes pueden ser de tabique cubiertas con resina epóxica. Las superficies de trabajo y pisos deben ser libres de grietas y hendiduras. Se usan lámparas ultravioleta (U.V.) para asegurar la ausencia de microorganismos vivos en superficies expuestas a la radiación.

#### **2.1.11.3. Control de flujo de aire.** <sup>(11)</sup>

El aire filtrado y forzado por conductos crea remolinos con la corriente de aire atrapando partículas de polvo y microorganismos. Una corriente de aire filtrado se mueve a través del área de trabajo, en un flujo paralelo a una velocidad suficiente para arrastrar la contaminación y crear un mínimo de turbulencia (un flujo de aire que pasa por un espacio confinado, con movimiento específico y velocidad uniforme, a lo largo de las líneas paralelas con un mínimo de remolinos). La velocidad de aire para flujo laminar es  $90 \pm 20$  pies / minuto.

#### **2.1.11.4. Personal.** <sup>(11)</sup>

Los operadores usan trajes especiales que los aísla del área de trabajo, los materiales de los cuales es hecho el uniforme varía de acuerdo al proveedor: Dacron, Ty-Vek, etc., que no desprende fibras o pelusas. Un control del registro del estado de salud del personal es importante para evitar cualquier contaminación por parte de éste. Capacitar al personal acerca del área en que se desempeña y la forma de comportarse en el área es importante, pero, sobre todo concientizar a la gente de que su trabajo se debe realizar bien para un buen funcionamiento en un área aséptica para inyectables.

#### **2.1.11.5. Vidrio.** <sup>(12)</sup>

El grado de resistencia del envase de vidrio varía con el tipo de producto que se desea empacar. Los envases de vidrio pueden sufrir ataque químico cuando entran en contacto con soluciones acuosas, variaciones en el pH y los componentes de la solución. Soluciones de naturaleza hidrofóbica como aceites, disolventes orgánicos y sólidos estériles secos muestran poco ataque químico sobre vidrio. Soluciones acuosas con fármacos estables al calor frecuentemente son esterilizadas terminalmente en el envase primario, aumentando el riesgo de sufrir ataque químico en el vidrio por el calor generado en el proceso. El ataque químico del vidrio en soluciones parenterales genera principalmente álcalis libres que pueden causar efectos de deterioro en la solución provocando cambio en el pH, composición, color, etc., y por consecuencia en la estabilidad.

### 2.1.11.6. Clasificación del vidrio. <sup>(13)</sup>

La USP XXII reconoce tres tipos de vidrio para parenterales de acuerdo a su composición:

**Tipo 1.** El vidrio es fabricado de óxidos de silicio y boro ( $\text{SiO}_2$  y  $\text{B}_2\text{O}_3$ ), dando como resultado la formación de vidrio borosilicato. Los resultados se traducen en mucha estabilidad química, bajo coeficiente de expansión térmica, mayor resistencia a choque de calor y un mínimo de impurezas solubles en agua. Es el mejor envase para inyectables y debería ser el único usado para soluciones alcalinas, pero no siempre se puede usar ya que tiene la desventaja de ser caro.

**Tipo 2.** El vidrio hecho con silicato ( $\text{SiO}_2$ ) y óxidos de calcio-sodio se conoce comúnmente como vidrio blanco, este tipo de vidrio es tratado en su superficie con sulfatos, sulfitos o sulfuros para disminuir su reactividad. Las características del vidrio hacen que tenga pobre resistencia química al calor, pero, con la cualidad de que es fácil de trabajar, moldear y sobre todo que es más barato que el tipo 1. Debe ser usado principalmente para soluciones que se mantienen por debajo de pH 7.

**Tipo 3.** Características similares a vidrio tipo 2 excepto que no es tratada la superficie y por lo tanto contiene una mayor cantidad de óxidos fáciles de extraer en agua. Debe ser usado sólo para polvos de reconstitución.

A continuación se presentan algunas pruebas que se realizan al vidrio usado para parenterales:

Tabla 2.1.C.

Tipo	Descripción general	Tipo de prueba	Límite de tamaño	mL de ácido 0.02 N
I	Vidrio borosilicato de alta resistencia	Polvo de ampollitas	Todo	1.0
II	Vidrio tratado de sodio - calcio	Ataque de agua	100 o menos mayor 100	0.7 0.2
III	Vidrio de sodio - calcio	Polvo de ampollitas	Todo	8.5

Existen más tipos de vidrio usados para parenterales dependiendo del proveedor. Para mayor información consulte la referencia 13.

### 2.1.11.7. Preparación de componentes de empaque. <sup>(13)</sup>

Antes de usar los empaques primarios para acondicionar los productos estériles, sean de vidrio, tapones de hule, etc., deben ser lavados y esterilizados. Un mal manejo del material de empaque en la preparación de inyectables, es una de las mayores fuentes de contaminación por partículas de materia.

Al realizar el lavado se debe asegurar la limpieza de las superficies y eliminar partículas de cada contenedor o ampollitas de vidrio. Para realizar el lavado existen máquinas de lavado en ciclos (los ciclos varían dependiendo del equipo utilizado). El procedimiento consiste de un enjuague con agua desionizada, seguido por lavado y finalmente con un enjuague con agua para inyectable. En otros tratamientos como el de shock térmico y vibración se realizan ciclos de lavado: agua fría, vapor, agua fría, vapor, etc., manteniendo vibración en cada paso para desprender capas de suciedad que se hayan impregnado en la superficie de los contenedores.

Una vez lavados los contenedores se colocan en canastillas de acero inoxidable y se someten a despirogenización con calor seco ( $250^\circ\text{C}$  por 30 minutos). El manejo del área para los contenedores húmedos es mantenido bajo flujo de aire laminar vertical, para eliminar cualquier partícula en el ambiente. Los contenedores se mueven al área estéril para poder usarlos.

La esterilización por calor seco es efectiva para oxidar o destruir sustancias. Para someter compuestos químicos a tales condiciones se debe comprobar la resistencia a altas temperaturas. Muchas variables pueden ser consideradas usando esterilización por calor seco incluyendo



tamaño de horno, tamaño de la carga, arreglo de la carga y naturaleza del material siendo esterilizada. Los hornos usualmente tienen aire caliente forzado circulante. Los contenedores son usualmente calentados a 170 °C y pueden variar considerablemente con los factores mencionados previamente.

#### **2.1.11.8. Filtración y esterilización.** (Ver referencia 7)

Soluciones estables al calor son filtradas para remover materia particulada, subdivididas en los contenedores finales, selladas y sujetas a esterilización terminal por autoclave. Soluciones sensibles al calor son esterilizadas por filtración, subdivididas en los contenedores finales y selladas.

Los medios de filtración se pueden subdividir en filtros de profundidad y filtros de superficie. Los filtros de profundidad son elaborados de asbesto, vidrio y porcelana no vidriada, atrapan partículas en canales estrechos provocando filtración de soluciones. Por tener grandes desventajas están siendo reemplazados por filtros tipo monitoreo para filtración y esterilización.

Los filtros de superficie (de membrana) son hechos de ésteres de celulosa, microfilamentos, policarbonato, polímeros sintéticos, plata o acero inoxidable, etc. Las películas tienen una malla de millones de microcapilares con poros de tamaño uniforme. Los filtros de membrana son disponibles en rangos de 8 micras a 0.22 micras, las membranas que tienen poros de 0.45 micras y menores se consideran filtros esterilizantes capaces de retener microorganismos y partículas de materia. Sólo el volumen de los poros del filtro de membrana representa aproximadamente el 70 al 85 % del volumen del filtro.

#### **2.1.11.9. Sellado.**

Las ampollitas son cerradas por fusión del vidrio sellando las puntas o por estrangulamiento. El proceso de sellado o estrangulamiento se realiza con máquinas automáticas que llenan el contenedor por medio de pistones ajustados a cierto volumen, e inmediatamente sellan el contenedor con sopletes de gas que generan una flama que funde el vidrio del contenedor.

#### **2.1.11.10. Autoclave.** (Ver referencia 7)

La autoclave es ampliamente usada. El vapor normalmente tiene una temperatura de 100 °C a nivel del mar, pero, el calor contenido puede incrementar cuando se somete a presión bajo 15 libras de presión, logrando aumentar la temperatura del vapor a 121 °C. La presión no representa un papel en el proceso de esterilización, solo incrementa la temperatura del vapor. Cuando el vapor tiene contacto con un objeto frío, éste imparte su calor al objeto hasta alcanzar 121 °C. El mecanismo de acción del vapor es la coagulación de proteínas, inhibiendo el proceso vital de los microorganismos.

Las variables que pueden ser consideradas para determinar el tiempo lag incluyen el tamaño de la autoclave, la amplitud del autoclave, el tiempo requerido para calentar ésta a 121 °C. La naturaleza del material influye en la velocidad a la cual el calor penetra la carga. Considerar dos contenedores una ampollita de 5 ml y contenedor de 50 ml, ambos contienen agua para inyección. El tiempo requerido para que los contenedores de 50 ml alcancen una temperatura de 121 °C será mayor que para las ampollitas de 5 ml. Una vez que ambos contenedores alcanzan los 121 °C el tiempo de estabilización será el mismo. La forma de cargar la cámara del autoclave es de suma importancia porque determina el acceso del vapor en ésta. Ejemplo: una línea para esterilización sumamente cargada requiere un largo ciclo de esterilización porque el vapor requiere un tiempo mayor para penetrar en el centro del material.

Es importante incluir indicadores de esterilización en la carga, existen diferentes indicadores para verificar que se llegó a la temperatura adecuada, pueden ser por cambios físicos, químicos y biológicos (basado en la eficiencia del calor capaz de destruir esporas bacterianas). A pesar del tipo es importante que los indicadores sean distribuidos por toda la carga para demostrar que las condiciones apropiadas fueron alcanzadas.

Los indicadores físicos de esterilización cambian en color cuando son sujetos a temperaturas de 121 °C. Los químicos funden a 121 °C y están contenidos en cápsulas de vidrio, el cambio de una forma cristalina a una forma fundida indica que la temperatura de esterilización ha sido alcanzada. Los indicadores más seguros y precisos son los termopares insertados en varias partes de la carga del autoclave. La temperatura en cada sitio se monitorea continuamente en un registro localizado fuera del autoclave. La carta de registro provee una evidencia permanente de las condiciones y tiempo bajo las cuales la carga del autoclave fue esterilizada.

Los indicadores biológicos son esporas de organismos resistentes al calor tales como *Bacillus stearothermophilus*, *Clostridium sporogenes*, etc., que son mantenidos en suspensión en ampollas, impregnados en papel o en medios apropiados antes de ser usados. Las ampollas se colocan estratégicamente por toda la carga y se realiza el proceso de esterilización; una vez finalizada la esterilización se coloca el contenido de las ampollas en medios de cultivo adecuados y se incuban. Si las condiciones de esterilización han sido alcanzadas las esporas no crecerán. Cuando las esporas se desarrollan es indicativo que no se alcanzaron las condiciones adecuadas para la esterilización y se deben tomar medidas correctivas.

#### **2.1.11.11. Control.**

Los controles empleados en la industria durante el proceso permiten verificar que el producto mantiene las condiciones de esterilidad, ausencia de materia particulada y pirógenos, así como la integridad del fármaco, dosis, especificaciones de pH, pruebas de esterilidad, prueba de pirógenos, de claridad, etc.

Prueba de sellado o hermeticidad. En esta prueba 20 ampollas son inmersas en una solución colorida (azul de metileno al 1 %) y se aplica un vacío con una diferencial de presión de 200 mm de mercurio, de acuerdo con la F.E.U.M. 6ª edición <sup>(4)</sup>. Cuando las grietas u otras aberturas están presentes en cualquiera de las ampollas provocarán que la solución contenida cambie de color y como consecuencia se detecten ampollas defectuosas.

#### **2.1.12. Factores biofarmacéuticos que influyen en la disponibilidad del fármaco.** <sup>(45)</sup>

Las moléculas de fármaco deben estar disponibles en el sitio de acción.

La solubilidad de fármacos que son ácidos o bases débiles puede ser modificada por el pH.

A mayor viscosidad el coeficiente de difusión es reducido resultando en una disminución en la velocidad de disolución.

El coeficiente de partición y la solubilidad de lípidos es importante debido al paso por membranas biológicas. Aún en la administración intravenosa, donde la absorción del fármaco no es un problema para la distribución en el sitio de acción y otros tejidos del cuerpo depende ampliamente de las características de liposolubilidad del fármaco.

Las moléculas pueden existir en estado ionizado o no ionizado, el grado de ionización depende de la constante de disociación ( $K_a$ ) del fármaco y del pH del ambiente. La mayor solubilidad se logra en la forma ionizada de las moléculas, mientras que el paso por membranas biológicas se logra en la forma no-ionizada de las moléculas.

## **2.2. Monografía del Principio Activo.**

### **2.2.1. Propiedades fisicoquímicas del principio activo.**

**Nombre Genérico:**

Fármaco A.

**Peso Molecular:**

Base: 293.37 g / mol.

**Condiciones de almacenaje:**

No exceder los 30 °C.

**Método de análisis.**

**Especificaciones:**

**Descripción:**

Polvo cristalino blanco o ligeramente rosado, inodoro.

**Identificación:**

El espectro infrarrojo será concordante con el estándar.

El espectro de Ultra Violeta de una solución 0.001% en metanol dará los siguientes máximos en el rango de 400 a 200 nanómetros: 302 nm, 268 nm, 245 nm.

**Contenido de humedad:**

9.5 % a 11.5 %.

**Punto de fusión:**

Base: 175 °C a 180 °C.

Monohidrato de la Base: 186 a 187 °C.

**Cenizas sulfatadas:**

No más de 0.2%

**Metales Pesados:**

No más de 20 ppm.

**Ensayo:****Indicación del marbete:**

Cada ampollita contiene FÁRMACO A clorhidrato equivalente a 2 mg de la base de FÁRMACO A 2 mg / mL.

**Límites:**

No menos que 95 % y no más que 105 % de lo indicado en el marbete.

**2.2.2. Farmacología del principio activo.**

Se trata de un antagonista de los receptores- $\beta$ -5-HT, es altamente selectivo con actividad antiemética. Es usado para tratar náuseas y vómito inducido por quimioterapia citotóxica, radioterapia y también para náuseas y vómito postoperatorio. FÁRMACO A puede tener propiedades ansiolíticas y neurolépticas. Las dosis son expresadas en función de FÁRMACO A base.

Para quimioterapia emetógena se establece la efectividad de las dosis: Una dosis única de 8 mg por administración intravenosa lentamente justo antes del tratamiento o por infusión intravenosa 15 minutos antes de quimioterapia. El régimen intravenoso deberá ser seguido por 8 mg dos veces al día oralmente durante 5 días para proteger contra émesis retardada.

Investigaciones sobre FÁRMACO A y regímenes basados con cisplatín se han realizados. Una dosis equivalente a 8 mg por infusión intravenosa antes de quimioterapia, seguido por 24 mg en 24 horas y posteriormente 8 mg oralmente 3 veces al día durante 5 días, logran controlar náuseas en 24 de 37 pacientes (67%) y no más de dos episodios de vómito en solo dos pacientes. El FÁRMACO A por infusión intravenosa en dosis de 150  $\mu$ gs por Kg de peso corporal 5 minutos antes, 4 y 8 horas después de quimioterapia con cisplatín fue superior al placebo, el vómito fue retardado 11.6 horas después de la adm. del FÁRMACO A. El retardo de vómito ocurrió en 85 % de los pacientes a los que se les dio FÁRMACO A 24 a 96 horas después de cisplatín, pero, todos

estos episodios fueron moderados. Se ha reportado que el Fármaco A es mucho más efectivo que dosis altas intravenosas de metacloropramida en prevenir náuseas y vómito agudo inducidos por cisplatín. El control completo del vómito a las 24 horas después de quimioterapia se logró en 57 de 76 pacientes (75%), después de la administración de Fármaco A, comparado con 32 de 76 (42%) pacientes después de metacloropramida; no hubo diferencias en los tratamientos de Fármaco A y metacloropramida en la incidencia y la gravedad del vómito 2 a 7 días después de la terapia con cisplatín.

Las combinaciones de compuestos antieméticos son frecuentemente usadas para incrementar la eficacia. Hay estudios demostrando que una combinación de Dexometasona con Fármaco A es más efectiva que el Fármaco A solo y produce un mejor control de émesis provocada por cisplatín, que metacloropramida con dexametasona o metacloropramida con dexametasona y difenilhidramina. Fármaco A con dexametasona es también mejor tolerado.

Para quimioterapia emetogénica y radioterapia una dosis de 8 mg de Fármaco A puede ser administrada por vía I.V. lentamente antes o preferentemente 1 o 2 horas antes del tratamiento; cualquier régimen es seguido por 8 mg oralmente cada 12 horas por un periodo de 5 días.

Para niños la dosis de Fármaco A recomendada es 5 mg por metro<sup>2</sup> de superficie de cuerpo vía intravenosa, la administración se realiza 15 minutos antes de quimioterapia, seguido por 4 mg orales cada 12 horas por un periodo de 5 días.

Para prevenir náuseas y vómito postoperatorio en adultos se pueden dar 8 mg oralmente una hora antes de la anestesia, seguida por dos dosis de 8 mg a intervalos de 8 horas o una dosis única de 4 mg por vía intravenosa lentamente. Para el tratamiento de náuseas postoperatorias en dosis única de 4 mg se recomienda dar inyección intravenosa lentamente.

En pacientes con deterioro hepático severo, el fabricante recomienda que la dosis total de Fármaco A no exceda 8 mg por día.

#### Náuseas y vómito:

En quimioterapia para el cáncer se ha reportado que el Fármaco A es efectivo en el manejo de náuseas y vómito asociadas con citotóxicos como cisplatín, en una dosis de 4 mg por inyección intravenosa y oral inmediatamente antes de quimioterapia, seguido por 4 mg oral 5 y 10 horas después de quimioterapia, y 4 veces diarias cada 6 días. En el estudio hubo control completo de náuseas en 30 de 31 paciente y 14 de 16 pacientes en corridas de quimioterapia. El último estudio confirma la efectividad del Fármaco A en prevenir náuseas y vómito moderadamente debido a quimioterapia aunque resultados similares fueron obtenidos con dexametasona. Fármaco A resultó ser más efectivo en émesis grave.

#### Mareos:

Una dosis de 8 mg de Fármaco A oralmente no fue más efectiva que un placebo en prevenir náuseas por movimiento inducido.

### Experimentos Clínicos:

En un estudio doble ciego en 304 pacientes, tabletas con el Fármaco A en estudio fueron significativamente más efectivas que placebos en prevenir las náuseas y vómito inducido por quimioterapia basada en ciclofosfamida conteniendo metotrexato o doxorubicina. La respuesta al tratamiento se basa en el número total de episodios eméticos en el periodo de estudio de 3 días.

En ambos estudios el grupo tratado con el Fármaco A fue estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ), superior al placebo con respecto a: respuesta total del tratamiento, fallas de tratamiento, número de episodios eméticos y número de náuseas.

### Re-tratamiento:

En experimentos no controlados 148 pacientes recibieron tratamiento de quimioterapia basado en ciclofosfamida, fueron re-tratados con 8 mg de Fármaco A, posteriormente se trataron pacientes hasta un total de 396 en re-tratamiento. Ningún episodio emético ocurrió en 314 (79%) pacientes re-tratados y uno de dos episodios eméticos ocurrieron en 43 (11%) de pacientes re-tratados.

### Estudios Pediátricos:

Tres experimentos abiertos externos no controlados se realizaron con 182 pacientes de 4 a 18 años con cáncer a quienes se les dio una variedad de regímenes con cisplatín. En estos experimentos externos, la dosis inicial de inyección de Fármaco A en el rango de 0.04 - 0.87 mg por Kg de peso corporal para una dosis total de 2.16 a 12 mg. Esto fue seguido por la administración oral de Fármaco A en el rango de 4 - 24 mg diarios por 3 días. En estos estudios Fármaco A es bien tolerado y no es asociado con reacciones agudas dystonic, puede ser útil particularmente en niños y adultos jóvenes quienes son más susceptibles a estas reacciones cuando es dado metacloropramida. Una dosis de 5 mg por metro de superficie corporal del Fármaco A por infusión intravenosa, y después 1 a 4 mg ajustado por superficie corporal oral cada 8 horas por un periodo de 5 días, se han usado en niños de edades de 2 a 16 años bajo quimioterapia. Hubo un mayor control de náuseas y vómito en 27 de 31 seguimientos (87%) de quimioterapia en las 24 horas siguientes del tratamiento, pero, en 9 seguimiento (29%) hubo vómito significativo en un periodo de 2 a 5 días. La eficacia antiemética se mantuvo por más de 24 horas en ciclofosfamida con grupos doxorubicina - carboplatín, pero no en los grupos ifosfamida a cisplatín. Fármaco A fue bien tolerado, todos los efectos adversos fueron menores y su relación a Fármaco A no fue clara.

### Pacientes Ancianos:

137 pacientes de 65 años de edad o mayores recibieron Fármaco A por vía oral. La prevención de émesis fue similar a pacientes menores de 65 años de edad y no se observaron reacciones adversas frecuentes.

### Toxicidad: Carcinogénesis, mutagénesis, infertilidad:

Efectos carcinogénicos no se presentaron durante dos años de estudios en ratas y ratones con dosis de Fármaco A hasta 30 y 10 mg / Kg / día respectivamente. Fármaco A resultó ser no mutagénico en pruebas estandarizadas para mutagénesis. La administración oral de Fármaco A hasta 15 mg / Kg / día no afectaron la fertilidad o reproducción de ratas machos y hembras.

### Embarazo:

Efecto teratogénico: Categoría de preñamiento beta. Se han realizado estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis orales diarias hasta 15 y 30 mg / Kg / día, respectivamente y no han revelado evidencia de pérdida de fertilidad o daño al feto debido a Fármaco A. Considerando, sin embargo, que estudios controlados no siempre predicen una respuesta en humanos. Este fármaco deberá ser usado durante embarazo solo si es necesario su uso.

### Madres lactando:

El Fármaco A es excretado en la leche de seno de ratas. No se conoce si Fármaco A es excretado en leche humana. Precauciones se deberán tomadas cuando Fármaco A se administra en mujeres lactando.

### Farmacodinamia:

El Fármaco A es un antagonista selectivo de los receptores 5-HT. Su mecanismo de acción no ha sido completamente caracterizado. El Fármaco A no es un antagonista de los receptores de dopamina. Los receptores de serotonina del tipo 5-HT están presentes en el nervio vago terminal periférico. No necesariamente la acción antiemética de Fármaco A es mediada centralmente y periféricamente, o en ambos sitios. Sin embargo, la quimioterapia citotóxica parece ser asociada con liberación de serotonina de las células enterocromafin del intestino delgado. En humanos la excreción urinaria de 5-HIAA(ácido-5-hidroxi-indol-acético) incrementa después de la administración de cisplatín en paralelo con periodos de émesis. La serotonina liberada puede estimular el músculo vago eferente por los receptores 5-HT e iniciar el reflejo del vómito. En animales la respuesta emética al cisplatín puede ser provocada por pretratamiento con un inhibidor de la síntesis de serotonina, vagotomía abdominal bilateral o pretratamiento con un antagonista del receptor de serotonina 5-HT. En voluntarios normales, dosis intravenosas de 0.15 mg por Kg de Fármaco A no afectó la motilidad del esófago, motilidad gástrica, presión esofageal menor, tiempo de tránsito esofageal pequeño. Administración días múltiples de Fármaco A ha sido mostrado un lento tránsito de colon en voluntarios normales. Fármaco A no ha afectado concentraciones de prolactina en plasma.

### Farmacocinética:

Fármaco A es ampliamente metabolizado en humanos, el cual aproximadamente 5% de dosis marcadas radioactivamente se encontraron en la orina como el compuesto base. La primer vía metabólica es hidroxilación en el anillo indol seguido por subsecuente conjugación con un grupo glucurónico o sulfato. Aunque algunos metabolitos no conjugados tienen actividad farmacológica, no se han encontrado en concentraciones plasmática.

## 2.3. Diseño de medicamentos.

La metodología sistemática propuesta a seguir en el desarrollo de medicamentos consiste de varios pasos, entre los que se encuentran:

Tabla 2.3.A.

No.	Paso
1	Revisión Bibliográfica.
2	Preformulación.
3	Formulación.
4	Optimización.
5	Estabilidad
6	Escalamiento.

### 2.3.1. Revisión bibliográfica. <sup>(16)</sup>

Se debe realizar una revisión bibliográfica exhaustiva de la literatura referente al principio(s) activo(s), excipientes, al producto, al proceso, al objetivo terapéutico y de mercado.

Hoy en día buscar en un mar de información requiere de la ayuda de bancos de información, tal como red Internet que facilitan la búsqueda de la información requerida principalmente artículos científicos relacionados con el tema. El problema se reduce a saber que información solicitar.

La comunicación con colegas puede resultar más eficiente e informativa que la tediosa búsqueda de datos reportados en la literatura.

### 2.3.2. Preformulación. <sup>(17)</sup>

La calidad en el desarrollo de medicamentos es uno de los objetivos más importantes del conocimiento farmacéutico. La preformulación se basa en el entendimiento profundo de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinética y farmacodinámicas del principio(s) activo(s), para determinar la forma farmacéutica seleccionada permitiendo anticipar problemas de preformulación e identificar caminos lógicos para el desarrollo de medicamentos.

En el siguiente cuadro se da la información fisicoquímica típica que debe ser generada en un programa estructurado de preformulación para caracterizar el principio activo y presenta un número importante de relaciones que se debe tomar en cuenta durante el proceso.

Lo adecuado es realizar todas las pruebas que se mencionan en la siguiente tabla, pero no siempre existen los recursos y los equipos para realizar todas las pruebas, se debe intentar realizar las pruebas más críticas para el desarrollo de parenterales.



Tabla 2.3.B. Pruebas fundamentales.

Pruebas	Objetivos
1. Estructura, peso molecular, color, olor.	Reactividad, solubilidad, pureza, estabilidad química.
2. Tamaño de partícula, forma y cristalinidad.	Proceso de manufactura, solubilidad, polimorfismo, hidratos, solvatos, estabilidad, biodisponibilidad.
3. Punto de fusión.	Pureza, contaminantes traza, transición polimórfica, hidratos, solvatos, oxidación, descarboxilación.
4. Perfil de análisis térmico.	Punto de fusión, cambios de estructura cristalina, transición polimórfica, sublimación, ebullición, desolvatación.
5. Calorimetría diferencial barrido Análisis termogravimétrico. —	—Desolvación molecular —Descomposición
6. Higroscopicidad.	Se pueden afectar las características fisicoquímicas del P.A. Determinar condiciones de las instalaciones en proceso. Degradación química.
7. Espectro de absorción (enlaces dobles conjugados).	Análisis cuantitativo, identificación de compuestos, método analítico, identidad, potencia, calidad.
8. Análisis infrarrojo.	Identificación de compuestos, pruebas de identidad, detección de polimorfos y solvatos, pureza, potencia, calidad.
9. Solubilidad.	Saber que ruta de administración utilizar. Si es necesario formar sales. Selección de disolvente y cosolventes. Método analítico y formulación.
10. Perfil pH – solubilidad.	pKa. Proponer tipo, cantidad y capacidad amortiguadora de buffer. Estabilidad de la solución. Adición de componentes en el proceso.
11. Aumento de solubilidad	
a) Formación de sales. ———	— Control de solubilidad: Lactato, metanosulfonato, clorhidrato, sulfato, dimetilacetamido, etc., formación de sal in situ.
b) Cosolvente. ———	— PEG 400 – 600, propilenglicol, glicerina, etanol, aceites, oleato de etilo, benzoato de bencilo, glicofurol, etc.
c) Complejación. ———	— Fármaco – ligando (fuerzas dipolo – dipolo, enlace de hidrogeno) $\beta$ -ciclodextrinas, ácido gentsico, cafeína, etc.
d) Profármacos (fármaco tiene — que sufrir biotransformación).	— Modificación química del fármaco. Ejemplo: prednisolona (P) P – succinato sódica, P – N,N-dimetilglicinato, etc.
12. Coeficiente de partición.	Absorción del fármaco a través de membranas, estructura actividad, en emulsiones parenterales duración del efecto, método analítico.
13. Constantes de ionización.	Solubilidad, pH, método analítico.
14. Actividad óptica polarimetría.	Detectar moléculas ópticamente activas, actividad biológica, isómeros ópticos.

Tabla 2.3.C. Evaluaciones en condiciones aceleradas.

Prueba	Objetivos
1. Estable a calor.	Establecer la forma física y comerciable de un inyectable. Parámetros en proceso. Estabilidad en esterilización (121 °C y 30 psig). Posibles cambios de color, pH y precipitación.
2. Estabilidad a luz.	Establecer condiciones en el producto y en el proceso. Prevenir inestabilidad de la solución (cambio de color, pH, descomposición).
3. Estabilidad a oxígeno.	Posible pérdida de potencia. Cambio de color. Establecer condiciones en proceso (N <sub>2</sub> ). Usar un antioxidante (bisulfito, sulfito de sodio) o usar un agente quelante (EDTA disódico). Evitar usar contenedores multidosis.
4. Perfil de pH.	Escoger el pH de la solución más estable, monitoreo en el rango de 2 - 12 a temperatura constante.
5. Compatibilidad fármaco - excipientes	Elección de excipientes adecuados (buffer, antioxidantes, agentes quelantes, conservadores), estabilidad en la formulación.
6. Degradación. ----	— Anticipación a posibles degradaciones del principio activo.
a) Hidrólisis. ----	— Condiciones de estabilidad óptima (pH, fuerza iónica, buffer no-catalizador, agente complejante. Grupos funcionales que pueden sufrir hidrólisis (ésteres, azúcares, amidas, lactonas, nitrilos, sales de ácidos y bases débiles, tioésteres, moléculas poliméricas, tioaldehidos, etc.).
b) Oxidación. ----	— Posible decoloración. Efecto catalizador de metales traza. Grupos funcionales que pueden sufrir oxidación (aldehidos, aminas, compuestos con sulfuro, alcoholes, fenoles, compuestos insaturados, ácidos grasos, azúcares, etc.).
c) Descarboxilación. -	— Pérdida de CO <sub>2</sub> de grupos carboxílicos cuando existen grupos atractores de electrones en la molécula (fenilo, -NH <sub>2</sub> , -CCl <sub>3</sub> , -C≡N, -C=O).
d) Racemización. ----	— Cambio de rotación óptica, enantiómeros dextro y levo. Acción fisiológica, pérdida de actividad terapéutica
e) Acilación. ----	— Reacciones entre grupo dicarboxílico (ácido tartárico, cítrico, succínico) y grupo amino. Puede haber cambio de pH, disminución de potencia, etc.

En las pruebas de solubilidad del fármaco se puede elegir la sal más adecuada. Estudios de estabilidad en solución indicarán la posibilidad de formular un producto inyectable u otra forma líquida y puede permitir identificar métodos de estabilidad. Las propiedades organolépticas son importantes en la selección de la forma farmacéutica y en su formulación.

### 2.3.3. Formulación. (Ver referencia 16)

Para el desarrollar una forma farmacéutica es necesario tomar en cuenta los resultados de preformulación preliminares, análisis de la capacidad tecnológica con la que se cuenta, en la mercadotecnia del medicamento y dosificación de éste. La información nos permite elegir con conocimiento de causa entre un ungüento, un gel o una crema para administración tópica; entre una tableta con o sin recubrimiento o en una cápsula; entre una suspensión o una solución. También la concentración del fármaco, especialmente en el caso de productos de dosificación unitaria; además, elegir entre una presentación farmacéutica u otra puede presentar especificaciones que requieran de una tecnología analítica posiblemente no disponible o de difícil acceso.

La selección de la tecnología a emplear en la futura fabricación del producto está íntimamente relacionada con la forma farmacéutica, por lo tanto hacer conciencia de los alcances y

disponibilidad de recurso en la empresa es una etapa muy importante cuando se realiza desarrollo farmacéutico.

Una vez que se ha elegido la tecnología y la forma farmacéutica que se desea obtener, se manejan los detalles de proceso general. Si bien la dosificación y las propiedades fisicoquímicas de fármaco determinan la posibilidad de emplear un procedimiento específico, datos reales sobre lo que se espera son necesarios. En la siguiente tabla se mencionan ciertos aspectos que se deben considerar a elegir la tecnología.

Tabla 2.3.D.

No.	Información
1	Volúmenes de venta de producto.
2	Rendimientos.
3	Necesidad de manipulación de materiales.
4	Necesidad de entrenamiento de operarios
5	Necesidad de escalamiento y facilidad de control.

Los excipientes sugeridos deberán ser caracterizados y la uniformidad de sus propiedades confirmadas.

Los excipientes farmacéuticos solubilizan, suspenden, imparten viscosidad, diluyen, emulsifican, estabilizan, conservan, colorean, saborizan, endulzan y acondicionan una gran cantidad de agentes medicinales dentro de formas farmacéuticas. Hay que aclarar que ninguno de los excipientes confiere propiedades terapéuticas, potencian, antagonizan, etc., las características proporcionadas por el principio activo. Novedades en principios activos aparecen cotidianamente en la literatura, por lo que es obligación del formulador estar al corriente en este tipo de información.

La elección de los excipientes más adecuados se elige dependiendo de sus propiedades fisicoquímicas, las cuales deben caracterizarse de manera muy similar a la de los principios activos en los estudios de preformulación. Aunque exista mucha información en la literatura, por parte de los proveedores, etc., sobre los excipientes a usar, se hace necesaria la evaluación práctica.

Los materiales de empaque no solo coadyuvan a la protección del medicamento, sino que también son un elemento importante en la adecuada utilización y aceptación de éste tenga en el consumidor. La selección general anticipada de los materiales primarios y secundarios de acabados debe realizarse entonces tomando consideraciones:

1. Estética y de estabilidad del producto.
2. Ecológicas (reciclaje o desecho de materiales).
3. Relativas a la protección de los individuos de un posible envenenamiento accidental o violación del producto.
4. Sobre la capacidad existente en la compañía o la facilidad de acceso a la tecnología.

Una hipótesis es una suposición de la que se infiere una consecuencia. De toda una serie de hipótesis, las más importantes son las que relacionan los atributos del producto a conseguir con los recursos técnicos y científicos disponibles. Si se definen las características no - funcionales o

especificaciones esperadas del producto como variables dependientes y los recursos que se tiene para obtenerlas como variables independientes, entonces el ejercicio inicial de realizar hipótesis generales se refiere a la identificación y asociación teórica de dichas variables.

Cada una de las variables dependientes críticas en estudio debe analizarse en forma individual, con respecto a todas las variables independientes que la pueden afectar.

#### 2.3.4. Optimización de la fórmula, Escalamiento y caracterización del proceso. (Ver referencia 16)

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

La experimentación inicial sirve para seleccionar el menor número posible de excipientes, la optimización se puede emplear para conseguir su concentración mínima efectiva; de esta manera se puede optimizar tanto el costo del producto como la calidad.

El uso de técnicas estadísticas de diseño experimental empleados para caracterizar y optimizar sistemas farmacéuticos. Todas requieren de conocimientos estadísticos detallados, pero, debe realizarse con el entendimiento técnico - científico necesario. En la siguiente tabla se enumeran las diferentes técnicas estadísticas que se pueden emplear:

Tabla 2.3.E.

a) Cálculo Diferencial Máximos y Mínimos. $Y=f(X)$ .
b) Gráficas de Contour. $Y=f(X1, X2)$ .
<b>Método de Diseño Experimental</b>
a) Plackett-Burman. Número de Experimentos $X+1$ .
b) Diseño Factorial Clásico. Número de Experimentos= $N^x$ .
c) Diseño Factorial Fraccionado. Número Variable de Experimentos.
<b>Técnicas para el Análisis Estadístico de Resultados.</b>
a) Plackett-Burman.
b) Simplex.
c) EVOP (Operaciones Evolucionadas).
d) Ruta Ascendente.
<b>Experimentación para Definir Modelos.</b>
a) Lagrange.
b) Análisis de Sensibilidad.
c) Búsqueda multivariable por análisis de componentes principales.

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

1. Comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede producirse a una escala de mayor tamaño.
2. Descubrir operaciones que por diferentes razones sean inaplicables en la planta.
3. Simular, evidenciar y neutralizar posibles fallas y dificultades del proceso o la fórmula.
4. Adaptar la fórmula para la producción a gran escala.
5. Caracterizar y retar el proceso para determinar los límites de tolerancia, dentro de los que se conserva la calidad del producto y dentro de las que se optimiza.
6. Cuando la empresa no tiene los suficientes recursos, los experimentos se reducen considerablemente con respecto al nivel de producción. El problema se complica cuando se desarrollan procesos para industrias internacionales con múltiples subsidiarias y equipo de fabricación distinta.
7. Al concluir los estudios piloto, debemos ser capaces de elaborar cartas de límites de tolerancia para cada una de las etapas esenciales del proceso, son límites estrechos que permiten mantener bajo control las condiciones de operación en la fabricación a escala industrial, y deben incluirse dentro del procedimiento oficial de manufactura.

#### 2.4. Estudios de Estabilidad. <sup>(17)</sup>

Los estudios de estabilidad se realizan una vez que se han culminado las etapas de preformulación, formulación y optimización en estudio. En los estudios de estabilidad se trata de confirmar que las características de la forma farmacéutica desarrollada, se mantienen aun después de someterla a condiciones ambientales drásticas (temperatura, humedad, etc.) por periodos prolongados de tiempo, con la finalidad de simular condiciones que pudieran alterar las características de un medicamento.

Se realiza una evaluación periódica de las características de la forma farmacéutica, desde el desarrollo de la formulación hasta la culminación del periodo de estabilidad, de tal forma que los resultados obtenidos confirmen que la formulación es estable al ser sometidas a tales condiciones. Los resultados de las diferentes pruebas se analizan y se comparan, de manera que no haya variación significativa durante el periodo que al que fueron sometidas diferentes muestras.

En la sección 3.3. (Estabilidad) se detalla más acerca de los estudios de estabilidad.

## Capítulo 3

### 3.0. Diseño Experimental.

En este capítulo se explican cada una de las pruebas que se realizan en el desarrollo de la forma farmacéutica.

En varios experimentos se parte de la información consultada en la literatura, donde se establecen ciertas características necesarias para el desarrollo.

### 3.1. Preformulación.

#### 3.1.1. Pruebas de solubilidad.

Para realizar las pruebas de solubilidad se considera la siguiente tabla:

Tabla 3.A. Solubilidad del principio activo.

Prueba	Disolvente	Principio Activo (P.A.)
1	Agua desmineralizada	Fármaco A
2	Isopropanol	Fármaco A
3	Metanol	Fármaco A
4	Acetona	Fármaco A
5	Etanol	Fármaco A
6	Cloroformo	Fármaco A
7	Eter de petróleo	Fármaco A
8	Acetato de etilo	Fármaco A
9	Solución de HCl 0.1 M	Fármaco A

Colocar 100 mg del principio activo en un vial de vidrio transparente con tapa, posteriormente añadir de 0.2 en 0.2 mL de disolvente de acuerdo al inciso que le corresponde en la tabla 3.A, agitar vigorosamente y determinar si hay solubilidad. Realizar el mismo procedimiento para cada una de las pruebas de la tabla.

#### 3.1.2. Selección de sistema de detección.

Detectar posibles productos de degradación o impurezas del P.A. La forma alternativa es predecir degradación de la molécula de acuerdo a la reactividad de los grupos funcionales presentes en la molécula, como se menciona en la tabla 2.3.C. de la sección 2.3.2. en cuanto a propiedades o características de los posibles productos de degradación.

De la sección 4.1.1. se utilizan los resultados obtenidos para la elección de la fase móvil. Como característica importante el  $r_f$  del P.A. debe ser lo más cercano a 0.5.

La detección del principio activo se realiza con lámpara de U.V., revelando la cromatografía de capa fina (C.C.F. \*) de gel de sílice con un sistema de elución adecuado y comparando contra un estándar \*\*.

Nota: \* CCF es una técnica cualitativa o semicuantitativa, debido a su baja resolución, tal vez no sea posible detectar productos de degradación que se encuentren en cantidades traza o por destrucción total o parcial de la molécula.

\*\* Ver Anexo I.

Las proporciones de disolventes ensayadas son las siguientes:

Tabla 3.B. Relación de disolventes.

Prueba No.	Disolventes	Relación
1	Metanol + Acetato de etilo	10 : 0
2	Metanol + Acetato de etilo	0 : 10
3	Metanol + Acetato de etilo	9 : 1
4	Metanol + Acetato de etilo	1 : 9
5	Metanol + Acetato de etilo	7 : 3
6	Metanol + Acetato de etilo	3 : 7
7	Metanol + Acetato de etilo	5 : 5

En cada experimento se enumeran las proporciones de cada disolvente usado para el sistema de elución, preparar 20 mL de la mezcla en cada prueba. Realizar cromatografías por triplicado del principio activo comparando contra un estándar \*. Evaluar el corrimiento de las manchas y calcular el rf.

En la siguiente prueba se comparan los rfs de del P.A. con la relación de disolvente elegidos (5 - 5) y cuando es añadido hidróxido de amonio (NH<sub>4</sub>OH).

Tabla 3.C. Efecto del NH<sub>4</sub>OH.

Prueba No.	Disolventes	Relación
8	Metanol + Acetato de etilo + 4 gotas de NH <sub>4</sub> OH	5 : 5
9	Metanol + Acetato de etilo	5 : 5

Preparar 100 mL de la mezcla de disolventes para cada sistema de elución. Para el sistema de la prueba No. 8 se agregan 4 gota de NH<sub>4</sub>OH y se homogeneiza perfectamente. En cada experimento se corren placas cromatográficas \*\* de gel de sílice por triplicado. Evaluar el corrimiento de las manchas, calcular los rfs correspondientes y analizar los resultados obtenidos.

Nota: \* Ver anexo I, excepto la mezcla de disolventes.  
 \*\* Ver anexo I.

### 3.1.3. Productos de degradación.

El objetivo principal de esta prueba es visualizar productos de degradación o impurezas que pudieran afectar la estabilidad de la formulación. El principio activo es sometido a diferentes condiciones que en ciertos casos pudieran provocar incompatibilidad de la formulación debido a la inestabilidad del P.A.

El procedimiento consiste en someter muestras de Fármaco A a diferentes condiciones drásticas, tales como acidez, alcalinidad, oxidación, hidrólisis, luz, temperatura ambiente, etc. Este tipo de condiciones provocan cambios en la molécula que pueden detectarse por C.C.F. Identificar los productos de degradación no solo involucran problemas de estabilidad, sino factores como pureza, potencia, concentración, etc.

A continuación se enumeran las diferentes pruebas que se deben realizarse para la detección de los productos de degradación, así como la forma de realizar dichas pruebas:

Tabla 3.D. Productos de degradación.

Prueba No.	P. A. 50 mg	Reactivo	Condición
1	Fármaco A	H <sub>2</sub> O desmin.	60 °C
2	Fármaco A	NaOH 2 M	60 °C
3	Fármaco A	HCl 2 M	60 °C
4	Fármaco A	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 35 %	30 °C
5	Fármaco A	H <sub>2</sub> O desmin.	Temp. Amb.
6	Fármaco A	Luz solar	Temp. Amb.
7	Fármaco A	Estándar	Temp. Amb.

Colocar 50 mg de principio activo en un vial transparente provisto de tapón, identificar el frascos de acuerdo a la prueba, adicionar 1 mL del reactivo y someter a la condición que le corresponde (todas las muestras se realizan por triplicado). Sellar las soluciones de tal forma que la solución no se derrame o vierta. Las muestras se colocan en estufas con temperatura constante por un periodo de 21 días, monitorear cada 3 días. La identificación de los productos de degradación se realiza con placa cromatográfica de gel de sílice \*, con un sistema de elución apropiado y como referencia se usa un estándar comparativo.

Nota \* Ver anexo 1.

#### 3.1.4. Monitoreo del P.A. a diferentes pHs.

Una vez que se somete el principio activo (P.A.) a diferentes condiciones y se observa cuales son las que afectan (de acuerdo con el inciso 3.1.3) se procede a verificar las condiciones de mayor estabilidad. Se aprecia que pH es uno de los factores que afecta, es necesario saber cual es el intervalo de máxima estabilidad.

Para someter el principio a varios pHs se consulta información de la farmacopea para preparar diferentes soluciones reguladoras en el rango de pH de 2 a 7 (F.E.U.M.)<sup>19</sup>. Los análisis de las muestras se realiza a temperatura ambiente.

Tabla 3.E. Pruebas de pH.

Prueba No.	Principio activo	Buffer **	pH
1	Fármaco A	Buffer de acetatos	2.45
2	Fármaco A	Buffer de acetatos	2.8
3	Fármaco A	Buffer de acetatos	3.5
4	Fármaco A	Buffer de acetatos	3.7
5	Fármaco A	Buffer de acetatos	4.4
6	Fármaco A	Buffer de acetatos	4.6
7	Fármaco A	Buffer de citratos	5.0
8	Fármaco A	Buffer de acetatos	5.0
9	Fármaco A	Buffer de fosfatos	7.0
10	Fármaco A	Estándar	---

Nota: \*\* Ver anexo 2



Colocar 12 mg del principio activo en vial de vidrio, adicionar 3 mL de solución reguladora, homogeneizar la solución. El vial debe ser sellado perfectamente evitando derrames de solución o posible contaminación. Realizar el mismo procedimiento para cada una de las pruebas (a temperatura ambiente). El análisis se realiza cada 5 días en C.C.F., en un sistema de elución adecuado por un periodo de 18 días. Comparar contra un estándar primario de Fármaco A \*.

Nota: \* Ver anexo 1

### 3.1.5. Compatibilidad Fármaco - Excipientes.

Cuando se desarrolla una forma farmacéutica se debe comprobar la compatibilidad fármaco(s) - excipiente(s). Dependiendo de la forma farmacéutica se debe elegir una serie de posibles excipientes que se usarán para el desarrollo.

Las pruebas para incompatibilidad se toman en cuenta las siguientes relaciones: incompatibilidad fármaco(s) - excipiente(s); la relación excipiente(s) - excipiente(s) no se considera en las pruebas.

Al realizar dichos ensayos se trata de cumplir los siguientes objetivos:

1. Proponer una serie de excipientes que puedan ser utilizados en el desarrollo de una forma farmacéutica parenteral.
2. Evitar formular con excipientes que pudieran provocar problemas de incompatibilidad y estabilidad de la formulación.

Tabla 3.F. Compatibilidad Fármaco - Excipientes:

Prueba No.	Principio activo	Excipiente
1	Fármaco A	Solución reguladora pH= 3.5 **
2	Fármaco A	Solución Salina Isotónica 0.9 %
3	Estándar (Referencia)	----

\*\* Preparar la solución reguladora de la siguiente forma:

Disolver 50 mg de regulador de pH No. 1 y 25 mg de regulador de pH No. 2 en 100 mL de agua desmineralizada. Verificar el ajuste de pH a 3.5 con ayuda de potenciómetro.

Cada prueba de la tabla 3.F. se realiza de la siguiente forma:

Colocar 100 mg de principio activo y 3 mL de reactivo, sellar perfectamente el vial evitando derrames de la solución, homogeneizar perfectamente. Repetir el procedimiento para cada prueba (realizar por triplicado).

Colocar las muestras en estufas con temperatura controlada a 40 °C por un periodo de 20 días, monitoreando cada 5 días con placas cromatográficas de gel de sílice, con sistema de elución apropiado y comparar contra un estándar de Fármaco A \*\*\*.

Nota: \*\*\* Ver anexo 1

## 3.2. Formulación.

Una vez que se realizan las pruebas de preformulación y se ha elegido las condiciones, los excipientes, se procede a realizar los estudios de formulación.

De acuerdo con la forma de administrar un parenteral requiere ciertas características y pruebas In vitro - In vivo, para asegurar que se cumple con la función para la cual se diseña. Este tipo de pruebas no se consideran en la tesis por el tipo de reactivos y equipo que se requieren en dichas pruebas.

La dosificación del principio activo se propone de acuerdo a inyectables que se encuentran a la venta.

Las pruebas de ciclado ayudan al formulador a detectar posible inestabilidad (principalmente física) que pudiera sufrir la forma farmacéutica.

Según las pruebas de formulación que se realizan los cambios y observaciones se consideran para establecer el procedimiento final.

### 3.2.1. Fórmula del inyectable.

Tabla 3.G. Formulación del inyectable de Fármaco A · HCl equivalente a Fármaco A base.

Componente	Cantidad por dosis	Cantidad / 10 mL	Cantidad / 100 mL	Cantidad / 250 mL
Fármaco A · HCl equivalente a Fármaco A base 4 mg	0.00499 g	0.0249 g	0.2495 g	0.6237 g
Regulador de isotonicidad	0.0180 g	0.0900 g	0.900 g	2.2500 g
Regulador de pH No. 2	0.0005 g	0.0025 g	0.025 g	0.6250 g
Regulador de pH No. 1	0.0010 g	0.0050 g	0.050 g	0.1250 g
Agua para inyectable c.b.p.	2.00 mL	10.0 mL	100.0 mL	250.0 mL

### 3.2.2. Forma de preparar la solución inyectable de Fármaco A en lotes prueba. \*

1. Verificar que todos los componentes coincidan con sus respectivos lotes de fabricación, número de análisis y que las cantidades sean correctas.

2. Pesar precisa y exactamente las siguientes materias primas:

0.02495 g de Fármaco A · HCl.

0.0900 g de Regulador de isotonicidad.

0.0025 g de Regulador de pH No. 2.

0.0050 g de Regulador de pH No. 1.

10.0 mL Agua para Inyectable c.b.p.

3. Verificar las pesadas de las materias primas:

4. En un recipiente de acero inoxidable o vidrio limpio y seco de capacidad adecuada, colocar 5 mL de agua para inyectable, añadir el regulador de isotonicidad y agitar hasta completar disolución (5 minutos).

5. Añadir regulador de pH No. 1 y regulador de pH No. 2 al paso 2.2, agitar 3 minutos, agregar 2 mL de agua para inyectable, mezclar hasta homogeneizar.

6. Agregar el Fármaco A poco a poco evitando que las partículas grandes sedimenten, aplicar constante agitación hasta completa disolución, agregar 1 mL de agua para inyectable, homogeneizar hasta completa disolución.

7. Aforar a 10 mL la solución con agua para inyectable. Pasar por filtro de 0.45 µm la solución y colocar en recipiente adecuado. Checar que el pH esté en el rango de 3.2 a 3.8. (De acuerdo con los resultados de la sección 4.1.4.).

8. Medir el pH con potenciómetro. En caso de que sea necesario ajustar el pH añadiendo soluciones de regulador No. 1 ó No. 2 0.1 M, respectivamente.

9. Checar que la solución sea transparente, incolora, libre de partículas. Realizar observaciones. \*\*

Nota: \* Ver anexo 3A

Nota: \*\* La solución puede presentar una ligera tonalidad amarillenta en volúmenes grandes debido al color que presentan los cristales del principio activo en ciertas ocasiones como materia prima. Esta tonalidad puede pasar desapercibida al realizar o dividir en volúmenes pequeños.

Al igual que para 10 mL se sigue el mismo procedimiento para 100 y 250 mL, considerando las cantidades de los componentes respectivamente. De acuerdo con cada prueba el procedimiento final se presentara en los resultados.

### 3.2.3. Pruebas de ciclado.

Las pruebas de ciclado se realizan para verificar que no existan problemas de estabilidad una vez que se establece una formulación. Se analizan características físicas como pH, color, densidad, viscosidad, precipitación, sobrenadante, cristalización, etc., incluso se pueden presentar cambios químicos. Las condiciones extremas se realizan en ciclos (Ejemplo: refrigeración - 45 °C ó las condiciones que requiera la forma farmacéutica) forzando cambios que pudieran dar indicios de inestabilidad. Después de esta prueba se realizan lotes piloto o para estabilidad donde se requiere más tiempo y materias primas (por eso la importancia de la prueba -- no gastar materias primas de una manera innecesaria).

Tabla 3.H. Pruebas de ciclado.

Prueba	Componente	Condición
1	Solución inyectable de Fármaco A 2 mg / mL	40 °C

La forma de realizar la prueba es la siguiente:

Se realiza una solución de Fármaco A 2 mg / mL (realizar por triplicado) de acuerdo con la sección 3.2.1. y 3.2.2. Colocar 10 mL de la solución en un vial de vidrio (si se disponen del envase primario con el que se va a acondicionar el producto es mejor), sellar el vial y colocar en estufa con temperatura controlada de 40 °C por 24 hr, posteriormente cambiar a refrigeración (alrededor de 4 °C) por otras 24 hr, repetir por ciclos el tiempo que sea requerido. Analizar cada tercer días con C.C.F, con sistema de elución apropiado, comparando contra un estándar primario \*\*\*.

Para continuar con el desarrollo no debe haber inestabilidad física o química de la formulación.

Nota: \*\*\* Ver anexo 1.

### 3.3. Estabilidad.

#### 3.3.1. Norma oficial mexicana. (Ver referencia 18)

Los estudios son de gran importancia para saber si una forma farmacéutica es estable física, química y microbiológicamente cuando se somete a condiciones drásticas de temperatura y humedad (pruebas de estabilidad acelerada).

En México existe la norma oficial mexicana NOM. - 073 - SSA1 - 1993, estabilidad de medicamentos, y como su nombre lo indica el objetivo es establecer requisitos para llevar a cabo y reportar estudios de estabilidad de medicamentos.

Todos los medicamentos que se encuentren en el mercado deben tener fecha de caducidad y ésta no debe exceder a los 5 años de la fecha de fabricación.

#### 3.3.1.1. Definiciones.

Condiciones de almacenamiento particulares. Las condiciones específicas y diferentes a las condiciones normales de almacenamiento, las cuales se indican en el marbete del medicamento.

Condiciones de almacenamiento normales. La conservación de los medicamentos en locales secos (no más de 65 % de humedad relativa), bien ventilados a temperatura ambiente (entre 15° C y 30° C) al abrigo de la luz intensa y de olores extraños u otras formas de contaminación.

Estabilidad. Es la propiedad de un medicamento contenido en un envase determinado que mantiene durante el tiempo de almacenamiento y uso, las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados.

Estudios de estabilidad. Pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento, para que sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas permanezcan dentro de límites específicos, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad, luz, etc.

Estabilidad acelerada. 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 drásticas de almacenamiento.

Estudios de estabilidad a largo plazo (tiempo real). Son aquellos en los que se evalúan las características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el periodo de caducidad bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares.

Estudios de anaquel. Estudios diseñados para verificar la estabilidad del medicamento a partir de lotes de producción almacenados, en las condiciones normales o particulares establecidas.

Fecha de caducidad. Fecha que se indica en el material de envase primario y/o secundario y que determina el periodo de vida útil del medicamento. Se calcula a partir de la fecha de fabricación.

Periodo de caducidad. Es el tiempo estimado durante el cual el lote de producto permanece dentro de las especificaciones si se conserva bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares. Este periodo no debe exceder de 5 años.

Periodo de caducidad tentativo. Es el periodo de caducidad provisional que la Secretaría de Salud autoriza basándose en los resultados de los estudios de estabilidad acelerada presentados en el paquete de registro del producto.

Protocolo de estabilidad. Conjunto de indicaciones relativas al manejo de las muestras, a las pruebas, métodos analíticos y condiciones del estudio de estabilidad (tiempo, temperatura, humedad, luz, frecuencia de los análisis).

Envase primario. Recipiente o material que está en contacto con el medicamento.

Envase secundario. Material de empaque dentro del cual se coloca el envase primario.

### 3.3.1.2. Condiciones específicas.

Estudios de Estabilidad Acelerada. Para registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro. Se debe llevar a cabo entre lotes piloto o de producción con la formulación y el material de envase sometidos a registro, de acuerdo al siguiente cuadro:

#### Medicamentos con fármacos conocidos:

El material del envase primario de un medicamento con un fármaco fotosensible, debe proporcionar protección a la luz y para demostrar que el producto es estable: Evaluar un lote conservado bajo condiciones de luz natural o de luz artificial que asemejen las condiciones naturales, durante un periodo de tres meses con análisis inicial y final

Tabla 3.I. Tiempo de análisis 90 días.

Condiciones de almacenamiento	Análisis
40 °C ± 2 °C con 75% de humedad relativa ± 5% para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60, 90 días.
40 °C ± 2 °C con a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60 y 90 días.
30 °C ± 2° C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicio y 90 días.

Para medicamentos (soluciones y suspensiones). Los parámetros a evaluar son la concentración del fármaco, características organolépticas, pH, límites microbianos, esterilidad, materia particulada. Si existen otros parámetros físicos, químicos y microbiológicos que pudieran afectar directamente en los estudios de estabilidad se debe consultar documentos oficiales (ejemplo: F.E.U.M., U.S.P. o normas internacionales).

Al realizar los estudios de estabilidad se deben fabricar cantidades considerablemente grandes de la formulación, las cuales se subdividen en ampollitas de 2 mL + 0.2 mL, con dosis de 2 mL de solución.

Las cantidades que deben fabricarse de solución inyectable deben ser suficientes para evaluar las características a considerar en un inyectable, de tal forma que las evaluaciones sean significativas o representativas, por lo tanto debe hacerse el cálculo de cuantas ampollitas se necesitan y cuanto de la solución inyectable se tendrá que preparar.

En los estudios de estabilidad se evalúan 3 lotes significativos, cada uno se fabrica independientemente, de tal forma que se pueda evaluar la reproducibilidad.

### 3.3.2. Lotes piloto para estabilidad.

Para los estudios de estabilidad se requiere de tres lotes piloto realizados en las mismas condiciones manteniendo características similares.

El procedimiento de fabricación para elaborar 1000 ampollitas de Fármaco A se especifica en el anexo 3.B.

Cada ampollita se llena a un volumen de 2 mL + 0.15 mL (F.E.U.M. <sup>19</sup>) con solución inyectable de Fármaco A, equivalente a 4 mg de Fármaco A. Las ampollitas fabricadas de vidrio No. 2 con un volumen de 2 mL. (U.S.P.) <sup>20)</sup>

Al consultar las farmacopeas (F.E.U.M. <sup>21)</sup>) las características que deben ser evaluadas en un inyectable son las que se reportan en la siguiente tabla:

Tabla 3.H. Características iniciales que se evalúan en el inyectable.

Prueba No.	Prueba	Ampolletas para analizar
1	Valoración del principio activo	20
2	Esterilidad	20
3	Partículas	Todas (inspección visual)*
4	pH	20
5	Pirógenos	20
6	Claridad	20
7	Volumen	20

\* Se analizan las partículas en el rango de 40 - 50  $\mu\text{m}$ , ya que son apreciadas por el ojo humano perfectamente sin ayuda de instrumentos.

Las ampolletas correspondientes a cada lote son sometidas a diferentes condiciones que son especificadas en la tabla 3.J.

Tabla 3.J. Condiciones de estabilidad para cada lote.

No. de ampolletas	Condiciones
216	Refrigeración $\cong$ 4 °C
216	Temperatura Ambiente (T.A)
216	30 °C
216	40 °C

°C= Grados centígrados. T.A= Temperatura Ambiente.

La metodología para cada uno de los tres lotes es la siguiente:

Por cada lote se fabrican 1000 ampolletas (se toma en cuenta las ampolletas que salgan mal en el proceso) que equivalen a 2000 mL de solución de Fármaco A (2 mg / mL), se sigue el procedimiento que se presenta en el Anexo 3.B. Identificar cada una de las ampolletas del lote piloto para evitar confusiones entre condiciones y lotes de acuerdo a la tabla 3.J.

### 3.3.3. Lotes piloto para estabilidad.

Cada lote sigue la siguiente metodología para su análisis:

Una vez que las ampolletas se colocan en la estufa con la temperatura que le corresponde se realizan los análisis correspondientes.

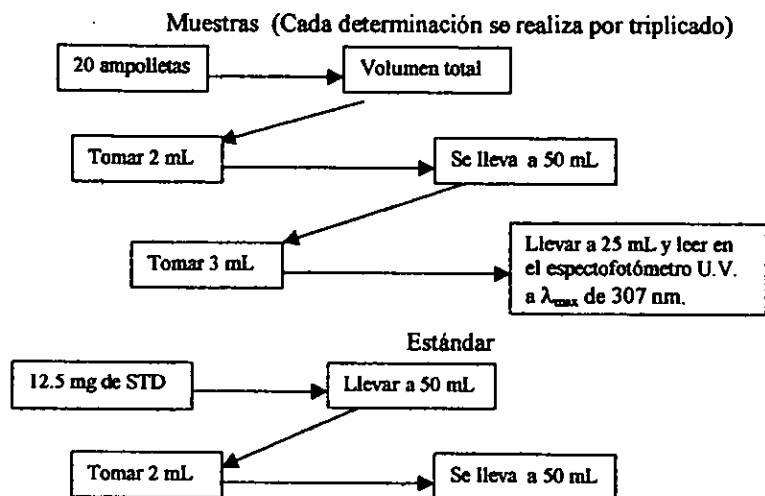
En el análisis no se consideran las pruebas enumeradas en la tabla 3.K.

Para cada lote se realizan los análisis a cada temperatura y cada mes.

Tabla 3.K. Análisis cada mes de la condición estabilidad.

No.	Prueba	Especificación	Análisis	Análisis	Análisis
1	pH	3.3 – 3.8	30 días	60 días	90 días
2	Valoración	95 – 105 %			
3	Volumen	2.0 – 2.2 mL			
4	Cromatografía Estándar	--- Mancha corresponde solo al P.A. --- Usado como referencia			
5	Aspecto	Solución libre de partículas, incolora, homogénea, sin precipitado.			

La valoración se realiza de la siguiente forma:



## Capítulo 4

### 4.0. Resultados.

A continuación se recopilan los resultados y observaciones de cada prueba realizada de acuerdo con los incisos del capítulo No. 3 (diseño experimental).

### 4.1. Resultados de preformulación.

#### 4.1.1. Resultados de solubilidad.

Las determinaciones se realizan a temperatura ambiente:

Tabla 4.A. Solubilidad del principio activo (P.A.) de acuerdo a la tabla 3.A. (sección 3.1.1).

Prueba	Disolvente	Solubilidad	Cantidad soluble (g/mL)
1	Agua desmineralizada	Soluble	0.1 g de P.A. / 6 mL H <sub>2</sub> O
2	Isopropanol	No soluble	----
3	Metanol	Soluble	0.1 g de P.A. / 0.4 mL Metanol
4	Acetona	No soluble	----
5	Etanol	Soluble	----
6	Cloroformo	Soluble	----
7	Eter de petróleo	Soluble	----
8	Acetato de etilo	No soluble	----
9	Solución de HCl 0.1 M	Soluble	0.1 g de P.A. / 7 mL HCl 0.1 M

#### 4.1.2. Resultados de selección del sistema de detección.

Las estructuras de posibles productos de degradación se presentan en el Anexo 4.

Los disolventes elegidos son: Metanol (para permitir correr la molécula de P.A. en la placa cromatográfica debido a la polaridad) y acetato de etilo (disolvente no polar para regular el corrimiento de la mancha del P.A.).

Tabla 4.B. Resultados de corrimiento del P.A. en diferentes proporciones de los disolventes elegidos.

Prueba	Relación de disolventes	rf	Observaciones
1	10 Metanol	0.75	Se obtiene una mancha deforme con un ligero barrido.
2	10 Acetato de etilo	0.05	La mancha esta perfectamente formada.
3	9 Metanol + 1 Acetato de etilo	0.65	Similar a prueba 1
4	1 Metanol + 9 Acetato de etilo	0.09	Similar a prueba 2
5	7 Metanol + 3 Acetato de etilo	0.61	Similar a prueba 1
6	3 Metanol + 7 Acetato de etilo	0.39	Similar a prueba 2
7	5 Metanol + 5 Acetato de etilo	0.54	Un ligero barrido alrededor de la mancha.

Tabla 4.C. Resultados del rf del P.A. comparando con la adición de NH<sub>4</sub>OH.

Prueba	Relación de disolventes	rf	Observaciones
8	50 Metanol + 50 Acetato de etilo + 4 gotas de NH <sub>4</sub> OH	0.53	Se observa una mancha circular perfectamente formada.
9	50 Metanol + 50 Acetato de etilo	0.54	Se obtiene la mancha deforme con barrido.



#### 4.1.3. Resultados de productos de degradación.

En la siguiente tabla se presenta los resultados de las muestras sometidas a degradación en diferentes ambientes, de acuerdo con la tabla 3.D. de la sección 3.1.3.

Las soluciones acuosas, con HCl y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 35 % son transparentes, incoloras, sin cristales o precipitado. Al agregar el P.A. en la solución de NaOH se forma una suspensión.

Los cristales del estándar son blancos a ligeramente cremosos.

Tablas 4.D. Resultados de productos de degradación.

Tercer día			
Prueba	Reactivo /Condición	rf	Observaciones
1	H <sub>2</sub> O/60°C	0.59	La solución se mantiene sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
2	NaOH/60° C	0.54	La suspensión presenta ligero color café. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
3	HCl/60°C	---	La solución presenta ligero color café. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
4	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /30°C	0.53	La solución presenta ligero color café. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
5	H <sub>2</sub> O/T.A.	0.53	La solución se mantiene sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
6	Luz solar / T.A.	0.52	Polvo blanco ligeramente cremoso. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
7	Estándar / T.A.	0.52	Polvo blanco cristalino. En la C.C.F. solo se observa una mancha.

Sexto día		
Prueba	rf	Observaciones
1	0.53	La solución se mantiene sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
2	0.49	La suspensión presenta un precipitado color café. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
3	0.48	La solución presenta ligero color café con un ligero precipitado. En la C.C.F. se observa un pequeño barrido en el origen.
4	0.49	La solución presenta color café. En la C.C.F. se observa un barrido en todo el corrimiento del disolvente.
5	0.53	La solución se mantiene sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
6	0.54	Polvo blanco cremoso. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
7	0.53	Polvo blanco cristalino. En la C.C.F. solo se observa una mancha.

Noveno día		
Prueba	rf	Observaciones
1	0.61	La solución se mantiene sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
2	0.55	La suspensión presenta un precipitado color café. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
3	---	La solución presenta un color café oscuro. En la C.C.F. se observa un barrido desde el origen hasta el corrimiento del estándar, se aprecian varias manchas en el corrimiento.
4	0.49	La solución presenta color café. En la C.C.F. se observa un barrido desde el origen hasta el corrimiento del disolvente, se observa la mancha del P.A.
5	0.53	La solución se mantiene sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
6	0.54	Polvo grueso blanco crema. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
7	0.53	Polvo blanco cristalino. En la C.C.F. solo se observa una mancha.

Doceavo día		
Prueba	rf	Observaciones
1	0.65	La solución se mantiene sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
2	0.32	La suspensión es color café fuerte. En la C.C.F. se observa solo una pequeña mancha que no corresponde al P.A., no hay presencia de barrido.
3	0.46	La solución es color café oscuro con precipitado. En la C.C.F. se observa un barrido desde el origen hasta el corrimiento de la mancha principal.
4	---	La solución es color café. En la C.C.F. se observa un barrido desde el origen hasta el corrimiento del disolvente.
5	0.60	La solución se mantiene sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
6	0.61	Polvo grueso blanco crema. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
7	0.59	Polvo blanco cristalino ligeramente cremoso. En la C.C.F. solo se observa una mancha.

Quinceavo día		
Prueba	rf	Observaciones
1	0.51	La solución se mantiene sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
2	---	La suspensión es color café. No se aprecia ninguna mancha en la cromatografía.
3	---	La solución es color café oscuro con precipitado. En la C.C.F. se observa un barrido desde el origen hasta 3.7 % de corrimiento del disolvente.
4	---	La solución es color café. En la C.C.F. se observa un barrido desde el origen hasta un 16.3 % de corrimiento del disolvente.
5	0.50	La solución se mantiene sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
6	0.51	Polvo grueso blanco crema. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
7	0.52	Polvo blanco cristalino ligeramente cremoso. En la C.C.F. solo se observa una mancha.

Dieciochoavo día		
Prueba	rf	Observaciones
1	0.63	La solución se mantiene sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
2	---	La suspensión está ennegrecida. No se aprecia ninguna mancha en la cromatografía.
3	---	La solución es color café oscuro con precipitado. En la C.C.F. se observa un barrido desde el origen hasta 5 % de corrimiento del disolvente.
4	---	La solución es color café. En la C.C.F. se observa un barrido desde el origen hasta un 19 % de corrimiento del disolvente.
5	0.58	La solución se mantiene sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
6	0.64	Polvo grueso blanco crema. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
7	0.64	Polvo blanco cristalino ligeramente cremoso. En la C.C.F. solo se observa una mancha.

Veintiunavo día		
Prueba	rf	Observaciones
1	0.63	La solución se mantiene sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
2	---	La suspensión está ennegrecida. No se aprecia ninguna mancha en la cromatografía.
3	---	La solución es color café oscuro con precipitado. En la C.C.F. se observa un barrido desde el origen.
4	---	La solución es color café. En la C.C.F. se observa un barrido desde el origen.
5	0.62	La solución se mantiene sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
6	---	Polvo grueso blanco grisáceo. En la C.C.F. No se determinó corrimiento.
7	0.6	Polvo blanco cristalino ligeramente cremoso. En la C.C.F. solo se observa una mancha.

#### 4.1.4. Resultados del monitoreo del P.A. a diferentes pHs.

Se recopilan los resultados de las diferentes pruebas, en el monitoreo de pH de acuerdo a la tabla 3.E. de la sección 3.1.4.

Las soluciones son homogéneas, translúcidas, incoloras, sin partículas o cristales; excepto la suspensión con buffer de fosfatos debido a que no hay disolución del P.A.

Tablas 4.E. Resultados de pruebas de pH.

Tercer día			
Prueba	Reactivo/condición	rf	Observaciones
1	Buffer acetatos pH: 2.45	0.54	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo una mancha.
2	Buffer acetatos pH: 2.80	0.54	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo una mancha.
3	Buffer acetatos pH: 3.50	0.46	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo una mancha.
4	Buffer acetatos pH: 3.70	0.54	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo una mancha.
5	Buffer acetatos pH: 4.40	0.54	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo una mancha.
6	Buffer acetatos pH: 4.60	0.52	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo una mancha.
7	Buffer citratos pH: 5.00	0.52	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo una mancha.
8	Buffer acetatos pH: 5.00	0.52	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo una mancha.
9	Buffer fosfatos pH: 7.00	0.50	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo una mancha.
10	Estándar	0.56	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo una mancha.

Sexto día		
Prueba	rf	Observaciones
1	0.71	Solución sin cambios. En la C.C.F. se observa mancha en el rf señalado y otra en el origen.
2	0.68	Solución sin cambios. En la C.C.F. se observa mancha en el rf señalado y otra en el origen.
3	0.66	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
4	0.65	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
5	0.64	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
6	0.64	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
7	0.64	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
8	0.63	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
9	0.62	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
10	0.67	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.

Noveno día		
Prueba	rf	Observaciones
1	----	No se aprecia mancha.
2	---	No se aprecia mancha.
3	0.39	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
4	0.38	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
5	0.39	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
6	0.39	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
7	0.39	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
8	0.42	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
9	0.42	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
10	0.47	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.

Doceavo día		
Prueba	rf	Observaciones
1	---	No se aprecia mancha.
2	---	No se aprecia mancha.
3	0.49	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
4	0.49	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
5	0.49	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
6	0.48	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
7	0.48	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
8	0.47	Solución sin cambio. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
9	---	No se observa mancha.
10	0.52	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.

Quinceavo día		
Prueba	rf	Observaciones
1	0.66	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
2	0.66	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
3	---	Solución sin cambios. En la C.C.F. no se observa mancha.
4	0.65	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
5	0.66	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
6	0.65	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
7	0.62	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
8	0.64	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
9	0.62	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
10	0.63	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.

Dieciochoavo día		
Prueba	rf	Observaciones
1	---	No se observa mancha.
2	0.62	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
3	0.62	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
4	0.62	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
5	0.63	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
6	0.62	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
7	0.64	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
8	0.63	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
9	---	Suspensión sin cambios. No se realizó la determinación.
10	0.63	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.

#### 4.1.5. Resultados de compatibilidad fármaco - excipientes.

De acuerdo con la literatura consultada se elige regulador de pH No. 1 y regulador de pH No. 2 para realizar buffer con  $\text{pH} \approx 3.5$ , considerando el rango de pH de 3.2 - 3.8 de acuerdo a los resultados obtenidos en la sección 4.1.4.

A continuación se dan los resultados obtenidos de la compatibilidad de principio activo - excipiente (P.A. - Ex.) de acuerdo a la tabla 3.F. de la sección 3.1.5.

Las soluciones son homogéneas, translúcidas, incoloras, sin partículas o cristales.

Tablas 4.F. Resultados de la relación fármaco - excipientes.

Quinto día			
Prueba	Relación P.A. - Ex.	rf	Observaciones
1	P.A. - Solución reguladora de pH.	0.66	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
2	P.A. - Solución isotónica	0.67	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo se observa una mancha.
3	Estándar.	0.66	Polvo blanco cristalino. En la C.C.F. solo se observa una mancha.

Décimo día		
Prueba	rf	Observaciones
1	0.80	Solución sin cambios. Solo se observa una mancha en la C.C.F.
2	0.82	Solución sin cambios. Solo se observa una mancha en la C.C.F.
3	0.86	Polvo blanco cristalino. Solo se observa una mancha en la C.C.F.

Decimoquinto día		
Prueba	rf	Observaciones
1	0.42	Solución sin cambios. Solo se observa una mancha en la C.C.F.
2	0.42	Solución sin cambios. Solo se observa una mancha en la C.C.F.
3	0.47	Polvo blanco cristalino. Solo se observa una mancha en la C.C.F.

Veintavo día		
Prueba	rf	Observaciones
1	0.50	Solución sin cambios. Solo se observa una mancha en la C.C.F.
2	0.50	Solución sin cambios. Solo se observa una mancha en la C.C.F.
3	0.52	Polvo blanco cristalino. Solo se observa una mancha en la C.C.F.

## 4.2. Resultados de formulación.

### 4.2.1. Resultados de formulación.

Los formatos de los procedimientos para los lotes de 100 y 250 se describen paso por paso en el anexo 3.A.

Con respecto al procedimiento de la sección 3.2.2, solo se modificó la forma de adición de los componentes, así como las proporciones en que debe ir disuelto cada uno en el paso que le corresponde. Por lo demás se sigue manteniendo el formato.

### 4.2.2. Resultado de ciclados.

A continuación se presentan los resultados de las pruebas realizadas a la solución inyectable correspondiente a las pruebas de ciclado de acuerdo con sección 3.2.2.

La solución que se prepara es homogénea, transparente, incolora, sin partículas o cristales.

Es importante disolver el principio activo (P.A.) en la solución buffer, aunque sea soluble en agua, ya que si se realiza des esta forma necesitaría agitación y calentamiento para disolver los cristales, en cambio se facilita mucho la disolución en solución buffer en un pH ácido.

Tabla 4.H. Resultados de ciclados.

Prueba	Solución /condición	rf	Observaciones
1 (3 <sup>er</sup> día)	Solución P.A. 40 °C	0.51	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo una mancha.
1 (3 <sup>er</sup> día)	Estándar	0.53	Polvo blanco cristalino. Solo una mancha en C.C.F.
1 (6 <sup>o</sup> día)	Solución P.A. 40 °C	0.63	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo una mancha.
1 (6 <sup>o</sup> día)	Estándar	0.64	Polvo blanco cristalino. Solo una mancha en C.C.F.
1 (9 <sup>o</sup> día)	Solución P.A. 40 °C	0.61	Solución sin cambios. En la C.C.F. solo una mancha.
1 (9 <sup>o</sup> día)	Estándar	0.63	Polvo blanco cristalino. Solo una mancha en C.C.F.

### 4.3. Resultados de estabilidad.

#### 4.3.1. Resultados del primer mes de estabilidad.

Considerando la tabla 3.K. de la sección 3.3.3. se obtienen los siguientes resultados:

Tablas 4.K. Resultados de los análisis iniciales.

Análisis iniciales			
No.	Prueba/especificación	Resultado	Observación
1	pH / 3.2-3.8	L1= 3.36, L2=3.31, L3=3.35	Cumple con especificación.
2	Valoración/ 95-105%	L1= 102.3%, L2= 103.5%, L3= 102.7%	Cumple con especificación.
3	Volumen/ 2.0-2.2 mL	L1= 2.15 mL, L2= 2.13 mL, L3= 2.09 mL	Cumple con especificación.
4	Cromatografía	L1=0.58, L2=0.56, L3=0.56 Std.= 0.59	Se representan los rf de cada lote
5	Aspecto	Solución sin partículas, incolora, translúcida.	Los resultados son para los tres lotes.
6	Esterilidad	Ausencia de organismos	Ausencia de microorganismos

#### Primer mes de estabilidad

Tabla 4.K. Cromatografía Lote 1 (L1), Lote 2 (L2), Lote 3 (L3).

Primer mes de estabilidad				
Condición	rf L1	rf L2	rf L3	Observación
Refrigeración	0.52	0.53	0.53	Sin cambios. En cada caso solo hay una mancha
30 °C	0.64	0.52	0.58	Sin cambios. En cada caso solo hay una mancha
40 °C	0.54	0.54	0.54	Sin cambios. En cada caso solo hay una mancha
Temp. Amb.	0.53	0.51	0.52	Sin cambios. En cada caso solo hay una mancha
Estándar	0.54			Sin cambios. En cada caso solo hay una mancha

Tabla 4.K. Volúmenes.

Primer mes de estabilidad		
Condición	Volumen (mL) / dosis	Volumen (mL) / 20 unidades
Refrigeración	L1= 2.11, L2= 2.12, L3= 2.09	L1= 42.2, L2= 43.1, L3= 41.8
30 °C	L1= 2.06, L2= 2.08, L3= 2.10	L1= 41.2, L2= 41.6, L3= 42.0
40 °C	L1= 2.07, L2= 2.14, L3= 2.13	L1= 41.4, L2= 42.8, L3= 42.6
Temp. Amb.	L1= 2.05, L2= 2.05, L3= 2.11	L1= 41.1, L2= 41.0, L3= 41.0

Tabla 4.K. pHs.

Primer mes de estabilidad		
Condición	pH	Observaciones
Refrigeración	L1=3.36, L2=3.32, L3=3.37	Dentro de límites
30 °C	L1=3.33,	Dentro de límites

	L2=3.32, L3=3.37	
40 °C	L1=3.35, L2=3.32, L3=3.37	Dentro de límites
Temp. Amb.	L1=3.31, L2=3.32, L3=3.37	Dentro de límites

Tabla 4.K. Valoración primer mes de estabilidad.

Primer mes de estabilidad			
Condición	Especificación	%	Observación
Refrigeración	95 - 105 %	L1=101.32 L2=102.03 L3=101.35	Todas las determinaciones dentro del rango
30 °C		L1=101.80 L2=103.83 L3=102.48	Todas las determinaciones dentro del rango
40 °C		L1=102.48 L2=102.93 L3=101.58	Todas las determinaciones dentro del rango
Temp. Amb.		L1=101.32 L2=104.69 L3=102.48	Todas las determinaciones dentro del rango. La determinación del lote 2 esta un poco alta.

### Segundo mes de estabilidad.

Tabla 4.K. Cromatografía de lotes L1, L2, L3.

Segundo mes de estabilidad				
Condición	rf L1	rf L2	rf L3	Observación
Refrigeración	0.51	0.51	0.53	Sin cambios. En cada caso solo hay una mancha
30 °C	0.52	0.52	0.51	Sin cambios. En cada caso solo hay una mancha
40 °C	0.52/ 0.46	0.54	0.54	Para L1 se observan dos manchas diferentes, para los otros dos no hay cambios.
Temp. Amb.	0.53	0.51	0.52	Sin cambios. En cada caso solo hay una mancha
Estándar	0.55			Sin cambios. En cada caso solo hay una mancha

Tabla 4.K. Volúmenes.

Segundo mes de estabilidad		
Condición	Volúmen (mL) / dosis	Volúmen (mL) / 20 unidades
Refrigeración	L1= 2.06, L2= 2.03, L3= 2.10	L1= 41.3, L2= 40.6, L3= 42.0
30 °C	L1= 2.00, L2= 2.09, L3= 2.01	L1= 40.1, L2= 41.8, L3= 40.2
40 °C	L1= 2.07, L2= 2.12, L3= 2.17	L1= 41.4, L2= 42.4, L3= 43.4
Temp. Amb.	L1= 2.05, L2= 2.11, L3= 2.06	L1= 41.1, L2= 42.2, L3= 41.2



Tabla 4.K. pHs.

Segundo mes de estabilidad		
Condición	pH	Observaciones
Refrigeración	L1=3.27, L2=3.29, L3=3.30	Dentro de límites
30 °C	L1=3.28, L2=3.30, L3=3.38	Dentro de límites
40 °C	L1=3.29, L2=3.28, L3=3.28	Dentro de límites
Temp. Amb.	L1=3.27, L2=3.29, L3=3.29	Dentro de límites

Tabla 4.K. Valoración del segundo mes de estabilidad.

Segundo mes de estabilidad			
Condición	Especificación	%	Observación
Refrigeración	95 - 105 %	L1=103.29 L2=101.35 L3=103.07	Todas las determinaciones dentro del rango
30 °C		L1=102.45 L2=103.07 L3=102.85	Todas las determinaciones dentro del rango
40 °C		L1=103.29 L2=101.31 L3=103.90	Todas las determinaciones dentro del rango
Temp. Amb.		L1=102.48 L2=101.53 L3=102.41	Todas las determinaciones dentro del rango

### Tercer mes de estabilidad

Tabla: Cromatografía de lotes L1, L2, L3

Tercer mes de estabilidad				
Condición	rf L1	rf L2	rf L3	Observación
Refrigeración	0.58	0.59	0.60	Sin cambios. En cada caso solo hay una mancha
30 °C	0.59	0.59	0.57	Sin cambios. En cada caso solo hay una mancha
40 °C	0.57	0.59	0.58	Sin cambios. En cada caso solo hay una mancha
Temp. Amb.	0.58	0.60	0.60	Sin cambios. En cada caso solo hay una mancha
Estándar	0.60			Sin cambios. En cada caso solo hay una mancha

Tabla 4.K. Volúmenes.

Tercer mes de estabilidad		
Condición	Volumen (mL) / dosis	Volumen (mL) / 20 unidades
Refrigeración	L1= 2.05, L2= 2.10, L3= 2.05	L1= 41.0, L2= 42.0, L3= 41.0
30 °C	L1= 2.04, L2= 2.11, L3= 2.07	L1= 40.8, L2= 42.2, L3= 41.4
40 °C	L1= 2.09, L2= 2.06, L3= 2.14	L1= 41.8, L2= 41.2, L3= 42.8
Temp. Amb.	L1= 2.06, L2= 2.03, L3= 2.13	L1= 41.2, L2= 40.6, L3= 42.6

Tabla 4.K. pHs.

Tercer mes de estabilidad		
Condición	pH	Observaciones
Refrigeración	L1=3.29, L2=3.29, L3=3.31	Dentro de límites
30 °C	L1=3.29, L2=3.30, L3=3.27	Dentro de límites
40 °C	L1=3.30, L2=3.28, L3=3.28	Dentro de límites
Temp. Amb.	L1=3.28, L2=3.28, L3=3.29	Dentro de límites

Tabla 4.K. Valoración del tercer mes de estabilidad.

Tercer mes de estabilidad			
Condición	Especificación	%	Observación
Refrigeración	95 - 105 %	L1=101.63 L2=101.42 L3=102.28	Todas las determinaciones dentro del rango
30 °C		L1=101.20 L2=101.63 L3=100.34	Todas las determinaciones dentro del rango
40 °C		L1=101.42 L2=101.85 L3=101.20	Todas las determinaciones dentro del rango
Temp. Amb.		L1=100.99 L2=100.77 L3=100.55	Todas las determinaciones dentro del rango

A continuación se da el espectro U.V. del Fármaco A en el rango de 220 - 330 nm. Para una solución 10 µ / mL. Con el máximo de absorción a 307 nm a la que se lee en el espectro.

# Capítulo 5

## 5.0 Análisis de Resultados.

### 5.1. Análisis de resultados de preformulación.

#### 5.1.1. Resultados de solubilidad.

De acuerdo con la tabla 4.A. de la sección 4.1.1. (resultados de solubilidad), los disolventes en los que se logró solubilizar el principio activo fueron agua desmineralizada, metanol, etanol y solución de HCl 0.1 M, obteniendo una mayor solubilidad en metanol, con respecto a otros disolventes ensayados. Estos datos se usan para otras pruebas.

#### 5.1.2. Selección del sistema.

Para obtener el sistema de elución se requiere de un  $r_f$  aproximado de 0.5. Al usar metanol se obtienen  $r_f$ s mayores al esperado debido a la polaridad del disolvente, provoca el arrastre de las moléculas del principio activo por la placa de gel de sílice. Para contrarrestar el efecto se usan diversas proporciones de un compuesto no polar, tal como acetato de etilo. Probando diferentes concentraciones de los dos disolventes se encuentra que la relación 5:5 de los dos es la que más se asemeja al  $r_f$  requerido, por lo tanto se elige esta proporción para el sistema de elución. Al correr el estándar con la mezcla se observa que no importando la concentración en que se adicione el estándar siempre aparece la mancha en forma de un barrido provocando que no se pueda determinar de una forma correcta el  $r_f$  del estándar.

Para evitar el problema del barrido al sistema de elución se le agregan una gotas de hidróxido de amonio concentrado provocando un mejor corrimiento del principio activo en la cromatoplaça.

#### 5.1.3. Productos de degradación.

Al detectar los posibles cambios del principio activo en diferentes ambientes y temperaturas se observa que la molécula del principio activo sufre cambios con el tiempo, se observan a simple vista en los frascos donde se encuentra la muestra como en el corrimiento en las cromatoplaças al revelar con lámpara de U.V.

En los resultados del tercer día se aprecia que las soluciones o suspensiones en ácido, peróxido y álcali cambian ligeramente de color (café), mientras que en la cromatoplaças no se observan cambios. En los frascos que se someten a luz y agua no se observan cambios, así como en las cromatografías.

Al sexto día las soluciones que están en ambientes extremos adquieren una tonalidad un poco más oscura. En las cromatoplaças se aprecian unas manchas cerca del origen en ambiente ácido; mientras que en peróxido se observa un barrido desde el origen hasta el corrimiento de la mancha principal; en ambiente alcalino no se observan manchas diferentes al estándar. En las soluciones que se exponen a luz y agua no se observan cambios tanto en la cromatografía como en las soluciones.

Al noveno día se aprecia más el cambio en las soluciones con condiciones extremas. En las cromatoplaças se aprecian los barrido tanto en ácido como en peróxido; mientras que en álcali no se aprecian cambios en la cromatografía. En luz y agua no se observa cambios con respecto al estándar

A partir del doceavo día en adelante se aprecia la descomposición completa del principio activo en presencia de la base, ácido y peróxido, ya que en las cromatografías se observan barridos y manchas que no corresponden al principio activo. Aunque las condiciones son drásticas se alcanza a corroborar que factores como el pH afectan al principio activo. En los demás ambientes no se aprecian cambios en las soluciones y en las cromatografías, lo cual nos indica que el principio activo no es sensible a la luz, al oxígeno, a la humedad, etc.

#### **5.1.4. Monitoreo del P.A. a diferentes pHs.**

Como el principio activo es sensible a ambientes drásticos y uno de ellos es el pH, se elige un intervalo amplio de pH (2.45 a 7) para monitorear el comportamiento del principio activo, además para mantener disuelta la base y evitar problemas de cristalización o precipitación. Las muestras no se someten a pH mayores de 7 (como se puede apreciar en la solución que tiene buffer de fosfatos pH 7) porque el principio activo es una base y a pHs mayores no se disuelve.

Al tercer día de análisis no se observa cambios en las soluciones, tampoco se aprecia en las cromatografías, todos los rf corresponde con los del estándar.

Al sexto día no se observan cambios en las soluciones. En las cromatografías se aprecian manchas cerca del origen en las soluciones con pHs 2.45 y 2.8, mientras que las otras soluciones permanecen sin cambios.

En el noveno y doceavo día no se aprecia cambio en las soluciones. En las cromatografías para las soluciones de pH 2.45 y 2.8 no se observan manchas, probablemente el problema se debió a que no se colocó suficiente cantidad de muestra para poder visualiza al U.V. y apreciar el cambio en las soluciones, con respecto a las demás soluciones todas coincidieron con el estándar.

Durante el quinceavo y dieciochoavo días de análisis no se aprecian cambios en las soluciones. En las cromatografías no se apreciaron cambios en las manchas para todas las soluciones.

Al término del estudio no se aprecia el efecto del pH en las soluciones a las condiciones sometidas, por lo que es necesario consultar la literatura donde se somete al principio activo a pH de 3 a 5 siendo estable la solución en estas condiciones.

#### **5.1.5. Compatibilidad fármaco - excipientes.**

Se propone la solución reguladora por ser permitida para formular parenterales y porque en la literatura existen evaluaciones del principio activo con la solución reguladora. Se propone regulador de isotonicidad para hacer la solución isotónica con los fluidos del organismo. Como disolvente se usa agua porque es ampliamente usado y disuelve el principio activo y los excipientes.

El principio activo con solución reguladora de pH a un pH 3.5 no presenta problemas durante el periodo de monitoreo, la solución se mantuvo con características similares a las iniciales, tal como se realizó la solución. Comparando las cromatografías de los cuatro monitoreos no se aprecian cambios que indiquen incompatibilidad.

El principio activo con solución isotónica no sufrió cambios durante el periodo de análisis. En las cromatografías no se observaron cambios con respecto al estándar durante el periodo de monitoreo.

Al no presentarse alguna evidencia de incompatibilidad se sigue con las pruebas para formular.

## **5.2. Análisis de resultados de formulación**

### **5.2.1. Formulación.**

El procedimiento de fabricación es fácil de realizar, ya que cada sólido es disuelto antes de incorporarse a la mezcla final, evitando partículas no disueltas en solución. Al realizar la soluciones parenterales lo más complicado es mantener condiciones asépticas, libre de todo tipo de contaminación y el llenado que se especifica.

Los procedimientos se especifican detalladamente en los anexos 3.A. y 3.B.

Los excipientes que se usan para formular se han reportado en la literatura y se han realizado estudios en condiciones drásticas de temperatura. Por esto no se detalla mucho acerca de la elección de cantidades de excipientes y optimización de la formulación.

### **4.2.2. Resultado de ciclados.**

Se realizó el análisis por 9 días de la formulación en condiciones de ciclado para observar cambios físicos de la formulación, tales como cambio de color, precipitación, cristalización y alguna posible incompatibilidad de la formulación analizando por cromatografía.

De acuerdo con los resultados obtenidos en la tabla 4.H. no se apreció ningún cambio durante el periodo que se sometieron las muestras a ciclado, las soluciones se mantuvieron sin cambios y en las cromatografías no se apreciaron cambios que pudieran dar indicios de incompatibilidad en la fórmula.

Las pruebas de preformulación sirvieron para escoger la forma más adecuada de adicionar los excipientes y principio activo, así como las pruebas hechas para fabricar los diferentes lotes.

Al no encontrar problemas de incompatibilidad o inestabilidad de la formulación el siguiente paso fue realizar los lotes de estabilidad y someter las muestras a estudios de estabilidad.

## **5.3. Análisis de resultados de los estudios de estabilidad.**

Al realizar los lotes de estabilidad el rendimiento obtenido en ampollitas finales fue aproximadamente del 75 % para cada lote, mientras que un 25 % de cada lote se perdió durante el ajuste de la máquina llenadora, solución que se quedó en los contenedores de las soluciones, proceso de llenado, verificación de volúmenes de llenado por unidad y ampollitas defectuosas.

### **5.3.1. Determinaciones iniciales.**

Los resultados iniciales de los tres lotes cumplieron con las especificaciones de acuerdo con los valores de la tabla 4.K., quedando dentro de los parámetros especificados para cada prueba los tres lotes. Casi todas las pruebas estuvieron dentro de los valores que se esperaba, solo el valor de pH resultó ser menor, ya que se esperaba un pH de 3.5 y los valores estuvieron cerca del límite inferior.

### 5.3.2. Primer mes de estabilidad.

Al analizar los resultados del primer mes de estabilidad vemos que en cuanto a las cromatografías realizadas cada condición sometida cumple las especificaciones, esto es, solo se observa una mancha correspondiente al estándar para cada condición.

En cuanto al volumen de llenado promedio y por dosis todas las ampollas cumplieron con la especificación, nunca hubo una ampolla con volúmenes menores a 2.0 mL o mayores de 2.15 mL.

En la valoración vemos que los análisis de los tres lotes cumplen con la especificación, aunque los porcentajes obtenidos están arriba del 100 %, ningún valor sale del límite.

La solución en las diferentes condiciones son incoloras, sin partículas, cristales o precipitado y se mantienen homogéneas en los tres lotes de estabilidad.

### 5.3.3. Segundo mes de estabilidad.

En el segundo mes de estabilidad se observa que para cada condición los  $r_f$  obtenidos de las muestras coinciden con los del estándar, excepto para el lote 1 en la condición de 40 °C se observan dos manchas diferentes, lo que podría indicar que se trata de contaminación. En las cromatografías para las demás condiciones del mismo lote no se observan cambio, incluso en los lotes 2 y 3 en la misma condición no se observan cambios que pudiesen indicar degradación, ya que se mantienen los  $r_f$  similares a los del estándar.

Al igual que para el primer mes de estabilidad, en el segundo mes los volúmenes promedio y por dosis quedaron dentro del intervalo establecido. En cuanto al pH disminuyó un poco, quedando prácticamente en el límite inferior establecido. En las determinaciones iniciales el pH fue bajo, pero, disminuyó al someter a estabilidad, por lo que hay que analizar los valores del tercer mes de estabilidad para ver si se mantiene en el rango establecido o sale de límites.

En la valoración ninguna determinación quedó fuera del intervalo establecido para cada condición y para cada lote, los porcentajes en las determinaciones se mantienen mayores al 100 % no se nota disminución significativa que indique de gradación.

La solución en las ampollas de cada condición en los tres lotes se mantiene translúcida, incolora, sin partículas, cristales o precipitado, manteniéndose homogéneas, lo que corrobora los resultados de las cromatografías.

### 5.3.4. Tercer mes de estabilidad.

En cuanto a las cromatografías para el tercer mes de estabilidad se observa que solo se aprecia la mancha del principio activo en los tres lotes de estabilidad y para todas las condiciones, por lo que la mancha detectada en la cromatografía del segundo mes de estabilidad pudo deberse a una posible contaminación de la muestra analizada, ya que para la misma condición y mismo lote no se observa doble mancha.

En cuanto al volumen no hubo cambios al realizar las determinaciones, las muestras analizadas para cada condición y para cada lote cumplen con especificaciones.

El pH en las diferentes condiciones se mantuvo en el límite inferior especificado para cada condición y para cada lote siendo el valor más bajo 3.27, por lo que se cumplió la condición.

En cuanto al porcentaje en la valoración vemos que se mantuvo casi igual, no hubo variación significativa para las diferentes condiciones en cada lote y tampoco hubo variación entre lotes,

lo que nos indica que la formulación es estable químicamente a las condiciones y por el periodo que se sometió la forma farmacéutica.

Las soluciones de cada condición en los tres lotes de estabilidad se mantuvieron sin cambio, las soluciones fueron claras, homogéneas, transparentes, incoloras, sin partículas o precipitado.

## Capítulo 6

### 6.0 Conclusiones.

El objetivo de la tesis fue obtener una forma farmacéutica estable. Además siguiendo una metodología lógica ir comprobando en cada etapa que se cumple con los requisitos mínimos par lograr la estabilidad. De acuerdo con los resultados obtenidos la forma farmacéutica es estable física y químicamente de acuerdo a los resultados de las diferentes pruebas. Con lo que respecta a la parte microbiológica las determinaciones iniciales fueron satisfactorias, pero, en cuanto a un seguimiento en el periodo de estabilidad no se puede comprobar la estabilidad microbiológica.

Como ya se mencionó en el párrafo anterior en la hipótesis planteada de seguir una metodología adecuada (preformulación, formulación y estabilidad) para que la forma farmacéutica desarrollada sea estable, se comprobó que en cada paso del desarrollo se cumplió con los requisitos físicos y químicos para mantener la estabilidad en las condiciones a las que fue sometida la forma farmacéutica.

Quizá el método para identificar la incompatibilidad del principio activo o la compatibilidad fármaco - excipientes (cromatografía de capa fina) no fue una técnica de alta resolución, pero, se logró dar seguimiento y poder comprobar que el principio activo es estable en ciertas condiciones y en si la forma farmacéutica es estable. La forma ideal hubiese sido identificar los productos de degradación o posibles incompatibilidades por HPLC, para tener una mayor certeza al identificar productos de degradación o posibles incompatibilidades en cantidades traza que está fuera del alcance de cromatografía de capa fina e incluso de la técnica de cuantificación U.V.



## Capítulo 7

### 7.0. Bibliografía.

1. FEUM 6ª edición, SSA 1994, formas farmacéuticas, p.p. 18
2. British Pharmacopoeia (B.P), General monographs of parenteral preparations, pp. 746
3. Pharmaceutical dosage forms, Parenteral drug administration, vol. 1, 2<sup>nd</sup> edition, edited by A. Lieberman and L. Lachman, Edit Marcel Dekker Inc., USA, N.Y., 1993, p.p. 17 - 58.
4. United States Pharmacopoeia (USP). XXII, USA, General chapters, p.p. 1470-1472.
5. FEUM, 5ª edición, México, 1988, p.p. 477-481.
6. Pharmaceutical dosage forms, Vol. 2, 2<sup>nd</sup> edition, industrial sterilization, Marcel Dekker Inc, USA, N.Y., 1993, p.p. 473-539.
7. Parenteral Quality Control, 2<sup>nd</sup> Edition, Michael J. Akers, Marcel Dekker Inc., 1994, p.p. 101-106.
8. The theory and practice of industrial pharmacy, L. Lachman, 1986, Lea & Febiger, 3<sup>rd</sup> edition, clarification and filtration, p.p. 146-168.
9. United States Pharmacopoeia (USP) XXII, USA, <151> pyrogen test, p.p. 1151.
10. Parenteral Quality Control, 2<sup>nd</sup> Edition, Michael J. Akers, Marcel Dekker Inc., USA, N.Y, 1994, p.p. 121-163.
11. Modern pharmaceuticals, vol. 72, 3<sup>rd</sup> edition, Gilbert S. Banker, p.p. 441-487.
12. United States Pharmacopoeia (USP) XXII, USA, p.p. 1151.
13. Parenteral dosage forms, vol. 1, 2<sup>nd</sup> edition, A. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker Inc., preformulation research of parenteral medication, p.p. 115-172.
14. FEUM 6ª edición, 1994, SSA, MGA 0486 hermeticidad, p.p. 163-164.
15. Steril dosage forms, biopharmaceutical factors influencing drug availability, p.p. 141-161.

16. Desarrollo farmacéutico, Fernando Román, Asociación Farmacéutica Mexicana, p.p. 273-283.
17. Pharmaceutical dosage forms, vol. 1, 2<sup>nd</sup> edition, A. Lieberman and L. Lachman, USA, N.Y. 1993, Formulation of small volume parenterals, p.p. 173-248.
18. Norma oficial mexicana, NOM-073-SSA-1993, estabilidad de medicamentos, 08/mar/96, p.p. 59-65.
19. FEUM 5ª edición, 1988, SSA, MGA 084 soluciones reguladoras, p.p. 267-271.
20. FEUM 6ª edición, 1994, MGA 0981 variación de volumen, p.p. 288-290.
21. United states pharmacopoeia (USP) XXII, 1994, USA, p.p.
22. FEUM 6ª edición, 1994, SSA, MGA, p.p. .

## ANEXO 1

Sistema de cromatografía de capa fina (C.C.F.) para identificación de productos de degradación o impurezas. El sistema se usa para incompatibilidad de excipientes, productos de degradación, lotes para estabilidad.

- \* Placas de sílica. Merck AL TLC 20 X 20 centímetros. Sílica gel 60 F254.
- \*\* Sistema de elución: Metanol - Agua (1:1) con 4 gotas de hidróxido de amonio, preparar 100 mililitros.
- \*\*\* Estándar del Fármaco A. Valor del ensayo  
<HPLC> 99.8% <UV> 99.9%

## ANEXO 2

A continuación se presenta la forma de preparar los buffers para monitoreo del principio activo a diferentes pHs (sección 3.1.4.). De acuerdo con FEUM 6ª edición:

Buffer de Acetatos pH 2.45. Mezclar 20 mL de HCl 1M con 20 mL de solución de acetato de sodio (AcONa) 1M y diluir con agua a 100 mL. Ajustar el pH a 2.45 por adición de solución de HCl o AcONa 1M.

Buffer de Acetatos pH 2.80. Disolver 0.4 g de AcONa anhidro en 84 mL de agua desmineralizada. Añadir suficiente ácido acético glacial (AcOH glac) ajustar el pH a 2.8 (casi 155 mL) y diluir a 1000 mL con agua desmineralizada.

Buffer de Acetatos pH 3.50. Disolver 2.5 g de AcONH<sub>4</sub> en 2.5 mL de agua y añadir 3.8 mL de HCl 7M. Ajustar el pH a 3.5 con HCl 2 M o Amonio 6 M y diluir a 100 mL con agua desmineralizada.

Buffer de Acetatos pH 3.7. Disolver 1 g de AcONa anhidro en 30 mL de agua desmineralizada, ajustar a pH 3.7 con AcOH glac y aforar a 100 mL con Agua desmineralizada. Si es necesario reajustar a pH 3.7 con AcOH glac o acetato sódico (AcONa).

Buffer de Acetatos pH 4.40. Disolver 13.6 g de AcONa y 7.7 g de AcONH<sub>4</sub> en agua desmineralizada, adicionar 25.0 mL de AcOH glac, mezclar y diluir a 100 mL con agua desmineralizada.

Buffer de Acetatos pH 4.60. Disolver 5.4 g de AcONa en 50 mL de agua desmineralizada, añadir 2.4 g de AcOH glac y diluir a 100 mL con agua desmineralizada.

Buffer de acetatos pH 5.00. Disolver 2.36 g de AcONa y 0.6 mL de AcOH glac. en suficiente agua para producir 100 mL.

Buffer de citratos pH 5.00. Disolver 11.18 g de Citrato de sodio en 10 mL de agua desmineralizada, ajustar el pH 5 con HCl conc. y diluir a 50 mL.

Buffer de fosfatos pH 7.00. Disolver 0.025 g de fosfato dibásico de sodio (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> anh.) en 5 mL de agua, agregar 0.0150 g de Fosfato monobásico de potasio (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> anh.) y diluir a 50 mL con agua desmineralizada. Ajustar el pH a 7 con Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> anh. o Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> anh.

### Anexo No. 3.A.

Procedimiento de fabricación para lotes prueba en el proceso de formulación  
A continuación se presenta el procedimiento de fabricación para 250 mL:

#### ORDEN DE FABRICACIÓN

<b>Procedimiento de fabricación de lote prueba</b>	<b>Lote No.:</b>
<b>Objetivo:</b> Realizar lote prueba para optimizar la formulación	<b>Cantidad:</b> 250 mL
<b>Antecedentes:</b> Lotes de 50 y 100 mL.	

#### I. Fórmula cualitativa

Cantidad/g	Componentes	Cantidad g / lote **	Peso	Verificó
0.0050	Fármaco A · HCl *	0.6238		
0.0010	Regulador de pH No. 1	0.1250		
0.0005	Regulador de pH No. 2	0.0625		
0.0180	Regulador de isotonicidad	2.2500		
2.0 mL	Agua para inyectable c. b. p.	250 mL		

- \* Cantidad equivalente a 0.0040 g de Fármaco A base en 2 mL de solución.
- \*\* Pesar precisa y exactamente cada una de las cantidades presentes en la tabla.

#### II. PRECAUCIONES.

Evitar cualquier tipo de contaminación de materias primas y en proceso de fabricación.

Seguir el orden de adición de cada uno de los componentes en el procedimiento.

Someter cada a las condiciones de esterilización que se estipula en el procedimiento.

Checar las pesadas de las materias primas.

Elaboró:	Revisó:	Aprobó:	Realizó:

Lote No.:

### III. Procedimiento de fabricación

1. Verificar la limpieza de las áreas y equipo.
2. Agregar en recipiente de acero inoxidable de capacidad adecuada las siguientes materias primas:

Regulador de pH No. 1	0.1250 g
Regulador de pH No. 2	0.0625 g
Agua para inyectable	75.00 mL

Mezclar por 10 minutos hasta homogeneizar la solución.
3. A la solución del paso No. 4 adicionar la siguiente materia prima:

Fármaco A · HCl	0.6238 g
-----------------	----------

Mezclar por 10 minutos hasta homogeneizar la solución.
4. En un recipiente de capacidad adecuada adicionar:

Agua para inyectable	25.00 mL
Regulador de isotonicidad	2.2500 g

Mezclar por 10 minutos hasta homogeneizar la solución.
5. Adicionar la solución del paso No. 4 a la solución del paso No. 3. Agitar hasta obtener una solución homogénea.
7. La solución del paso No. 5 pasarla por filtro de 0.22 micrómetros.
8. Una vez que se ha filtrado la solución de ondansetron colocar en recipiente adecuado.
9. Identificar las solución adecuadamente.

### IV. OBSERVACIONES.


## ANEXO 3.B.

A continuación se presenta un formato para fabricar cada uno de los tres lotes para estabilidad:

### ORDEN DE FABRICACIÓN

<b>Procedimiento de fabricación de lote para estabilidad</b>	<b>Lote No.:</b> 1
<b>Objetivo:</b> Realizar lote para estabilidad	<b>Cantidad:</b> 2 L
<b>Antecedentes:</b> Procedimiento de fabricación de lotes prueba	

#### I. Fórmula cualitativa

Cantidad/g	Componentes	Cantidad g / lote **	Pesó	Verificó
0.00499	Fármaco A · HCl *	4.990		
0.001	Regulador de pH No. 1	1.000		
0.0005	Regulador de pH No. 2	0.500		
0.018	Regulador de isotonicidad	18.000		
2.0 mL	Agua para inyectable c.b.p.	2000.0 mL		

- \* Cantidad equivalente a 0.0040 g de Fármaco A base para 2 mL.
- \*\* Pesar precisa y exactamente cada una de las cantidades presentes en la tabla.

#### II. PRECAUCIONES.

<p>Evitar cualquier tipo de contaminación de materias primas y en proceso de fabricación.</p> <p>Seguir el orden de adición de cada uno de los componentes en el procedimiento.</p> <p>Someter cada a las condiciones de esterilización que se estipula en el procedimiento.</p> <p>Checar las pesadas de las materias primas.</p>
--

<b>Elaboró:</b>	<b>Revisó:</b>	<b>Aprobó:</b>	<b>Realizó:</b>
-----------------	----------------	----------------	-----------------

**III. Procedimiento de fabricación**

1.	Verificar la limpieza de las áreas y equipo.	
	Realizó	Verificó
2.	En el área aséptica para inyectable elaborar la solución inyectable.	
	Realizó	Verificó
3.	Agregar en recipiente de acero inoxidable de capacidad adecuada las siguientes materias primas:	
	Regulador de pH No. 1	1.000 g
	Regulador de pH No. 2	0.500 g
	Agua para inyectable	600.00 mL
	Realizó	Verificó
	Mezclar por 10 minutos hasta homogeneizar la solución.	
	Realizó	Verificó
4.	A la solución del paso No. 4 adicionar la siguiente materia prima:	
	Fármaco A · HCl	4.990 g
	Realizó	Verificó
	Mezclar por 10 minutos hasta homogeneizar la solución.	
	Realizó	Verificó
5.	En un recipiente de capacidad adecuada adicionar:	
	Agua para inyectable	200.00 mL
	Regulador de isotonicidad	18.000 g
	Realizó	Verificó
	Mezclar por 10 minutos hasta homogeneizar la solución.	
	Realizó	Verificó
6.	Adicionar la solución del paso No. 5 a la solución del paso No. 4. Agitar hasta obtener una solución homogénea.	
	Realizó	Verificó
7.	La solución del paso No. 6 pasarla por filtro de 0.22 micrómetros.	
	Realizó	Verificó
8.	Una vez que se ha filtrado la solución de ondansetron llenar en ampollitas (vidrio transparente No. 2) a un volumen de 2 mL (2.0 - 2.2 mL).	
	Realizó	Verificó



**III. Procedimiento.**

9. Muestrear el volumen de llenado de las ampollitas cada 5 minutos.

Realizó \_\_\_\_\_ Verificó \_\_\_\_\_

10. Lavar 1000 ampollitas en la máquina de lavado y someter a esterilización por calor seco (200 °C y 1 Kg de presión) por 15 minutos.

Realizó \_\_\_\_\_ Verificó \_\_\_\_\_

11. Someter las ampollitas a proceso de esterilización (121 °C y 15 Lb de presión) durante 30 minutos.

Realizó \_\_\_\_\_ Verificó \_\_\_\_\_

12. Realizar análisis químicos iniciales.

Realizó \_\_\_\_\_ Verificó \_\_\_\_\_

13. Identificar las ampollitas del lote y calcular rendimiento.

Ampollitas teóricas: \_\_\_\_\_ Ampollitas Obtenidas: \_\_\_\_\_ Rendimiento: \_\_\_\_\_

Realizó \_\_\_\_\_ Verificó \_\_\_\_\_

**IV. CONTROLES FÍSICOS Y QUÍMICOS.**

Control de datos iniciales

Prueba	Especificaciones	Resultados
Tamaño de partícula.	No más de 15 partículas 40 - 50 micras	
Color de la solución.	Solución transparente o ligeramente amarillenta en volúmenes grandes	
Volumen de llenado.	2.0 - 2.2 mL	
Valoración (principio activo)	95 - 105 %	
Pirógenos	Ausencia	
Esterilidad	Todas	
Sellado	Todas	
pH	3.2 - 3.8	

