

00524
121



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

... a la Dirección General de Bibliotecas de UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Enrique Navoa Monroy

FECHA: 12 - febrero - 2003

FIRMA: [Firma]

DESARROLLO DE UNA SOLUCIÓN INYECTABLE PARA UN FÁRMACO CON ACTIVIDAD ANTIHIPERTENSIVA

TESIS DE LICENCIATURA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

ENRIQUE NAVOA MONROY



EXAMENES PROFESIONALES MEXICO, D.F. FACULTAD DE QUÍMICA

2003

A



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:

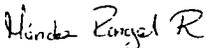
Presidente	Prof. Francisco García Olivares
Vocal	Prof. Juana Vázquez Ocampo
Secretario	Prof. Ma. Esther Hernández Jiménez
1er Suplente	Prof. Samuel Enoch Estrada Soto
2do. Suplente	Prof. Esteban Quintanar García

Sitio donde se desarrolló el tema: Grupo Industrial Farmex S.A. de C.V.

Nombre completo y firma del asesor del tema


Q.F.B. Ma. Esther Hernández Jiménez

Nombre completo y firma del supervisor técnico


Q.F.B. Rosalba Méndez Rangel

Nombre completo y firma del sustentante


Enrique Navarro Monroy

B

Agradecimientos

**A mis padres, por su apoyo incondicional
y por creer en mí.**

**A Irasema y Eduardo, por su compañía y cariño,
por ser un motivo para seguir adelante.**

A Víctor, Lizbeth, Edgar e Itzel.

**A mis amigos Joel, Esperanza, Alfredo,
Magdalena y Sandra.**

**A la Maestra Esther y Rosalba, por el apoyo
brindado en la realización de este trabajo.**

ÍNDICE

	Página	
Introducción	1	
Planteamiento del problema	3	
Objetivos	4	
Hipótesis	5	
Plan de trabajo	6	
Sección 1 Antecedentes		
Capítulo I	Hipertensión Arterial	7
Capítulo II	Injectables	11
Capítulo III	Desarrollo Farmacéutico	19
Capítulo IV	Monografía de Principio Activo	35
Sección 2 Parte Experimental		
Capítulo V	Material y Equipo	37
Capítulo VI	Metodología	41
Capítulo VII	Resultados	49
Capítulo VIII	Análisis de Resultados	59
Capítulo IX	Conclusiones	65
	Referencias Bibliográficas	66

E

DESARROLLO DE UNA SOLUCIÓN INYECTABLE PARA UN FÁRMACO CON ACTIVIDAD ANTIHIPERTENSIVA

INTRODUCCIÓN

El desarrollo farmacéutico puede ser definido como el conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, tecnología y la ética farmacéutica destinadas a obtener el máximo aprovechamiento de un fármaco como medicamento. Así, el desarrollo farmacéutico surge como una necesidad de innovación como respuesta a necesidades nacionales de salud pública, crecimiento económico o de otra índole, principalmente de manera organizada para mantener o conseguir el liderazgo de una empresa en su ramo.¹

La investigación y desarrollo de medicamentos no se compara con la de ningún otro tipo de producto, no solo por su especial impacto social, sino por ser un proceso en el que deben de intervenir de manera totalmente integrada numerosos profesionales con diversas especialidades como químicos, biólogos, farmacólogos, médicos, farmacéuticos, etc.

Al principio de todo trabajo de investigación y desarrollo de un nuevo producto está la planificación. Para poder fijar un objetivo, es imprescindible informarse, estudiando a fondo la literatura del ramo, sobre el estado de los conocimientos científicos en el respectivo campo de indicaciones.

Al establecer el concepto de la investigación se estudia también si los costos de producción de los nuevos productos planeados resultan justificables, si con las instalaciones propias existentes y el personal científico disponible se podrá llevar a cabo el nuevo concepto de investigación o si serán necesarias inversiones nuevas.

Es necesario considerar diversos factores al definir el desarrollo de un medicamento como lo son el entorno social, el entorno científico, la legislación vigente, un plan estratégico de mercadotecnia, la administración de investigación y desarrollo y la tecnología disponible.²

Un problema actual de salud en nuestro país es la hipertensión arterial, que es la enfermedad crónica más frecuente de nuestro medio y afecta a sujetos en las etapas más productivas de su vida.³

La hipertensión arterial no es curable pero el tratamiento puede modificar el curso de la enfermedad. En la actualidad existen diversos medicamentos que consiguen mantener en valores normales la presión arterial, y con esto, mejorar las condiciones de vida de los pacientes.⁴

En el presente trabajo se desarrolló una solución inyectable conteniendo un antihipertensivo, realizando los estudios de preformulación y formulación correspondientes, donde se establecieron las condiciones para obtener un producto candidato a ser evaluado en estudios de estabilidad acelerada.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La misión del Grupo Industrial Farmex S.A. es desarrollar, producir y comercializar medicamentos para atender la salud humana, de calidad reconocida, acorde a la legislación vigente y a precios accesibles para las mayorías. Dicha labor responde a problemas actuales de salud pública, enfocándose a las principales necesidades terapéuticas.

En nuestro país la hipertensión arterial es la enfermedad crónica más frecuente, entre el 25 y 29 % de los adultos mexicanos la padecen. En la actualidad existen diversos medicamentos que consiguen mantener en valores normales la presión arterial; siendo los administrados por vía oral la opción a elegir; sin embargo, en el manejo de crisis hipertensivas la vía parenteral representa una gran ventaja debido a que permite ajustar la dosis a las necesidades del paciente y a su rápido efecto terapéutico.

Considerando lo anterior se pretende desarrollar una solución inyectable, candidata a evaluarse en estudios de estabilidad acelerada, con el fin de obtener un producto seguro, estable, eficaz y a bajo costo acorde con las políticas de la empresa, lo que representaría una opción para la población de menores recursos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- **Desarrollar una formulación de un fármaco antihipertensivo en una solución inyectable, que sea estable y candidata a evaluarse en estudios de estabilidad acelerada.**

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- **Realizar estudios de caracterización del principio activo.**
- **Realizar estudios de compatibilidad del principio activo con excipientes propuestos.**
- **Establecer los criterios de selección de la mejor formulación.**

HIPÓTESIS

Si se efectúa una búsqueda bibliográfica adecuada y se desarrollan apropiadamente los estudios de preformulación y formulación entonces se podrán establecer las condiciones experimentales y operacionales para obtener una forma farmacéutica estable, eficaz y segura, susceptible a evaluarse en estudios de estabilidad acelerada con fines de comercialización.

PLAN DE TRABAJO

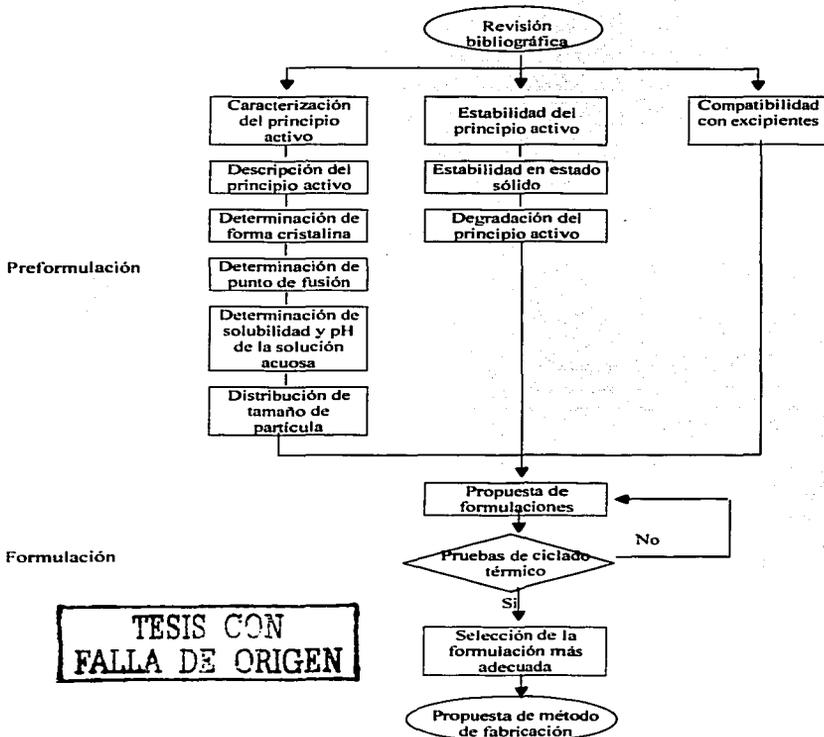


Diagrama 1. Plan de trabajo para el desarrollo de una solución inyectable para un fármaco con actividad antihipertensiva.

SECCIÓN 1 ANTECEDENTES

CAPÍTULO I

1. Hipertensión Arterial

1.1 Generalidades

Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de incapacidad y muerte prematura en nuestra sociedad. La hipertensión es la enfermedad cardiovascular más frecuente y constituye uno de los principales problemas de salud pública.³ Así, se estima que la presión arterial de entre el 25% y el 29% de los mexicanos adultos que habitan zonas urbanas está elevada a tal grado, que requiere tratamiento médico.⁵ La hipertensión se define de manera convencional como una elevación de las presiones sanguíneas sistólica y diastólica mayor o igual a 140/90 mm Hg; esto sirve para caracterizar un grupo de pacientes que tienen riesgo de enfermedad cardiovascular relacionada con hipertensión, que es suficientemente alto como para ameritar atención médica.^{6,7}

La hipertensión arterial sostenida daña los vasos sanguíneos de los riñones, corazón y cerebro, además de producir un aumento en la frecuencia de insuficiencia renal, enfermedad coronaria y ataques al corazón. Se ha demostrado que la disminución farmacológica eficaz de la presión arterial, evita el daño a los vasos sanguíneos y reduce sustancialmente los índices de morbilidad y mortalidad. La hipertensión arterial no es curable pero en la actualidad se dispone de muchos fármacos eficaces que, con el uso racional solos o en combinación, pueden reducir la presión arterial con un riesgo mínimo de toxicidad en la mayoría de los pacientes.^{4,7}

Partiendo del concepto de presión arterial como el producto del gasto cardíaco (G.C.) y la resistencia vascular periférica (R.V.P.) existen varios factores implicados en el control de la misma. Los principales elementos que contribuyen a la hipertensión son: el volumen de sangre, el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica.

Fisiológicamente, tanto en los individuos normales como en los hipertensos, la presión arterial se mantiene mediante una regulación constante con el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica, ejercida en tres sitios anatómicos: arteriolas, vénulas poscapilares y corazón. Un cuarto sitio de control anatómico, los riñones, contribuye al mantenimiento de la presión arterial al regular el volumen de líquido intravascular.^{4,7}

1.2 Fármacos Antihipertensivos

Todos los antihipertensivos actúan en uno o más de los cuatro sitios de control anatómicos y producen sus efectos interfiriendo con los mecanismos normales de la regulación de la presión arterial. Una clasificación útil de estos agentes los categoriza de acuerdo con el principal sitio o mecanismos regulatorios en los cuales ejercen su acción⁴:

1.2.1 Diuréticos

Los diuréticos son sustancias que incrementan la velocidad de producción y el volumen total de orina y aunque anteriormente se consideraban solo como depletores de volumen, en la actualidad su efecto natriurético se considera igual o más importante que la disminución de la volemia. El mecanismo por el cual disminuye la presión arterial es variable dependiendo del

tipo de diurético, sin embargo guardan en común la disminución del retorno venoso y de la precarga, además de la disminución del gradiente de sodio.

Constituyen el grupo de medicamentos de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial. Son baratos, efectivos, generalmente bien tolerados a dosis bajas y han demostrado ser útiles en la prevención de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los principales efectos colaterales son la disminución en los niveles de potasio (furosemda, tiazidas) que se corrige con diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona) o con suplementos de potasio; en segundo lugar está la disminución de la tolerancia a la glucosa (hidroclorotiazida, clortalidona).^{4,7,8}

1.2.2 Simpatolíticos

Este tipo de agentes disminuyen la presión arterial al reducir la resistencia vascular periférica, al inhibir la función cardíaca y al incrementar el remanso venoso en las vénulas capilares reduciendo el gasto cardíaco. Estos agentes se subdividen a su vez de acuerdo con sus sitios putativos de acción en el arco reflejo simpático en simpatopléjicos de acción central (metildopa, clonidina), bloqueadores ganglionares (trimetafán), bloqueadores neuronales adrenérgicos (guanetidina, reserpina, pargilina), y antagonistas adrenoceptores (propranolol, metoprolol, atenolol, labetalol, prazosina, terazosina).^{4,7,8}

1.2.3 Vasodilatadores

Los vasodilatadores reducen la presión arterial al relajar el músculo liso vascular, dilatando así la resistencia de los vasos. Se pueden subdividir en arteriolo-venulares (nitroprusiato de sodio, nitratos y nitritos orgánicos), arteriolo-venulares (hidralazina, minoxidilo, diazóxido) y antagonistas de los canales de calcio (verapamilo, nifedipino, diltiacem).^{4,7,8}

1.2.4 Inhibidores de la angiotensina

Pueden ser inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina que actúan inhibiendo la conversión de la angiotensina I a angiotensina II, y como consecuencia una disminución de la formación de aldosterona, así como también incremento de los niveles de bradicinina y prostaglandinas vasodilatadoras (captopril, benacepril, fosinopril, enalapril, lisinopril, cilazapril). También se encuentran los inhibidores de los receptores de angiotensina II que difieren de los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (E.C.A.) en que no afectan la síntesis de angiotensina II, pero sí su interacción con el receptor (losartán).^{4,7,8}

Los antihipertensivos administrados por vía parenteral representan una gran opción en el manejo de urgencias hipertensivas, debido a su rápido efecto terapéutico. Se utilizan para disminuir la presión arterial rápidamente (en unos cuantos minutos y su efecto dura unas cuantas horas); tan pronto como se logre un control razonable de la presión arterial, se debe sustituir el tratamiento con antihipertensivos administrados por vía oral, debido a que estos permiten un mejor manejo a largo plazo de la hipertensión.⁴

CAPÍTULO II

2. Inyectables

2.1 Generalidades

Los inyectables son soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, libres de pirógenos y partículas extrañas, que contienen uno o más fármacos, preparados por disolución o suspensión del principio activo y otros aditivos, en agua para inyección, en un líquido no acuoso o en una mezcla de líquidos miscibles entre sí, envasados en recipientes adecuados que conservan la esterilidad del contenido. Se destinan para ser introducidas al organismo parenteralmente, esto es, debajo o a través de una o más capas de piel o mucosa, con el fin de tratar, aliviar, curar, prevenir ó diagnosticar los estados patológicos del ser humano.^{9,10}

La elección de la vía parenteral varía con el fármaco y las necesidades terapéuticas del caso, generalmente es utilizada cuando se requiere un efecto rápido o se quiere evitar el efecto del primer paso. Una clara desventaja de la vía parenteral es que una vez que se introduce el fármaco, ya sea entre el tejido o en la circulación general, no es posible su eliminación, aún cuando se presentara algún efecto tóxico o sobredosis.

En tanto estos preparados farmacéuticos se introducen en el organismo superando todas sus defensas, es preciso un control muy exhaustivo sobre su esterilidad, inocuidad y tolerancia por parte de los tejidos. Asimismo, se pueden administrar en pequeños ó grandes volúmenes y en cualquiera de los casos, la forma farmacéutica reviste una gran importancia, para obtener una calidad adecuada del producto.⁹

Refiriéndose ahora a los productos farmacéuticos estériles no solo se debe hablar de aquellos que han sido sometidos a un proceso de esterilización, sino de productos que en su preparación se ha vigilado por medio de sistemas de control adecuados, que todos los componentes, equipo de fabricación, área de trabajo y personal se encuentren bajo control y óptimas condiciones.

Los preparados farmacéuticos de tipo estéril deben mantener todo el tiempo la característica que los distingue que es la ausencia total de microorganismos y material pirogénico.

Las preparaciones inyectables se fabrican por diversos procedimientos, en los cuales se deben tener las precauciones necesarias para asegurar su esterilidad y evitar la introducción de contaminantes, la presencia de pirógenos y el crecimiento de microorganismos, además de someterlas a algún proceso de esterilización seleccionado, según la preparación de que se trate.^{9, 10}

2.2 Vehículos

Los principales son: agua inyectable, algunos aceites vegetales o ésteres de ácidos grasos de peso molecular elevado, mono o diglicéridos sintéticos y otros compuestos en funciones de alcoholes libres o esterificados, empleados solos o mezclados.¹¹

2.2.1 Vehículos acuosos

Varias cualidades hacen que el agua ocupe una posición central en el campo farmacéutico, es abundante, atóxica, de carácter fisiológico, fácil de obtener con una pureza excepcional y fácil de controlar analíticamente; por lo que es sin duda el solvente de elección. Una propiedad destacada del agua es su constante dieléctrica elevada, que hace posible la disolución de electrolitos.⁹

Entre las diferentes calidades de agua, se encuentra la destinada a la preparación de inyectables, la cual debe reunir algunas condiciones muy particulares, no exigibles a los demás tipos usados para otras necesidades. El “agua estéril para inyectables”, como su nombre lo indica, no debe contener microorganismos, los cuales pueden eliminarse por cualquiera de los regímenes idóneos de esterilización. Tampoco el agua para preparar inyectables debe contener pirógenos y aunque estos pueden eliminarse de las soluciones que se elaboren con ella, es mejor evitar su presencia desde que se inicie la elaboración.¹²

El agua para la elaboración de inyectables debe obtenerse por destilación y mejor aún por tratamiento a través de resinas de intercambio iónico y sucesiva destilación. En ocasiones es necesario contar con una agua muy pura, desprovista casi totalmente de materia orgánica y a veces también de dióxido de carbono.^{9,11}

El agua inyectable no debe contener conservadores salvo que acompañen al medicamento para diluirlo en el momento de su empleo y siempre que su volumen no sea mayor de 100 mL.¹²

2.2.2 Vehículos no acuosos

No son pocas las ocasiones que por razones de solubilidad o por riesgo de hidrólisis del agente terapéutico no se puede utilizar el agua como vehículo de soluciones y debe acudirse a otros, en los que él mismo es soluble o más soluble y que tienen una constante dieléctrica más baja que el agua, con lo que se evita la hidrólisis.

Para seleccionar el solvente adecuado deben tenerse en cuenta una serie de variables tales como: atoxicidad, no ser irritante o sensibilizante, ser estable física, química y biológicamente, no tener acción farmacológica, ser seguro en el volumen administrado y a menos que se deseen aprovechar estas cualidades, no debe de potenciar ni disminuir la actividad terapéutica del activo. Además, su viscosidad ha de ser tal, que no dificulte su manejo y aplicación, mejor aún si permanece con suficiente fluidez dentro de un amplio rango de temperaturas por lo que se utilizarán con preferencia los que sean solubles en agua y en los fluidos del organismo. Por último, se buscarán aquellos de fácil acceso, adecuado grado de pureza y que no entorpezcan en las pruebas y ensayos.⁹

2.3 Sustancias adicionadas a las preparaciones inyectables

Numerosas preparaciones inyectables necesitan de ciertas sustancias para tener isotonicidad, estabilizar el pH, aumentar la solubilidad, prolongar el tiempo de conservación del principio activo, disminuir el dolor de la aplicación, modificar la tensión superficial de una suspensión o asegurar la acción bacteriostática. Los compuestos utilizados deben ser inocuos en las cantidades administradas, no deben interferir con la eficacia terapéutica, ni causar

toxicidad o irritación local a la concentración usada, ni entorpecer las pruebas y ensayos prescritos. No deben incluirse los colorantes, cuando se agregan con el único propósito de colorear la preparación; asimismo, no deben adicionarse sustancias reguladoras ni preservativos o antimicrobianos a las preparaciones inyectables destinados para ser administrados por vía intracárdica o intraocular, ni en todos aquellos productos para infusión intravenosa o para aquellos que puedan tener acceso al líquido cerebro espinal; en tales casos los inyectables deben envasarse en recipientes de dosis única.¹¹

2.3.1 Anestésicos

Para disminuir el dolor que producen ciertos preparados al ser inyectados, se agrega a los mismos una pequeña cantidad de un anestésico local. Se denominan así a sustancias que privan de sensibilidad una zona limitada, localizada, sin producir pérdida del conocimiento. Entre los anestésicos de mayor utilización se encuentran: alcohol bencílico, clorhidrato de piperocaína, clorhidrato de procaína, clorhidrato de dibucaína, miliciana, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de mepivacaína y clorhidrato de prilocaína.⁹

2.3.2 Conservadores

Se consideran como métodos químicos de preservación mediante los cuales una sustancia química puede inhibir o destruir microorganismos bajo condiciones normales de formulación, fabricación, almacenamiento y uso.¹³

En el caso de los productos parenterales, aunque un proceso adecuado de esterilización garantiza un producto seguro, en las formas de dosificación múltiple los productos farmacéuticos pueden ser sujetos a contaminación microbiana durante su manejo; por lo tanto, en estos casos es útil un medio que mantenga la propiedad característica de estos preparados. Así, si los productos son esterilizados y empaquetados en una sola dosis el conservador no es necesario; sin embargo, si se presenta en dosis múltiples, se adiciona un agente conservador, debido a que el producto es expuesto a la contaminación en cada dosificación. El volumen máximo para reducir el número de exposiciones a la contaminación de un producto farmacéutico de dosis múltiple es generalmente 30 mL. En caso de fluidos de grandes volúmenes los conservadores no pueden ser utilizados debido a que la cantidad de estos podría ocasionar daños.

Los principales criterios de selección de un conservador adecuado son: la efectividad frente a un amplio espectro de microorganismos, estabilidad durante su vida útil, no toxicidad, no sensibilizante, compatibilidad con los componentes presentes en la forma farmacéutica y ser accesible. De manera específica los factores que deben tomarse en cuenta son el sitio de uso, concentración efectiva, pH de actividad, solubilidad, variables de procesamiento y envasado (calor, orden de agregado de los componentes, mezclado, material de envase) y la forma farmacéutica.^{11, 13}

Los conservadores más ampliamente usados en formulaciones parenterales son los ésteres del ácido p-hidroxibenzoico o parabenos (metilparabeno, propilparabeno), el ácido benzoico y sus sales, alcohol bencílico, clorobutanol, cloruro de benzalconio, cresol,

clorocresol, timerosal, sulfitos inorgánicos (bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de sodio) y propilenglicol.^{13,14}

2.3.3 Antioxidantes

Las reacciones de oxidación representan una importante ruta de degradación de preparados farmacéuticos principalmente en formulaciones líquidas y sólidas. Un antioxidante es toda sustancia capaz de inhibir la oxidación que se puede agregar para esta finalidad a los productos farmacéuticos expuestos a deterioro por procesos oxidativos implicados en la inactivación de algunos medicamentos en el ambiente de sus formas posológicas.¹⁵

Algunos antioxidantes comunes de amplio uso en la industria farmacéutica son: hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), galato de propilo, tocoferoles (α , β , γ , y δ), ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, tioglicerol, ácido tioglicólico y sulfitos inorgánicos.

El desplazamiento del aire (oxígeno) dentro y por encima de la solución, purgándola con un gas inerte como el nitrógeno, también puede usarse como medio para controlar la oxidación de un medicamento.^{14, 15}

2.3.4 Quelantes

Su aplicación fundamental es hacer que pierdan su condición iónica los metales capaces de catalizar reacciones de oxidación, el más utilizado es el EDTA.⁹

2.3.5 Reguladores de pH

Los amortiguadores de pH se adicionan a la formulación para mantener y estabilizar el pH durante la vida útil del producto. El sistema utilizado, debe tener la capacidad de mantener el pH del producto, sin afectar el pH del organismo al ser administrado; la selección depende de la estabilidad del fármaco y el pH requerido en la administración del producto. Los sistemas más utilizados son los citratos, fosfatos y acetatos.¹⁰

CAPÍTULO III

3. Desarrollo Farmacéutico

3.1 Generalidades

El desarrollo de medicamentos se refiere a hacer todo lo necesario para descubrir y/o perfeccionar un producto farmacéutico que brinde una novedad terapéutica. Un grupo de investigación y desarrollo pretende, por lo general, efectuar descubrimientos de fármacos y desarrollarlos hasta su comercialización; sin embargo, también puede realizar investigación farmacéutica en áreas que así lo ameriten, tales como excipientes, tecnología o sistemas terapéuticos novedosos, con frecuencia específicos para el nuevo fármaco descubierto, pero también para fármacos conocidos o existentes: se manejan fármacos, excipientes, tecnología y formas farmacéuticas o sistemas terapéuticos conocidos, aceptados y si es posible, disponibles en la compañía, de tal manera que alcanzará innovación mediante la selección, modificación, combinación o yuxtaposición de lo ya conocido, con el objetivo de mejorarlo en términos de calidad, disponibilidad, costo, aceptación, eficacia, seguridad o estabilidad; o para diferenciarlo de productos similares de la competencia, o bien de colaborar para ampliar su uso y modo de empleo.

En cualquier caso, el desarrollo farmacéutico aparece siempre como el punto de convergencia entre la investigación realizada de diferentes disciplinas como la química, biología, clínica, farmacia y mercadotecnia y los servicios relacionados con la fabricación del producto y, por consiguiente, debe ser la piedra angular que lo sostiene.

Se parte de fármacos conocidos en mayor o menor grado, sobre los cuales habrá necesidad de obtener la mayor cantidad de información posible, a través de buscar en la bibliografía especializada, caracterizar y evaluar, en lo que se conoce como estudios de preformulación, cuyo informe de resultados permitirá encontrar las técnicas analíticas apropiadas para el control del compuesto y del producto, formular con los adyuvantes y materiales de empaque más apropiados, seleccionar la tecnología idónea y desarrollar los procesos correspondientes.

La calidad que se anticipa para los productos farmacéuticos, debe ser el resultado del trabajo de formuladores farmacéuticos dedicados y expertos en su disciplina, quienes sean capaces de controlar cuidadosamente sus experimentos, de seleccionar y variar con conocimiento las proporciones de los ingredientes, de elegir y desarrollar procesos de manufactura bien definidos y, lo más importante, de considerar, de manera integrada, todas las posibles variables que tienen influencia sobre las características de calidad y de utilidad del producto, sin enfrentar riesgos innecesarios y teniendo siempre en mente la necesidad de eficiencia en el trabajo.¹

3.2 Metodología práctica para la formulación de medicamentos

Una metodología práctica y eficiente para la formulación de cualquier medicamento debe integrar el conocimiento técnico y la insustituible experiencia acumulada, con herramientas estadísticas y administrativas que apoyen cada decisión, pero también requerirá de la colaboración organizada constante entre profesionales y de una secuencia lógica de trabajo. Todo ello ayudará a lograr acciones no sólo esporádicas y de remedio -típicas del

empleo exclusivo de la experiencia y del conocimiento técnico-, sino continuas y de prevención, que permitan tener un control eficiente de cada proyecto¹.

La metodología sistemática propuesta a seguir para cada medicamento a desarrollar, consiste en:

- Revisión bibliográfica
- Preformulación
- Formulación
- Optimización
- Producción a nivel piloto

Todas las actividades de apoyo y externas al proceso mismo, tales como la metodología analítica, las pruebas de evaluación, el registro del producto, la adquisición de materiales o la administración global del proyecto, han sido obviadas por facilidad de explicación.¹

3.2.1 Revisión Bibliográfica

Antes de comenzar cualquier trabajo en el laboratorio debe realizarse una revisión exhaustiva de la literatura referente al ingrediente activo, al posible producto y proceso, a los métodos de evaluación, al objetivo terapéutico y de mercado a conseguir. El hecho de analizar

lo que otros han realizado antes. de ahondar más en el tema a abordar puede ahorrar un buen número de trastornos y evitar pérdida de tiempo y recursos valiosos.

La revisión bibliográfica debe incluir fuentes oficiales, libros, artículos científicos y técnicos relacionados con la forma farmacéutica, principio activo y excipientes, poniendo especial atención en el estado legal, por lo que se debe revisar con mucho cuidado la legislación vigente.¹

3.2.2 Preformulación

Uno de los objetivos del conocimiento farmacéutico más importante para conseguir calidad durante el desarrollo de un medicamento es el entendimiento profundo de las propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas del principio activo. Los estudios de preformulación son esenciales para este entendimiento debido a que, cuando se realizan en forma adecuada, colaboran para determinar el derivado del fármaco y/o la forma farmacéutica que debe ser seleccionada.

La preformulación es complementaria con respecto a lo que no fue posible encontrar durante la revisión bibliográfica. Los estudios de preformulación relacionan las investigaciones farmacéuticas y analíticas que preceden y soportan el desarrollo de la formulación para todas las formas de dosificación.

Los experimentos son diseñados para generar datos característicos, importantes desde el punto de vista farmacéutico de propiedades fisicoquímicas del principio activo y su interacción con solventes seleccionados, excipientes y componentes de empaque.

Estos estudios son conducidos bajo condiciones extremas de temperatura, luz, pH, humedad y oxígeno con propósito de acelerar y detectar reacciones potenciales. Tomando en cuenta tempranamente los datos farmacológicos y biofarmacéuticos, los estudios de preformulación producen información clave necesaria para guiar al formulador y analista hacia el desarrollo de una forma farmacéutica estable, segura, eficaz y elegante.^{1,11,13}

3.2.2.1 Propiedades Fisicoquímicas del principio activo

Las propiedades fisicoquímicas típicas del activo que son de influencia significativa en el desarrollo de formulaciones parenterales se muestran a continuación^{11, 16,13}:

3.2.2.1.1 Estructura molecular

Esta es la característica básica de un activo y es de los primeros datos en ser conocido. De la estructura molecular, el investigador puede elaborar juicios iniciales considerando propiedades potenciales y reactividades de grupos funcionales.¹¹

3.2.2.1.2 *Propiedades organolépticas*

Las propiedades organolépticas son una guía en la selección de la presentación farmacéutica y su formulación.

- *Color*

El color es generalmente una función inherente de la estructura química relacionada con un cierto nivel de insaturación. La intensidad del color relaciona la extensión de conjugaciones insaturadas así como la presencia de cromóforos como $-\text{NH}_2$, NO_2 , $-\text{CO}$ (cetona), los cuales intensifican el color. Algunos compuestos pueden tener color aunque estructuralmente sean saturados, tal fenómeno puede deberse en muchas ocasiones a la presencia de minuciosas trazas altamente insaturadas o intensamente coloreadas por impurezas y/o productos de degradación, dichas sustancias podrían incrementar la formación de color bajo condiciones estresantes de calor, oxígeno y luz. Un significativo cambio de color puede ser un factor limitante para la vida útil de un producto inyectable aún antes de que un cambio significativo de estabilidad química sea notado.

El color del principio activo puede ser registrado tanto por una descripción subjetiva como por medidas objetivas tales como la comparación con estándares de color o por análisis espectrofotométrico.^{11, 13}

- *Olor*

El olor de un principio activo puede ser examinado con precaución del contenedor, el cual ha sido previamente cerrado para permitir concentrar sustancias volátiles. La presencia o no de olor y la descripción de este debe ser registrada. La sustancia podría exhibir un olor característico inherente a grupos funcionales presentes como sulfuros, sulfóxidos, sulfhidrilos o aminas. Asimismo, un principio activo podría no tener olor y mantenerlo de solvente residual, lo cual podría repasar el proceso de la síntesis química para determinar si la muestra ha sido secada adecuadamente.^{11,13}

3.2.2.1.3 Tamaño de partícula y forma.

El tamaño de partícula de un fármaco soluble en agua no es de interés a menos que exista en largos agregados y sea necesario un incremento en la velocidad de disolución para reducir el tiempo de manufactura.

El tamaño de partícula y forma son características que pueden ser determinadas por evaluación microscópica usando cualquier microscopio óptico, con estudios de polarización o por barrido con microscopio electrónico.^{11,13}

3.2.2.1.4 Punto de Fusión

El punto de fusión de una sustancia es termodinámicamente definido como la temperatura a la cual las fases sólida y líquida coexisten en equilibrio. La determinación del punto de fusión es un buen primer indicador de pureza del principio activo.

Debe registrarse el comportamiento de la sustancia antes de llegar a su punto de fusión como cambio de volumen, recristalización, evolución de gas, cambio de color u otro cambio físico; tales conductas podrían ser indicativas de cambios significativos como transición polimórfica, desolvación, oxidación o descarboxilación.^{11,13}

3.2.2.1.5 Higroscopicidad

Un compuesto es higroscópico si toma una cantidad significativa de humedad bajo condiciones específicas de temperatura y humedad. Un alto grado de higroscopicidad podría afectar adversamente en la estabilidad de las propiedades físicas y químicas de una sustancia.

Los estudios de higroscopicidad pueden denotar las condiciones de humedad ambientales necesarias para mantener las propiedades iniciales de una sustancia.^{11,13}

3.2.2.1.6 Constante de ionización

La constante de ionización proporciona información de la dependencia de la solubilidad del compuesto sobre el pH de la formulación, dicha constante es generalmente determinada por titulación ácido-base detectando el punto final con un potenciómetro.^{11,13}

3.2.2.1.7 Solubilidad

La solubilidad es de primera importancia para el desarrollo de soluciones inyectables. En general la solubilidad esta en función de la estructura química: las sales de ácidos o bases representan la clase de sustancias que tienen la mejor oportunidad de lograr el grado de solubilidad deseado. Otras clases de compuestos como moléculas neutras o ácidos y bases muy débiles, los cuales no pueden ser solubilizados en agua dentro de un rango de pH deseado y podrían requerir el uso de solventes no acuosos. Algunos solventes usados para estudios de solubilidad son: polietilenglicoles 400 y 600, propilenglicol, glicerina, alcohol etílico, oleato de etilo, benzoato de bencilo y mezclas de aceites.

Es también necesario en las determinaciones de solubilidad contemplar la temperatura de refrigeración (2-8° C) usando los solventes con alto potencial para su uso en estudios de formulación, con el fin de establecer el rango de concentración permisible dentro de esta temperatura teniendo poco riesgo de saturación y crecimiento de cristales durante los estudios de estabilidad. Los datos de la solubilidad del fármaco, por ejemplo, permitirán la selección de la sal más adecuada a ser utilizada; los estudios de estabilidad en solución indicarán la factibilidad de formular un producto inyectable u otra forma líquida y pueden identificar métodos de estabilización.^{11,13}

3.2.2.1.8 Perfil pH-Solubilidad

Los compuestos con funcionalidades ácidas o básicas podrían mostrar diferencias en características de solubilidad en diferentes pH de acuerdo con su constante de ionización. Estas diferencias son en muchas ocasiones, grandes e importantes para lograr las concentraciones deseadas en la formulación. El perfil pH-solubilidad puede ser establecido por corrimiento del equilibrio de solubilidad dentro de un rango de 3 a 4 unidades de pH alrededor del pKa.^{11,13}

3.2.2.1.9 Coeficiente de partición

El coeficiente de partición es una medida de la lipofiliidad de un compuesto. Se utiliza para determinar la concentración de equilibrio de un fármaco en una fase acuosa y una fase oleosa (generalmente octanol o cloroformo) en una mezcla a una temperatura constante.

Las membranas biológicas al ser de naturaleza lipóide juegan un papel importante en el transporte del principio activo. La habilidad de una molécula para cruzar una membrana a un sitio de absorción puede ser relacionado con el coeficiente de partición.

Los datos del coeficiente de partición son también útiles para las separaciones analíticas requeridas para ensayos analíticos de etapas posteriores del desarrollo.^{11,13}

3.2.2.1.10 Polimorfismo

Una sustancia capaz de existir en más de una forma cristalina se dice que exhibe polimorfismo. La importancia del polimorfismo en la formulación es que cada polimorfo de una sustancia tiene una distinta estructura cristalina y propiedades como punto de fusión, solubilidad, estabilidad, densidad, dureza y propiedades ópticas y eléctricas.

Las formas polimórficas poseen alta energía potencial con respecto a la forma termodinámicamente estable o forma de menor energía. En algunos casos la energía potencial es suficiente para que el compuesto exhiba aparentemente gran solubilidad, más que la forma estable, una condición de no equilibrio y eventualmente la sustancia en solución revertiría a una menor solubilidad dando una forma estable.

La existencia de polimorfos puede ser determinada por diversos métodos como la detección de diferencias en espectros IR, diferencias en análisis térmicos, microscopía y rayos X. Debe ponerse especial atención en los posibles polimorfos ya que estos pueden afectar la estabilidad y la disolución del medicamento y con ellos su bioequivalencia y calidad.^{11,13}

3.2.2.2 Estudios de degradación del principio activo

Diferentes estudios en condiciones extremas son realizados en muestras sólidas y soluciones para establecer el efecto de la temperatura, luz, oxígeno y pH sobre la estabilidad del principio activo, y en su caso visualizar y aislar posibles productos de degradación: por lo

que es muy importante el método de ensayo analítico para determinar la estabilidad del principio activo. ^{11,13,16}

La cromatografía en capa fina (C.C.F.) ha sido clásicamente usada para análisis en los experimentos de preformulación, debido a que ofrece muchas ventajas en su uso. Estas ventajas corresponden a que existe una bibliografía extensa para el monitoreo de muchos tipos y clases de compuestos; además la flexibilidad, velocidad y bajo costo de la CCF permiten su uso en el desarrollo experimental.

Con la C.C.F. la mancha representativa de la sustancia es removida del soporte y eluida con el solvente adecuado, posteriormente esta muestra es cuantificada. Si el compuesto absorbe luz UV o visible una absorbancia irradiada es tomada contra el estándar apropiado.¹¹

3.2.2.2.1 Estabilidad a la temperatura ambiente

La estabilidad a la temperatura ambiente de una sustancia en solución tiene una influencia importante sobre la forma física comerciable del producto inyectable, asimismo con los parámetros a controlar durante el proceso de manufactura y la forma de obtener el producto estéril.^{11, 13}

Las sustancias que no son estables en solución a temperatura ambiente, requieren condiciones de almacenamiento en refrigeración o liofilización. Los productos liofilizados son limitados para reconstitución y uso dentro de un pequeño periodo de tiempo, mientras que la

necesidad de conservación / almacenaje en refrigeración es económicamente no deseable y una desventaja de mercado a menos que sea completamente justificable.

3.2.2.2.2 Estabilidad a la luz natural

El efecto de la luz natural (visible) sobre la estabilidad física y química de una sustancia es examinado para determinar si se requiere protección a la luz para el fármaco solo o en la forma de dosificación final. Los cambios de estabilidad pueden ocurrir denotándose como: cambio de color, precipitación, cambio de pH o descomposición. Aunque estos son estudios que no necesariamente se pueden extrapolar en datos de estabilidad acelerada a condiciones de luz natural, el efecto perjudicial de la luz puede ser usualmente observado durante tales estudios, particularmente cuando un compuesto es muy sensible.

Los cambios significativos podrían parecer una limitación de la estabilidad física de la sustancia en el estado seco o en la formulación aun cuando la estabilidad química no es significativamente afectada.^{11, 13, 16}

3.2.2.2.3 Efecto del oxígeno

El efecto de oxidación es digno de atención para determinar la estabilidad química de la sustancia en solución y determinar si es necesario usar métodos para reducir o eliminar los procesos de oxidación, como a continuación se enumeran:

1. Purgar la solución con un gas inerte como nitrógeno o argón.
2. Uso de antioxidantes como hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), galato de propilo, tocoferoles (α , β , γ y δ), ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, tioglicerol, ácido tioglicólico y sulfitos inorgánicos.
3. Uso de agente complejantes como el EDTA de sodio, el cual es reconocido por complejar iones de metales traza capaces de acelerar reacciones oxidativas.
4. Uso de contenedores bien sellados como ampollitas y evitando el uso de viales de dosis múltiple.

La oxidación significativa puede ser evidente por pérdida de potencia, cambio de color o ambos.^{11, 13,15}

3.2.2.3 *Compatibilidad principio activo-excipiente*

Uno de los objetivos de los estudios de preformulación es identificar la compatibilidad del principio activo con excipientes potencialmente útiles, para proceder en una formulación estable que pueda ser desarrollada adecuadamente.

Generalmente, se realizan varias mezclas binarias del activo y varios excipientes, como agentes buffer, antioxidantes, agentes quelantes y preservativos, son preparadas y sujetas a estudios de compatibilidad. Los excipientes que exhiban compatibilidad física y química son subsecuentemente recomendados para desarrollar la formulación. Asimismo, pueden realizarse con los excipientes por separado con el principio activo pero resulta conveniente

realizarlos con "miniformulaciones", a escala de laboratorio y solo en caso de encontrar incompatibilidades resulta de interés proceder a confrontaciones individuales.^{11,13,16}

3.2.3 Formulación

El desarrollo de la formulación debe poner atención en aspectos críticos de la fórmula y el proceso como: la concentración de excipientes, temperatura, tiempo de agitación, detectando todos los parámetros que pueden ser críticos. En esta etapa las evaluaciones físicas de los componentes de la fórmula y del producto formulado son indispensables y se requiere de la información detallada de estas.

Los datos de esta evaluación se integran con los que resultan de la caracterización y de estudios farmacológicos obteniéndose así información que permita elegir la formulación más óptima.

Un criterio a evaluar en la formulación, antes de realizar lotes piloto, es la prueba de ciclado térmico, la cual son estudios que involucren el diseño de una forma farmacéutica definida, basados en las pruebas de compatibilidad fármaco-excipiente, y la adaptación de un proceso de producción. Durante esta etapa, generalmente se fabrican lotes de tamaño pequeño, en los que se varían las concentraciones de los excipientes dentro de intervalos estrechos, con el fin de mejorar especificaciones cuantificables del producto y obtener un mayor conocimiento del valor de las condiciones que afectan su calidad.^{1,11}

3.2.4 Optimización

La optimización permite establecer los componentes de la fórmula, su concentración y el proceso ideal de acuerdo con el producto deseado. En este momento se trabaja a nivel piloto y deben tomarse en cuenta las operaciones unitarias para estudiar la factibilidad del escalamiento, se corren los estudios de estabilidad, se establecen las especificaciones del producto y proceso, y se desarrollan los métodos de análisis. ¹

3.2.5 Producción a nivel piloto

El escalamiento es el incremento del tamaño del lote, donde debe cuidarse no modificar aquellos aspectos que puedan alterar las características del producto entre los que se encuentran el origen de los componentes de la fórmula, los parámetros del proceso, cambio de equipo, etc. En esta etapa se comprueba que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño, se descubren operaciones que por diferentes razones son inaplicables en la planta de fabricación, se simulan y neutralizan posibles fallas así como dificultades del proceso o la fórmula, con el fin de adaptar la fórmula para su producción futura a gran escala. ¹

CAPÍTULO IV

4. Monografía del principio activo

4.1 Características fisicoquímicas

Fórmula condensada: $C_8 H_8 N_4 \cdot HCl$

Peso Molecular: 196.64 g/mol

Descripción: el principio activo es un polvo cristalino blanco e inodoro.

Solubilidad: soluble en agua. poco soluble en etanol y metanol. prácticamente insoluble en éter y cloroformo.

pKa: = 0.5, 7.3

pH de solución acuosa al 2%: 3.5 a 4.5

Incompatibilidad: con agentes oxidantes.

Punto de fusión: 275 ° C (alrededor) con descomposición.¹²

4.1 Características farmacológicas

El principio activo es un antihipertensivo clasificado como vasodilatador periférico. Se utiliza como medicación complementaria junto con otros antihipertensivos, como simpatolíticos y diuréticos, los mecanismos de acción complementarios de tal tratamiento asociativo permiten que los fármacos produzcan sus efectos antihipertensivos a dosis bajas; además los efectos colaterales concomitantes de cada una de las sustancias se compensan parcialmente o incluso se anulan.

Asimismo, está indicado en la hipertensión arterial crónica, crisis hipertensivas e hipertensión en el embarazo.

Algunos efectos indeseables son: taquicardia, palpitaciones, síntomas anginosos, enrojecimiento, cefalea, desvanecimiento, artralgia, tumefacción articular, mialgia, obstrucción nasal y trastornos gastrointestinales, raras veces síndrome similar al Lupus Eritomatoso Sistémico (L.E.S.); estos suelen aparecer al principio del tratamiento, especialmente si la dosis se aumenta con rapidez. No obstante, tales reacciones remiten en general durante el curso de la terapéutica.

Las dosis tienen que ajustarse siempre a las necesidades individuales del paciente; generalmente se instituyen dosis de 25 mg dos veces al día, que se incrementarán lentamente en caso necesario hasta la dosis de 200 mg al día, según reaccione el paciente, con el fin de lograr un efecto terapéutico óptimo y evitar en lo posible los efectos secundarios.

SECCIÓN 2
PARTE
EXPERIMENTAL

CAPÍTULO V

5. Material y Equipo

5.1 Equipo

Estufa de estabilidad 65° C. Thelco Mod. M08-193

Potenciómetro. Corning 430

Fisher Johns

Lámpara U.V. . Producto Inc. Mod. CC-20

Balanza Analítica. Sartorius Mod. BL 310. BL 3100

Rotap. Power electric Mod. FD1346KPO

Parrilla y agitador magnético. Sybron.

Refrigerador. Kelvinator

5.2 Material

Matraces Erlenmeyer, Pyrex

Matraces Volumétricos, Pyrex

Pipetas graduadas, Pyrex

Pipetas Volumétricas, Pyrex

Vasos de precipitados, Pyrex

Probetas, Pyrex

Vidrio de reloj

Piseta

Espátula

Tamices de acero inoxidable de No. 30, 40, 60, 80, 100, 140 y 200.

Embudo de filtración rápida

Viales transparentes de 10 mL, Vitromex

Cámara para C.C.F.

Papel filtro Whatman No. 41

Cromatoplasmas de sílica gel 60 F₂₅₄ - Merck

5.3 Reactivos y Materias primas

Principio activo

Agua desmineralizada

Ácido clorhídrico G.R. J.T. Baker

Hidróxido de amonio G.R. J.T. Baker

Hidróxido de sodio G.R. J.T. Baker

Metanol G.R. J.T. Baker

Peróxido de hidrógeno G.R. J.T. Baker

Ácido benzoico

Ácido cítrico

Ácido fumárico

Alcohol bencílico

Benzoato de sodio

Citrato de sodio

Galato de propilo

Manitol

Metabisulfito de sodio

Metilparabeno

Propilenglicol

Propilparabeno

Trietanolamina

CAPÍTULO VI

METODOLOGÍA

6.1 Estudios de preformulación

6.1.1 Caracterización del principio activo

6.1.1.1 Propiedades organolépticas

Determinar y registrar la apariencia y olor del principio activo.

6.1.1.2 Determinación de forma

Tomar una muestra del principio activo y observarla al microscopio óptico enfocando mínimo 5 campos. Registrar características.

6.1.1.3 Determinación de punto de fusión

Colocar una muestra del principio activo en el aparato Fisher Johns. Determinar el punto de fusión registrando los cambios observados. Realizar esta determinación por triplicado.

6.1.1.4 Determinación de solubilidad

Tomar 1 mL de los disolventes mostrados a continuación, a los cuales por separado, se le agregan cantidades crecientes del principio activo. Determinar la cantidad máxima de principio activo que se puede disolver en el volumen del solvente seleccionado:

Agua desmineralizada

Metanol

Etanol

Cloroformo

Éter etílico

6.1.1.5 Determinación de pH de la solución acuosa

Disolver 0.5 g del principio activo en 25 mL de agua desmineralizada (solución al 2%), determinar el valor de pH empleando como instrumento un potenciómetro.

6.1.1.6 Distribución de tamaño de partícula

Colocar aproximadamente 20 g del principio activo en el tamiz superior ajustado al aparato Rotap y accionarlo durante 15 minutos. Utilizar los tamices 30, 40, 60, 80, 100, 140 y 200.

Evaluación

Se realiza una clasificación del polvo con base en el número de tamiz donde existe un mayor porcentaje de retención. asimismo se determinará la distribución del tamaño de partícula al relacionarlo con la abertura del tamiz correspondiente, mediante la siguiente ecuación:

$$D_{\text{tam. part.}} = [\Sigma (\%R) \times (AMR)/100]$$

Ecuación 1. Distribución de tamaño de partícula

Donde:

$D_{\text{tam. part.}}$ = Tamaño de partícula (diámetro)

$\Sigma (\%R)$ = Sumatoria del porcentaje retenido en cada tamiz.

(AMR) = Abertura de la malla donde se retuvo el mayor porcentaje del polvo.

La clasificación del polvo se establece con base en la siguiente tabla:¹³

Clasificación del polvo	Número de tamiz
Grueso	20-30
Semi Grueso	50-70
Fino	80-100
Muy Fino	120-200

Tabla 1. Relación entre el tipo de polvo y número de tamiz en que el polvo fue retenido

6.1.2 Estabilidad del principio activo

6.1.2.1 Estabilidad en estado sólido

Tomar aproximadamente 50 mg del activo y colocarlos en un frasco vial transparente, someterlo durante 20 días a las siguientes condiciones:

I frasco vial en luz natural, temperatura ambiente

I frasco vial a $T = 65^{\circ} \text{C}$

Evaluación.

Observar las muestras diariamente y registrar los cambios físicos aparentes.

Para determinar la estabilidad química de las muestras se utiliza la técnica de cromatografía en capa fina (C.C.F.), empleando cromatoplasmas de sílica gel 60 F₂₅₄ de 0.2 mm de espesor como fase estacionaria y el sistema de elución MeOH: NH₄OH (100: 1.5), como fase móvil. Utilizar una solución de referencia del principio activo, preparada al momento del análisis.

Aplicar las muestras de estabilidad (previa disolución en agua desmineralizada) y de solución de referencia en la cromatoplasma y colocar dentro de la cámara cromatográfica para eluir y posteriormente observar con luz U.V. a 250 nm para detección de posibles productos de degradación.¹⁷ Realizar el análisis cada 3 días.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

6.1.2.2 Degradación del principio activo

Tomar aproximadamente 50 mg del principio activo y colocarlos en frascos vial transparentes, a los cuales se agregaron 5 mL de las soluciones mostradas en la siguiente tabla y someterlos durante 20 días a las siguientes condiciones:

Frasco vial	+ 5 mL	Condición
1	NaOH 2N	Luz natural Temperatura ambiente
2	NaOH 2N	Temperatura de 65° C
3	HCl 2N	Luz natural Temperatura ambiente
4	HCl 2N	Temperatura de 65° C
5	Agua desmineralizada	Luz natural Temperatura ambiente
6	Agua desmineralizada	Temperatura de 65° C
7	H ₂ O ₂ al 35%	Temperatura ambiente

Tabla 2. Degradación del principio activo.

Evaluación.

Observar las muestras diariamente y registrar los cambios físicos aparentes.

Examinar por C.C.F. la existencia de posibles productos de degradación cada 3 días.

6.1.3 Compatibilidad con excipientes

Se toman aproximadamente 50 mg del activo, posteriormente se agregan 50 mg de cada uno de los excipientes mostrados en la tabla 3, adicionando 5 mL de agua desmineralizada y colocarlas en la estufa de degradación durante 15 días a temperatura de 65 ° C.

Muestra	Proporción
Acido benzoico-Principio Activo	(1: 1)
Acido cítrico-Principio Activo	(1: 1)
Acido fumárico-Principio Activo	(1: 1)
Alcohol bencílico-Principio Activo	(1: 1)
Benzoato de sodio-Principio Activo	(1: 1)
Citrato de sodio-Principio Activo	(1: 1)
Galato de propilo-Principio Activo	(1: 1)
Manitol-Principio Activo	(1: 1)
Metabisulfito de sodio-Principio Activo	(1: 1)
Metilparabeno-Principio Activo	(1: 1)
Propilenglicol-Principio Activo	(1: 1)
Propilparabeno-Principio Activo	(1: 1)

Tabla 3. Compatibilidad Principio activo- excipientes

Evaluación.

Observar las muestras diariamente y registrar los cambios físicos aparentes.

Determinar por C.C.F. la posible incompatibilidad química cada 3 días, empleando soluciones de referencia de los excipientes utilizados.

6.2 Estudios de formulación

6.2.1 Propuesta de formulaciones

Con los resultados de la etapa de preformulación establecer excipientes convenientes y proponer formulaciones adecuadas dadas las condiciones de estabilidad y compatibilidad del activo.

6.2.2 Pruebas de ciclado

Una vez propuestas la formulación o las formulaciones que se deseen evaluar, someter a ciclado térmico bajo las siguientes condiciones:

Tiempo: 24 por 24 horas.

Periodo: 20 días

Condiciones: 5° - 65°

Observar las formulaciones diariamente, registrando los cambios físicos aparentes y pH presentados. Evaluar la posible degradación química empleando CCF utilizada en la etapa de preformulación.

6.2.3 Selección de la formulación más adecuada

Establecer la formulación más adecuada dadas sus características de estabilidad y compatibilidad de acuerdo con los resultados del ciclado térmico. Los criterios a evaluar son su apariencia física, la cual es establecida por la FEUM 7ª edición, como una solución incolora libre de partículas extrañas y pH dentro del rango de 3.4 – 4.4.

6.2.4 Propuesta de procedimiento de fabricación

Una vez seleccionada la formulación más estable, proponer un procedimiento de fabricación de lotes piloto para evaluarse en estudios de estabilidad acelerada, integrando los resultados de las etapas de preformulación y formulación, además de las propiedades fisicoquímicas de los excipientes.

CAPÍTULO VII

RESULTADOS

7.1 Estudios de preformulación

7.1.1 Caracterización del principio activo

7.1.1.1 Propiedades organolépticas

El principio activo es un polvo blanco cristalino inodoro.

7.1.1.2 Determinación de forma

Descripción: Cristales largos cilíndricos

7.1.1.3 Determinación de punto de fusión

Punto de fusión teórico	Punto de fusión experimental	Observaciones
Alrededor 275 ° C	274° C	Cambio a color café oscuro a 270 ° C

Tabla 4. Determinación del punto de fusión

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.1.1.4 Determinación de solubilidad

Disolvente	Solubilidad mg/mL
Agua desmineralizada	40
Metanol	7
Etanol	2
Cloroformo	Menos de 1
Éter etílico	Menos de 1

Tabla 5. Solubilidad del principio activo en diferentes disolventes

7.1.1.5 Determinación de pH de la solución

pH de la solución al 2%.

pH teórico	pH experimental
3.5- 4.5	3.80

Tabla 6. Determinación de pH de la solución

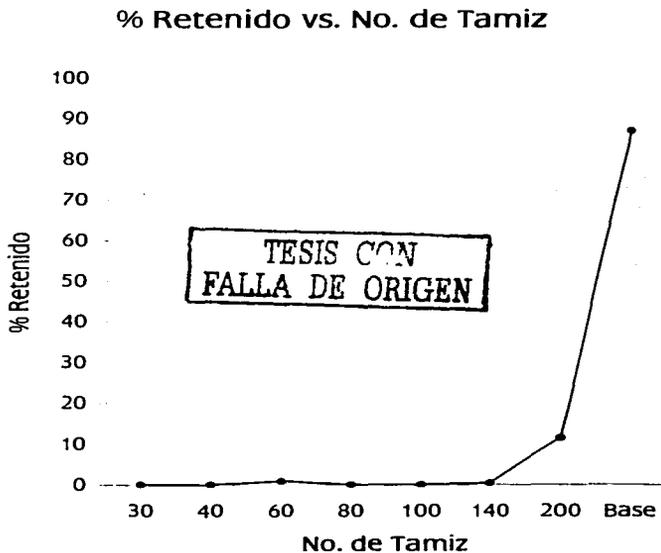
7.1.1.6 Distribución de tamaño de partícula

En la siguiente tabla se reportan los resultados de la distribución de tamaño de partícula.

No. Tamiz	Abertura mm	Peso retenido	% Retenido
30	0.590	0	0
40	0.420	0	0
60	0.250	0.2	0.96
80	0.177	0	0
100	0.149	0	0
140	0.105	0.1	0.48
200	0.074	2.4	11.48
Base		18.2	87.08

Tabla 7. Distribución de tamaño de partícula

En el siguiente gráfico se muestra la distribución del principio activo en los tamices utilizados:



Gráfica 1. Distribución de tamaño de partícula del principio activo

7.1.2 Estabilidad del principio activo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.1.2.1 Estabilidad en estado sólido

Los resultados de la estabilidad en estado sólido del principio después de 20 días, se muestran a continuación:

Condición	No. de manchas en la C.C.F.	Rf	Observaciones
Principio Activo S. Ref.	1	0.54	Polvo blanco cristalino
T ambiente Luz natural	1	0.54	Sin cambio físico ni químico aparente
T 65° C	1	0.54	Sin cambio físico ni químico aparente

Tabla 8. Estabilidad del principio activo en estado sólido

7.1.2.2 Degradación del principio activo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En la siguiente tabla se presentan los resultados del estudio de degradación del principio activo durante 20 días:

Muestra	Condición	No. de manchas en la C.C.F.	Rf	Días de estabilidad		Observaciones
				Física	Química	
Principio activo S.Ref.	S. Ref	1	0.54	-	-	Solución incolora
NaOH 2N	Luz natural Temperatura ambiente	2	0.54 0.72	0	2	Solución naranja Cristales blancos pp.
NaOH 2N	T = 65° C	2	0.54 0.72	0	2	Solución naranja. Partículas grises.
HCl 2N	Luz natural Temperatura ambiente	2	0.22 0.72	20	8	Solución incolora
HCl 2N	T = 65° C	2	0.22 0.72	12	8	Solución amarillenta
Agua desmineralizada	Luz natural Temperatura ambiente	1	0.54	12	16	Solución amarillenta
Agua Desmineralizada	T = 65° C	2	0.54 0.74	8	16	Solución amarillenta
H ₂ O ₂ al 35%	Temperatura ambiente	1	0.54	2	16	Solución violeta grisácea.

Tabla 9. Degradación del principio activo

7.1.3 *Compatibilidad con excipientes*

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos durante el estudio de compatibilidad del principio activo-excipientes:

Muestra	No. de manchas en la C.C.F.	Rf	Días de estabilidad		Observaciones
			Física	Química	
Principio activo S.Ref.	1	0.54	-	-	Solución incolora
Ácido benzoico	1	0.54	15	15	Solución incolora
Ácido cítrico	1	0.54	15	15	Solución incolora
Ácido fumárico	1	0.54	1	15	Solución ámbar
Alcohol bencílico	3	0.28 0.54 0.72	1	2	Solución amarilla
Benzoato de sodio	2	0.54 0.81	1	5	Solución amarilla
Citrato de sodio	2	0.54 0.74	1	1	Solución amarilla - vercosa
Galato de propilo	2	0.54 0.81	3	3	Solución café
Manitol	1	0.54	15	15	Solución incolora
Metabisulfito de sodio	2	0.30 0.54	1	2	Solución naranja
Metilparabeno	1	0.54	2	15	Solución blanca pp. café
Propilenglicol	1	0.54	15	15	Solución incolora
Propilparabeno	1	0.54	12	15	Solución blanca

Tabla 10. Compatibilidad Principio activo- excipientes

7.2 Estudios de formulación

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.2.1 Propuesta de formulaciones

Dadas las características de estabilidad y compatibilidad del principio activo, se propusieron las siguientes formulaciones a evaluarse en ciclado térmico:

Componentes	Formulación A	Formulación B	Formulación C	Formulación D
Principio activo	1.0 %	1.0 %	1.0 %	1.0 %
Agua desmineralizada	c.b.p. 100%	c.b.p. 100%	c.b.p. 100%	c.b.p. 100%
Acido benzoico	-	-	0.17%	-
Acido cítrico	-	0.1%	-	-
Manitol	-	-	-	0.5%
Propilenglicol	15%	15%	15%	-
Trietanolamina	c.s. pH= 3.4 -4.4			

Tabla 11. Formulaciones propuestas

7.2.2 Pruebas de ciclado

A continuación se muestran los resultados de estabilidad después de 20 días en ciclado térmico de las formulaciones propuestas:

Formulación	Días de Estabilidad Física	Días de Estabilidad Química	Observaciones
A	20	20	Solución Incolora
B	20	20	Solución Incolora
C	20	20	Solución Incolora
D	20	20	Solución Incolora

Tabla 12. Pruebas de ciclado

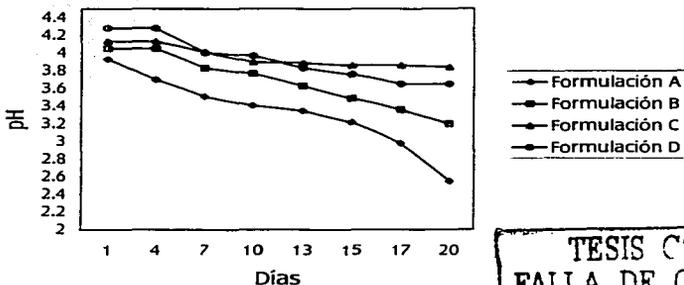
Asimismo, se presentan a continuación los resultados del análisis de los criterios evaluados para determinar la idoneidad de la formulación:

Formulación	Variación de pH		Aspecto	
	Especificación	Experimental	Especificación	Experimental
A	3.4-4.4	2.55	Solución incolora libre de partículas extrañas	Solución incolora libre de partículas extrañas
B	3.4-4.4	3.2	Solución incolora libre de partículas extrañas	Solución incolora libre de partículas extrañas
C	3.4-4.4	3.84	Solución incolora libre de partículas extrañas	Solución incolora libre de partículas extrañas
D	3.4-4.4	3.65	Solución incolora libre de partículas extrañas	Solución incolora libre de partículas extrañas

Tabla 13. Determinaciones finales a las formulaciones propuestas

En el siguiente gráfico se muestra la variación de pH de las formulaciones propuestas durante el ciclado térmico:

Variación de pH



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Gráfica 2. Variación de pH de las formulaciones propuestas

7.2.3 Selección de la formulación más adecuada

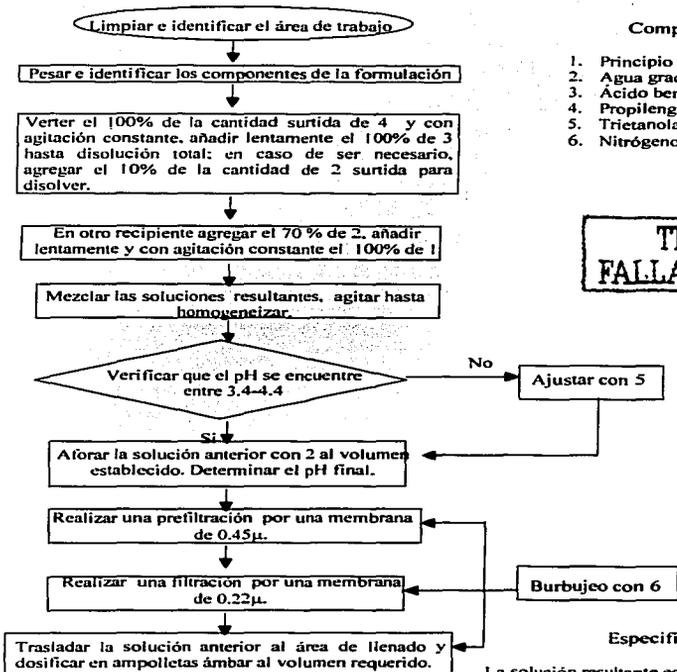
Dadas las características de estabilidad física y química se propone la formulación C para evaluarse en estudios de estabilidad acelerada:

Componentes	Formulación C
Principio activo	1.0 %
Agua grado inyectable	c.b.p. 100%
Acido benzoico	0.17%
Propilenglicol	15%
Trietanolamina	c.s. pH 3,4-4,4

Tabla 14. Formulación propuesta para evaluarse en estudios de estabilidad acelerada.

7.2.4 Propuesta de procedimiento de fabricación

En el diagrama 2 se expone el proceso para la fabricación de lotes piloto para estudios de estabilidad acelerada de la formulación C:



Componentes

1. Principio Activo
2. Agua grado inyectable
3. Ácido benzoico
4. Propilenglicol
5. Trietanolamina
6. Nitrógeno

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Especificaciones

La solución resultante es incolora libre de partículas extrañas y pH = 3.4-4.4

Diagrama 2. Proceso de fabricación de lotes piloto para estudios de estabilidad acelerada.

CAPÍTULO VIII

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Preformulación

Caracterización del principio activo

El principio activo es un polvo blanco inodoro que observado al microscopio denota cristales largos cilíndricos.

En cuanto al tamaño de partícula, de acuerdo a los criterios de la tabla 1, se clasifica como un polvo muy fino ya que tiene un diámetro promedio inferior a 0.074 mm (tamiz # 200).

Ambas propiedades y las características de solubilidad, muestran que el activo se disuelve fácilmente en agua, a más de sus propiedades estructurales, demostrando dicha solubilidad es adecuada para la concentración prevista para la forma farmacéutica, así mismo es apropiada la velocidad de disolución a temperatura ambiente.

El pH obtenido de una solución del activo al 2 % se encontró dentro del intervalo teórico establecido (3.5-4.5) lo cual facilita la obtención de la formulación debido a que los parámetros farmacopeicos establecen un intervalo de 3.4-4.4 para una solución a la concentración del activo especificada.

Se determinó el punto de fusión que a pesar de ser alto resultó en un cambio de color de la muestra, lo que podría ser indicativo de una posible descomposición del principio activo.

Estabilidad y degradación del principio activo

En los resultados de estabilidad del principio activo se observó que el fármaco en estado sólido es estable física y químicamente a la luz y a temperatura de 65° C lo que representa ventajas en su almacenamiento y manipulación.

En solución se manifiestan productos de degradación para todas las condiciones propuestas lo que indica que el fármaco no es estable en condiciones extremas. Así, se observó inestabilidad física y química a temperatura de 65° C en los tres puntos de pH estudiados, denotándose inestabilidad instantánea a pH básicos e inestabilidad con el transcurso del tiempo a pH ácido. Las condiciones evaluadas de oxidación (H₂O₂ al 35%) y exposición a la luz natural manifiestan una sensibilidad del activo que origina cambios físicos y químicos en la solución.

Dados los resultados de inestabilidad a la luz natural y temperatura de 65° C en solución se recomienda dosificar el producto en ampolletas color ámbar y esterilizarse vía filtración por membrana.

Compatibilidad principio activo-excipientes

Dadas las características de estabilidad en solución del principio activo, las especificaciones del producto y el hecho de que la forma farmacéutica final es de dosis múltiple, se evaluaron en compatibilidad antioxidantes, conservadores y reguladores de pH.

Los antioxidantes evaluados fueron: citrato de sodio, galato de propilo y metabisulfito de sodio con los cuales no fue compatible ni física ni químicamente, por lo cual fueron descartados.

Los conservadores examinados fueron: alcohol bencilico, benzoato de sodio, metilparabeno, propilenglicol y propilparabeno. se observó que sólo el propilenglicol era compatible física y químicamente con el activo, además de que dicho excipiente funcionaba como estabilizante de la solución del fármaco, con este no se advertía cambio aún después de transcurrir los 15 días del estudio de compatibilidad; cabe señalar que sin el propilenglicol la solución del activo a temperatura de 65° C evidenciaba un cambio de color, transcurridos 8 días.

En los estudios de estabilidad en las soluciones del activo en agua desmineralizada a las dos condiciones propuestas (luz natural y T = 65° C) siendo el pH especificado para la forma farmacéutica final comprendido en el rango de 3.4 y 4.4, fue observado un decremento en el valor de pH durante el tiempo de evaluación, por lo cual se probaron ácidos débiles cuyo valor de pKa fuera adecuado para mantener el pH de la formulación dentro de dichos

parámetros, así se evaluaron el ácido benzoico, ácido cítrico y ácido fumárico, dando como resultado que sólo existía incompatibilidad con el ácido fumárico.

Asimismo, se sometió a estos estudios al manitol como un agente estabilizante el cual resultó compatible a las condiciones experimentales.

Formulación

Partiendo del criterio de que la formulación más sencilla es la más adecuada y basándose en la estabilidad y compatibilidad del activo con los diferentes excipientes evaluados, se propusieron cuatro formulaciones tomando en tres de ellas (A, B y C) como base el propilenglicol por su comportamiento como un componente adecuado para estabilizar el principio activo en solución y la cuarta (D) empleando manitol por la eficacia igualmente mostrada.

Siendo el decremento de pH un factor predominante en la solución evaluada de compatibilidad del propilenglicol con el activo, se decidió incorporar ácido benzoico a una formulación y ácido cítrico a otra, ambas teniendo como base el propilenglicol.

Al incorporar el ácido benzoico y el ácido cítrico a las formulaciones se observó que el pH inicial de las formulaciones a evaluar en prueba de ciclado era muy debajo del pH establecido en la FEUM 7ª edición, por lo que se propuso utilizar trietanolamina como agente alcalinizante para obtener el pH final dentro del rango de especificaciones. No obstante, no se

realizaron pruebas de compatibilidad de dicho excipiente con el principio activo debido a que la cantidad utilizada para el ajuste de pH es mínima; asimismo, para los estudios de compatibilidad la proporción empleada de el excipiente con el principio activo es 1:1 y la trietanolamina a esa proporción denotaría incompatibilidad con un principio activo sensible en medios básicos.

Pruebas de ciclado

Las formulaciones propuestas mostraron una estabilidad química durante los 20 días de ciclado, no se presentó cambio en las propiedades físicas aparentes; sin embargo, en todas se observó un decremento gradual en el valor de pH que fue más notado en las formulación que contenía solo el propilenglicol (A) y en la que contenía propilenglicol con ácido cítrico (B).

Así, dos formulaciones (C y D) resultaron ser las que cumplieron con los criterios de evaluación propuestos. Por un lado la que contenía el propilenglicol con ácido benzoico (C) y por otra la que contenía manitol (D).

Selección de formulación

Las dos formulaciones anteriores demostraron ser estables a las condiciones de ciclado térmico, manteniendo su apariencia inicial y pH dentro de especificaciones (3.4–4.4), no obstante se propuso la formulación con propilenglicol con ácido benzoico para evaluarse en estudios de estabilidad acelerada debido a la regulación más eficaz de pH (Gráfico 2).

Propuesta de procedimiento de fabricación

Integrando los resultados encontrados en los estudios de preformulación y formulación se planteó una metodología sencilla para la fabricación de lotes piloto de la formulación seleccionada. Se tomaron en cuenta puntos clave como la solubilidad del ácido benzoico que es muy pequeña en agua, por lo que resultó útil el propilenglicol como cosolvente para su adecuada incorporación a la formulación; además de la sensibilidad a la luz en solución y temperatura del principio activo en solución, por lo que se propuso esterilizar por filtración por membrana y dosificar en ampollas color ámbar.

CAPÍTULO IX

CONCLUSIONES

Se logró desarrollar una formulación de un inyectable cuyo principio activo es un antihipertensivo en una forma farmacéutica líquida, estable y candidata a evaluarse en estudios de estabilidad acelerada.

Se obtuvieron las principales características físicas y químicas del principio activo de interés para realizar los estudios de formulación.

Se determinó la compatibilidad del principio activo con excipientes adecuados dadas las características de estabilidad, especificaciones del producto, forma farmacéutica y vía de administración.

Se establecieron los criterios de selección de la formulación más idónea, los cuales fueron obtener una fórmula sencilla, estable y que mantuviera un pH dentro del rango de especificaciones de la FEUM 7ª edición.

Para que esto fuera posible, se eligió la formulación más adecuada con atributos de calidad establecidos, con base a la ejecución de los estudios de preformulación y formulación sustentados en bibliografía conveniente y una experimentación metódica eficiente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roman. F. Innovación y Desarrollo Farmacéutico. Asociación Farmacéutica Mexicana. México, 1990.
2. Bartling D., Hadamik H. Desarrollo de un medicamento, El largo camino del laboratorio al paciente. Darmstadt, 1982.
3. Cruz. M. Panorama epidemiológico de la hipertensión arterial en México. Archivos de Cardiología de México. Vol. 71 Supl. I 2001: S192- S197.
4. Katzung., B.G. Farmacología Básica y Clínica. El Manual Moderno. México, 1994.
5. "Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas". Secretaría de Salud. México, 1993.
6. "WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee 1999". World Health Organization-International Society of Hypertension. Guidelines for the management of Hypertension. J. Hypertens 1999; 17:151-185.
7. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Vol. I. Mc Graw-Hill Interamericana. México, 1996.
8. "Diccionario de Especialidades Farmacéuticas" . México, 1998.
9. Helman, J. Farmacotécnica Teórica y Práctica. Editorial Continental. México, 1982.
10. Remington. Farmacía. Editorial Médica Panamericana. Argentina, 1990.
11. Avis, K. E. Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications. Volume 1. Second edition. USA, 1992.
12. "Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos". Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos . Séptima Edición. SSA. México, 2000.
13. Howard. C. A. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Lea & Febiger. USA, 1990.

14. Kibbe. Handbook of pharmaceutical excipients. American Pharmaceutical Association. USA, 2000.
15. Hovorka. S. W. Oxidative Degradation of pharmaceuticals; Theory, Mechanisms and Inhibition. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 90. No.3 March, 2001.
16. Rácz. C. I. Drug Formulation. Budapest, 1989.
17. "The Merck index". Merck & Co. Inc. USA, 1996.