



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

---

---

**Elaboración de Programas Interactivos en  
Multimedia para la Enseñanza de la  
Tecnología Farmacéutica: Libro electrónico  
sobre Inyectables**

INFORME DE SERVICIO SOCIAL-TITULACIÓN  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

**EUGENIO HERNÁNDEZ SERRATO**

ASESORES:

DRA. RAQUEL LÓPEZ ARELLANO

DAR. JUAN JOSÉ DÍAZ ESQUIVEL

M. EM C. MIRIAM SARABIA MARTÍNEZ

Estado de México 2005



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.

## **Agradecimientos**

### **A mis Padres:**

Por el simple hecho de ser mis padres

### **A mis Asesores:**

Por haberme ayudado en todo momento a desarrollar y enderezar este trabajo.

### **A mi hermana:**

Por haberme hecho mas ligero el tiempo que pase escribiendo en la computadora.

### **A mis amigos:**

Por animarme aún en los momentos más frustrantes de este proceso.

### **A la UNAM:**

Por darme la oportunidad de concluir mi carrera aún después de tanto tiempo.

## Contenido

<b>Índice General</b>	<b>II</b>
<b>Índices de Figuras, Tablas y Siglas</b>	<b>XIV</b>
<b>Objetivos</b>	<b>XXV</b>
<b>Introducción</b>	<b>XXVII</b>
<b>Metodología y Generalidades</b>	<b>XXIX</b>

## Índice General

### Capítulo I. Historia y Generalidades

1.1.	Introducción	3
1.2.	Historia	4
1.2.1.	Del fármaco y el formas farmacéuticas inyectables	5
1.2.1.1.	Los primeros intentos	6
1.2.1.2.	La evolución hasta nuestros días	8
1.2.1.3.	Mejoras continuas	9
1.2.2.	De los procesos de Esterilización	11
1.2.2.1.	Los primeros intentos	12
1.2.2.2.	La evolución hasta nuestros días	14
1.2.2.3.	Mejoras continuas	15
1.2.3.	De los métodos o Instrumentos de administración	16
1.2.3.1.	Los primeros intentos	16
1.2.3.2.	La evolución hasta nuestros días	17
1.2.3.3.	Mejoras continuas	18
1.3.	Definición de Inyectables	21
1.3.1.	Según FDA, USP y Secretaría de Salud	21
1.3.1.1.	USP	21
1.3.1.2.	Secretaría de Salud	22
1.3.2.	Clasificación de inyectables	22
1.3.2.1.	Según la vía de administración	23
1.3.2.1.1.	FDA	
1.3.2.2.	Según su uso terapéutico	24
1.3.2.2.1.	USP	
1.3.2.3.	Según la forma farmacéutica	25
1.3.2.3.1.	FDA	
1.3.2.3.2.	USP	

1.3.2.3.3. Secretaría de Salud	
1.4. Importancia de Los inyectables	29
1.4.1. En la industria farmacéutica	29
1.4.2. En la Salud Pública	31
1.4.3. Criterios para la elección de la Vía de Administración Inyectable	31
Bibliografía del Capítulo I	34

## **Capítulo II. Aspectos Farmacocinéticos de los Medicamentos Inyectables**

2.1. Introducción	39
2.1.1. Importancia en el proceso de formulación	39
2.1.2. Importancia en el estudio de la dinámica y cinética de los medicamentos	40
2.2. Factores físico-químicos	40
2.2.1. Solubilidad	42
2.2.2. Gradiente de concentración	42
2.2.3. Coeficiente de partición	44
2.2.4. pH	45
2.2.5. Unión a moléculas	48
2.2.6. Osmolaridad	48
2.2.7. Volumen de Inyección	51
2.2.8. Tamaño de partícula	51
2.2.9. Forma de partícula y cristalinidad	54
2.2.10. Diferencias según la forma farmacéutica	55
2.3. Factores fisiológicos	59
2.3.1. Actividad física	59
2.3.2. Condición del tejido en el sitio de administración	60
2.3.3. Temperatura corporal	60
2.3.4. Edad y sexo	61
2.3.5. Condiciones de salud	62
2.3.6. Presencia de enzimas mediadoras	62
2.3.7. Efecto de agentes vasoactivos	62
2.4. Farmacocinética	63
2.4.1. Modelos Farmacocinéticos	63
2.4.2. Inyección Intravascular	64
2.4.2.1. Modelo de un compartimiento con $k_e$ de primer orden	64
2.4.2.2. Modelo de dos compartimientos con $k_e$ de primer orden	69
2.4.3. Inyección extravascular	72
2.4.3.1. Modelo de un compartimiento con $k_a$ y $k_e$ de primer orden	73
2.4.3.2. Modelo de dos compartimientos con $k_a$ y $k_e$ de	



3.3.3.5. Acilación	123
3.4. Estudios de preformulación para péptidos y proteínas	123
3.4.1. Estabilidad física	123
3.4.2. Cambios de solubilidad	124
3.4.3. Estabilidad química	125
3.4.4. Métodos analíticos	125
3.4.4.1. Fluorescencia	125
3.4.4.2. Electroforesis	125
3.4.4.3. Calorimetría	127
3.5. Consideraciones de preformulación sobre los sistemas de envasado y empaquetado disponibles	128
Bibliografía del Capítulo III	130

## Capítulo IV. Formulación de Parenterales Inyectables de Bajo Volumen

4.1. Introducción	133
4.2. Principios de formulación	133
4.2.1. Vía de administración	134
4.2.2. Vehículo	134
4.2.2.1. Tipos de Vehículo	135
4.2.2.1.1. Acuoso	
4.2.2.1.2. Miscible	
4.2.2.1.3. No acuoso	
4.2.2.2. Solubilidad y solubilización	138
4.2.2.2.1. Formas de expresar la solubilidad	
4.2.2.2.2. Medición de solubilidad	
4.2.2.2.3. Oposición a la solubilidad	
4.2.2.2.4. Efecto de la polaridad	
4.2.2.2.4.1. Fuerzas intermoleculares	
4.2.2.2.5. Efecto del pH	
4.2.2.2.6. Efecto de la estructura molecular	
4.2.2.2.7. Efecto de la temperatura	
4.2.2.2.8. Uso de tensoactivos como solubilizadores	
4.2.3. Sustancias adicionales (aditivos o excipientes)	150
4.2.3.1. Soluciones reguladoras de pH (amortiguadores)	150
4.2.3.2. Antioxidantes	154
4.2.3.3. Antimicrobianos	156
4.2.3.4. Agentes isotónicos	157
4.2.4. Tipos especiales de inyectables	162
4.2.4.1. Suspensiones	162
4.2.4.2. Emulsiones	163
4.2.4.3. Medicamentos para reconstitución	165
4.2.4.3.1. Polvos	
4.2.4.3.2. Liofilizados	
4.3. Efectos de los envases en la formulación	169

4.4.	Evaluación de la estabilidad	170
4.4.1.	Requerimientos regulatorios	170
4.4.1.1.	Fármacos nuevos (NDA y ANDA) para EU.	170
4.4.1.2.	Pruebas previas a la comercialización	171
4.4.1.3.	Pruebas durante la comercialización	173
4.4.2.	Temperaturas de almacenamiento	174
4.4.2.1.	Soluciones	175
4.4.2.2.	Sólidos Estériles	175
4.4.2.3.	Suspensiones	176
4.4.3.	Protocolo de Estabilidad	176
	Bibliografía del Capítulo IV	178

## Capítulo V. Formulación de Parenterales Inyectables de Alto Volumen

5.1.	Introducción	183
5.2.	Principios de formulación	185
5.2.1.	Tipos de compartimientos	186
5.2.2.	Parámetros a considerar en la formulación	187
5.2.2.1.	Parámetros fisiológicos	187
5.2.2.1.1.	Osmolaridad y tonicidad	
5.2.2.2.	Parámetros fisicoquímicos	189
5.2.2.2.1.	pH	
5.2.2.2.2.	Solubilidad	
5.2.2.3.	Parámetros físicos	190
5.2.2.3.1.	Luz y temperatura	
5.2.2.3.2.	Vehículos	
5.2.2.3.3.	Envases	
5.3.	Estabilización de parenterales inyectables de alto volumen	192
5.4.	Electrolitos, carbohidratos, y preparaciones nutritivas	192
5.4.1.	Soluciones de electrolitos	193
5.4.2.	Soluciones de carbohidratos	194
5.4.3.	Preparaciones nutritivas	195
5.5.	Nutrición parenteral	196
5.6.	Evaluación del producto en condiciones extremas	198
5.6.1.	Evaluación de la estabilidad	199
5.6.2.	Condiciones de procesamiento que afectan la formulación	200
5.6.3.	Consideraciones en el uso del inyectable como vehículo para otros medicamentos	202
5.6.4.	Revisión	204
5.7.	Desarrollo de la formulación	205
5.7.1.	La lista de revisión (checklist)	205
5.7.2.	Matriz	206
5.7.3.	Análisis de ruta a seguir	207
	Bibliografía del Capítulo V	209



**Capítulo VI. Envases para Medicamentos Parenterales Inyectables**

6.1.	Envases de vidrio	213
6.1.1.	Introducción	213
6.1.2.	Naturaleza del vidrio	213
6.1.3.	Clasificación	215
6.1.3.1.	Vidrio tipo I	216
6.1.3.2.	Vidrio tipo II	217
6.1.3.3.	Vidrio tipo III	219
6.1.3.4.	Vidrio tipo NP	219
6.1.4.	Naturaleza química	220
6.1.4.1.	Pruebas de pulverizado	220
6.1.4.2.	Prueba de ataque de agua a 121 °C	221
6.1.5.	Naturaleza física	222
6.1.5.1.	Protección de la luz	222
6.1.5.2.	Permeabilidad	223
6.1.5.3.	Capacidad	223
6.1.6.	Manufactura	224
6.1.6.1.	Fundido	224
6.1.6.2.	Formado y procesado	224
6.1.6.2.1.	Recipientes moldeados por soplado	
6.1.6.2.2.	A partir de tubo de vidrio	
6.1.7.	Comportamiento químico	232
6.1.7.1.	Resistencia a ácidos	232
6.1.7.2.	Resistencia a bases	233
6.1.7.3.	Tratamiento para modificar la resistencia	233
6.1.8.	El envase y la tapa en conjunto	233
6.1.8.1.	Irregularidades del vidrio	236
6.1.8.2.	Irregularidades en la tapa	236
6.1.8.3.	Fallas de sellado	237
6.1.8.4.	Efectos ambientales en las tapas	237
6.1.9.	Control de calidad	238
6.2.	Envases de plástico	239
6.2.1.	Introducción	239
6.2.2.	Fundamentos	240
6.2.2.1.	Definición de Plásticos	240
6.2.2.2.	Clasificación	240
6.2.2.2.1.	Termoestables	
6.2.2.2.2.	Termoplásticos	
6.2.2.3.	Estructura básica de los polímeros	242
6.2.2.4.	Aditivos	243
6.2.2.4.1.	Antioxidantes	
6.2.2.4.2.	Estabilizadores contra degradación por calor	
6.2.2.4.3.	Lubricantes	
6.2.2.4.4.	Plastificantes	
6.2.2.4.5.	Selladores	

6.2.2.4.6. Colorantes	
6.2.3. Procesos de fabricación	246
6.2.3.1. Extrusión de plásticos	248
6.2.3.1.1. Extrusión de lámina y película soplada	
6.2.3.1.2. Tubo de perfil	
6.2.3.2. Moldeado por inyección	252
6.2.3.3. Moldeado por soplado	253
6.2.4. Criterios para la selección del plástico	255
6.2.4.1. Propiedades físicas	255
6.2.4.1.1. Propiedades mecánicas	
6.2.4.1.2. Resistencia al impacto	
6.2.4.1.3. Resistencia a fuerzas de tensión	
6.2.4.1.4. Modulus o medición la naturaleza elástica (elasticidad) de un polímero	
6.2.4.1.5. Propiedades térmicas	
6.2.4.2. Propiedades ópticas	261
6.2.4.3. Propiedades químicas	261
6.2.4.3.1. Análisis Espectroscópicos	
6.2.4.3.2. Cromatografía	
6.2.4.4. Propiedades de barrera	263
6.2.4.4.1. Permeabilidad	
6.2.4.4.2. Hermeticidad	
6.2.4.5. Requerimientos de esterilización para envases plásticos	264
6.2.4.5.1. Esterilización por autoclave	
6.2.4.5.2. Esterilización por radiación	
6.2.4.5.3. Esterilización por gas	
6.2.4.6. Compatibilidad del fármaco	266
6.2.4.7. Toxicidad biológica	266
6.2.5. Categorías de resinas	267
6.2.5.1. De uso común	269
6.2.5.1.1. Polietileno	
6.2.5.1.2. Polipropileno	
6.2.5.1.3. Copolímero de Etileno\propileno	
6.2.5.1.4. Cloruro de Polivinilo	
6.2.5.1.5. Poliésteres	
6.2.5.2. Resina de ingeniería o uso técnico	275
6.2.5.2.1. Policarbonatos	
6.2.5.2.2. Polisulfonas	
6.2.5.3. Resinas para especialidades	277
6.2.5.3.1. Polimetilpentano	
6.2.5.3.2. Acrílicos modificados	
6.2.6. Control de calidad para envases parenterales	278
6.2.6.1. Pruebas al producto final	278
6.2.6.2. Procedimientos de empaçado y especificaciones	282
6.2.6.3. Pruebas microbiológicas	282
6.3. Tapas elastoméricas (de goma)	283

6.3.1. Descripción	283
6.3.1.1. Tapas para vial	283
6.3.1.2. Émbolo de jeringa	284
6.3.2. Descripción física de la goma	284
6.3.3. Tipos de goma	285
6.3.3.1. Clasificación de elastómeros	285
6.3.3.2. Propiedades físicas y químicas comunes de los elastómeros	286
6.3.3.3. Estructura química	287
6.3.4. Diseño de la tapa	287
6.3.5. Composición del elastómero	288
6.3.5.1. Elastómeros termoestables	288
6.3.5.2. Manufactura	290
Bibliografía del Capítulo VI	292

## Capítulo VII. Instalación para Producción de Parenterales Inyectables

7.1. Introducción	297
7.2. Lugar de instalación	297
7.2.1. Requerimientos básicos	298
7.2.2. Energía	299
7.2.3. Agua	300
7.2.4. Calidad del aire	300
7.2.5. Disposición de desperdicios	301
7.2.6. Otros factores	302
7.3. Diseño	302
7.3.1. Evaluación general de operaciones	303
7.3.1.1. Por lote	303
7.3.1.2. Continua	304
7.3.1.3. Integrada	306
7.3.1.4. Diversidad de líneas de productos	307
7.3.1.5. Tamaño de tanques contenedores	308
7.3.1.6. Control Ambiental	308
7.3.1.7. Características de producto	308
7.3.2. Planeación de áreas	309
7.3.2.1. Control Ambiental por zonas y niveles	310
7.3.2.2. Agrupación según funciones	313
7.3.2.2.1. Funciones de producción	
7.3.2.2.2. Almacenamiento	
7.3.2.2.3. Administración	
7.3.2.2.4. Infraestructura	
7.3.2.2.5. Control de calidad	
7.3.2.2.6. Mantenimiento	
7.3.2.2.7. Servicios para el personal	
7.3.2.2.8. Seguridad	

7.3.2.2.9. Ubicación respecto a otras áreas	
7.3.2.2.10. Flujo de personal	
7.4. Conceptos de diseño	321
7.4.1. Área de llenado	321
7.4.2. Tratamiento para pisos y paredes	326
7.4.2.1. Pisos	326
7.4.2.2. Paredes	329
7.4.2.3. Esquinas y uniones	330
7.4.3. Otros detalles (aspectos varios)	330
7.4.3.1. Puertas	330
7.4.3.2. Iluminación	330
7.4.3.3. Aspersores de emergencia	331
7.4.3.4. Comunicaciones	331
7.4.3.5. Accesos y tráfico de objetos	332
7.4.4. Vestidores	332
7.4.5. Almacenes	336
7.4.6. Sistemas mecánicos	337
7.4.6.1. Localización de equipos utilitarios	337
7.4.6.1.1. Definición de los requerimientos	
7.4.6.1.2. Detalles del sistema	
7.4.7. Sistemas de distribución	340
7.4.7.1. Materiales	341
7.4.7.2. Terminados en superficies	342
7.4.7.3. Uniones y ensamblajes	343
7.4.7.4. Válvulas	343
7.4.7.5. Arreglos de conexiones	344
7.4.8. Calefacción, enfriamiento y sistemas de ventilación	345
7.4.8.1. Estándares	346
7.4.8.2. Consideraciones generales	348
7.4.8.3. Criterios para áreas estériles	349
7.4.8.4. Filtración de aire	350
7.4.8.4.1. Mecanismos de filtración	
7.4.8.4.2. Tipos de Filtros	
7.4.8.4.3. Evaluación de Filtros	
7.4.9. Flujo laminar	354
7.4.10. Vapor	355
7.4.10.1. Generación y distribución	356
7.4.11. Aire comprimido	357
7.4.11.1. Requerimientos de limpieza del aire comprimido	357
7.4.11.2. Selección del equipamiento	357
7.4.11.3. Control de calor y humedad	359
7.4.11.4. Filtración	360
7.4.12. Gases comprimidos	360
7.4.12.1. Oxígeno	361
7.4.12.2. Nitrógeno	361
7.4.12.3. Propano	361
7.4.12.4. Otros Gases	362

7.4.13.	Tratamiento de agua	362
7.4.13.1.	Tratamiento básico	363
7.4.13.1.1.	Filtración	
7.4.13.1.2.	Desmineralización	
7.4.13.1.3.	Deionización	
7.4.13.2.	Destilación	364
7.4.14.	Producción de agua para inyección	366
7.4.14.1.	Requerimientos	366
7.4.15.	Disposición de desperdicios y equipamiento de limpieza	370
	Bibliografía del Capítulo VII	372

## Capítulo VIII. El Personal y su Importancia en Áreas Asépticas

8.1.	Introducción	377
8.2.	Contaminación	377
8.2.1.	Por escamas de la piel	378
8.2.2.	Por Microorganismos	380
8.2.3.	Carga contaminante por parte del personal	381
8.2.3.1.	Carga bacteriana cotidiana	381
8.2.3.2.	Microorganismos encontrables	381
8.2.3.3.	Áreas de la piel mayormente emisoras de microorganismos	382
8.2.3.4.	Diferencias hombre-mujer	383
8.2.3.5.	Portadores	384
8.2.4.	Aspectos requeridos para el control de contaminación	384
8.2.4.1.	Indumentaria	384
8.2.4.2.	Inspección de superficies	387
8.2.4.3.	Análisis de aire	387
8.2.4.4.	Pruebas Microbiológicas	388
8.2.4.5.	Aplicación de tecnologías de barrera en áreas estériles	390
8.3.	Selección del personal	393
8.3.1.	Características buscadas	393
8.4.	Prácticas y procedimientos del personal	395
8.4.1.	Colocación de indumentaria	395
8.4.2.	Procedimientos generales en el área estéril	397
8.4.3.	Procedimientos de seguridad	398
8.4.4.	Programas de entrenamiento	398
8.4.4.1.	Desarrollo del programa de entrenamiento	399
8.4.4.1.1.	Primer Paso: La teoría	
8.4.4.1.2.	Segundo paso: La práctica	
8.4.4.1.3.	Tercer paso: Capacitación durante el trabajo	
8.4.4.1.4.	Documentación	
8.4.4.1.5.	Evaluación	

8.4.4.2. Ventajas del entrenamiento	407
8.5. Funciones administrativas en el área estéril	408
8.5.1. Motivación de empleados	409
8.5.1.1. Círculos de calidad	409
8.5.1.2. Desarrollo de una actitud positiva	411
8.5.2. Compromiso de apego a las normas y reglamentos	412
Bibliografía del Capítulo VIII	413

## Capítulo IX. Producción de Parenterales Inyectables de Bajo Volumen

9.1. Introducción	417
9.2. Generalidades	417
9.2.1. Dinámica de fluidos	417
9.2.1.1. Propiedades de fluidos	418
9.2.1.1.1. Viscosidad	418
9.2.1.1.2. Densidad	427
9.2.1.1.3. Tensión superficial	428
9.2.1.1.4. Presión de vapor	430
9.2.2. Transferencia de calor	433
9.2.2.1. Resistencia térmica	435
9.3. Planeación	437
9.3.1. Materiales	438
9.3.1.1. Materias primas	438
9.3.1.1.1. Agua	
9.3.1.1.1.1. Agua para inyección	
9.3.1.1.2. Sistemas de agua	
9.3.1.1.3. Principio activo y excipientes para parenterales de gran volumen	
9.3.1.1.4. Principio activo y aditivos para parenterales de pequeño volumen	
9.3.2. Personal	444
9.3.3. Documentación	445
9.3.4. Equipo	448
9.3.5. Preparación de las instalaciones	449
9.3.6. Preparación de equipos	450
9.3.7. Preparación de envases	452
9.4. Procesos de manufactura	452
9.4.1. Filtrado	452
9.4.1.1. Tipos de filtrado	454
9.4.1.2. Principios y fundamentos	454
9.4.1.2.1. Clasificación de filtros	
9.4.1.2.2. Teorías de filtración	
9.4.1.3. Filtro ideal	460
9.4.1.4. Uso de filtros	461
9.4.1.5. Filtros de membrana de policarbonato	463

9.4.1.6. Pruebas y validaciones	463
9.4.1.7. Ventajas del filtro de membrana	465
9.4.2. Esterilización	465
9.4.3. Envasado y sellado	470
9.4.3.1. Preparación de envases y tapas	470
9.4.3.1.1. Componentes de Goma (Elastómero)	
9.4.3.1.1.1. Lavado	
9.4.3.1.1.2. Esterilización	
9.4.3.1.1.3. Siliconización	
9.4.3.1.2. Componentes de Vidrio	474
9.4.3.1.2.1. Lavado	
9.4.3.1.2.2. Esterilización	
9.4.3.1.2.3. Siliconización	
9.4.3.1.3. Componentes de Plástico	477
9.4.3.1.3.1. Lavado	
9.4.3.1.3.2. Esterilización	
9.4.3.1.3.3. Llenado y sellado	
9.4.3.2. Equipo de llenado	480
9.4.3.3. Tratamiento por gases inertes	483
9.4.3.4. Sellado	485
9.4.3.5. Inspección final	486
9.4.4. Etiquetado	487
9.5. Parenterales de gran volumen	488
9.5.1. Preparación de las formulaciones	488
9.5.1.1. Soluciones	488
9.5.1.2. Emulsiones	490
9.5.1.3. Otros	491
9.6. Parenterales de bajo volumen	492
9.6.1. Manufactura	493
9.6.1.1. Soluciones	493
9.6.1.2. Suspensiones	497
9.6.1.3. Preparaciones secas	504
9.6.1.3.1. Liofilizados	
9.6.1.3.2. Polvos típicos para reconstitución	
9.7. Polvos típicos para reconstitución	508
9.8. Productos de biotecnología o ingeniería genética	509
9.9. Liposomas y lípidos	512
Bibliografía del Capítulo IX	514
<b>Discusión</b>	<b>517</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>520</b>

## Índice de Figuras

<b>Figura</b>	<b>Descripción</b>	<b>Página</b>
1-1	William Harvey, descubridor de la circulación sanguínea en 1616	5
1-2	A la izquierda, Christopher Wren, a la derecha, Edward Jenner.	6
1-3	Claude Bernard, precursor de la alimentación vía parenteral durante la primera mitad del siglo XIX.	7
1-4	Sir Alexander Wood.	8
1-5	Rudolph Matas, precursor de la terapia de fluidos.	9
1-6	Microcápsulas vistas a través de microscopio electrónico.	10
1-7	Microesferas vistas a través de microscopio electrónico.	11
1-8	A la izquierda, Anton van Leeuwenhoek; al centro, Louis Pasteur; a la derecha, Joseph Lister.	12
1-9	Reproducción de la ampolleta creada por Stanislaus Limousin y L. Friedlander en 1886.	14
1-10	Charles Chamberland.	14
1-11	Diagrama del método de inyección de Johan Daniel Taylor, similar al desarrollado por Christopher Wren en 1656.	17
1-12	Jeringas inglesas de finales del siglo XIX con cuerpo de vidrio similares a las desarrolladas por Koch y Schneider.	17
1-13	Sistema inyector sin agujas E-Jet.	18
1-14	Bombas de infusión para administración controlada de parenterales inyectables.	19
1-15	Mecanismo de operación y método de aplicación de una inyección con una jeringa equipada con el sistema Hypak®.	20
1-16	Descripción de una jeringa Unijet®	20
2-1	Vista diagonal de una membrana capilar.	41
2-2	Proceso de absorción para una solución acuosa.	56
2-3	Proceso de absorción para una suspensión acuosa.	57
2-4	Proceso de absorción para una solución oleosa.	58
2-5	Proceso de absorción para una emulsión aceite en agua.	58
2-6	Proceso de absorción para una emulsión agua en aceite.	59



<b>Figura</b>	<b>Descripción</b>	<b>Página</b>
2-7	Proceso de absorción para una suspensión oleosa.	64
2-8	Modelo Farmacocinético de un compartimiento sin proceso de absorción.	64
2-9	Comparativo de gráficas de cinética de eliminación para un modelo de un compartimiento sin proceso de absorción.	66
2-10	Modelo Farmacocinético de dos compartimientos sin proceso de absorción.	69
2-11	Esquemmatización de una gráfica típica para un modelo farmacocinético correspondiente a un modelo de dos compartimientos sin proceso de absorción.	70
2-12	Modelo Farmacocinético de un compartimiento con proceso de absorción.	73
2-13	Esquemmatización de una gráfica típica para un modelo farmacocinético correspondiente a un modelo de un compartimiento con proceso de absorción.	74
2-14	Modelo Farmacocinético de dos compartimientos con proceso de absorción.	76
2-15	Esquemmatización de una gráfica típica para un modelo farmacocinético correspondiente a un modelo de dos compartimiento con proceso de absorción.	77
2-16	Esquemmatización de una gráfica típica para un modelo farmacocinético correspondiente a un modelo de un compartimiento sin proceso de absorción e infusión continua.	80
3-1	Ejemplo de un termograma realizado por DTA.	89
3-2	Ejemplo de un termograma realizado por DSC.	90
3-3	Ejemplo de una termogravimetría.	91
3-4	Descripción de un sistema DTA.	91
3-5	Descripción de un sistema TG.	92
3-6	Diagrama Eutéctico simple.	93
3-7	Estructura de la lidocaína.	96
3-8	Espectro IR de la cefotaxima.	103
3-9	Descripción esquemática de la influencia del campo eléctrico formado por los fotones en las cargas de los átomos y en el momento dipolar de una molécula.	104

<b>Figura</b>	<b>Descripción</b>	<b>Página</b>
3-10	Descripción esquemática de la absorción de radiación infrarroja en una molécula de HCl a una frecuencia específica ( $8.67 \times 10^{13}$ Hz).	104
3-11	Esquema descriptivo de la secuencia de pasos en una cromatografía líquida de alta resolución	110
3-12	Ejemplificación de la gráfica resultante de los registros obtenidos en una cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).	121
3-13	Reacción de hidrólisis del hidrocloreuro de procaína (anestésico local).	121
3-14	Reacción de Descarboxilación del ácido <i>p</i> -aminosalicílico (antibiótico).	121
3-15	Reacción de oxidación del $\text{Fe}^{3+}$ a $\text{Fe}^{2+}$ .	122
3-16	Reacción de oxidación orgánica del fenol (desinfectante).	122
3-17	Reacción de racemización de epinefrina (hormona también conocida como adrenalina) la cual cambia de una forma levógira a una mezcla racémica.	123
3-18	Reacción de acilación del ácido tartárico.	124
3-19	Ejemplificación de una electroforesis de gel de poliacrilamida.	126
3-20	Esquema descriptivo de una bomba calorimétrica.	128
4-1	Estructura de una micela.	137
4-2	Esquemización de la polaridad en moléculas polares y no polares.	141
4-3	Perfil de solubilidad de distintas sustancias respecto a la temperatura.	148
4-4	Influencia del pH sobre la velocidad de degradación del ASA.	152
4-5	El espacio de gas que se encuentra en distintos medicamentos puede afectar la integridad del mismo si no se encuentra saturado con un gas inerte.	156
4-6	El tamaño máximo de una esfera de la fase discontinua en una emulsión es de gran importancia durante la formulación.	164

<b>Figura</b>	<b>Descripción</b>	<b>Página</b>
5-1	Distintas presentaciones de parenterales de gran volumen en envases plásticos.	184
5-2	Diagrama básico de un dispositivo de infusión intravenosa.	185
5-3	Diagrama de un corte diagonal de un baso sanguíneo que muestra los distintos compartimientos.	187
5-4	Los pacientes que requieren de hospitalización prolongada deben ser alimentados vía intravenosa en varios casos.	196
5-5	Esquema descriptivo de un análisis "Critical Path".	208
6-1	Estructura y conformación molecular de la sílice vitrosa.	216
6-2	Estructura y conformación molecular de vidrio de boro alcalino.	217
6-3	Estructura y conformación molecular del vidrio de carbonatos sódico y cálcico (Tipo II, III y IV).	219
6-4	Proceso de fabricación de envases de vidrio por el método de soplado.	227
6-5	Estructura interna de una cámara para la fabricación de tubo de vidrio.	228
6-6	Proceso de fabricación de ampolletas por medio de tubo de vidrio.	230
6-7	Proceso de fabricación de viales por medio de tubo de vidrio.	231
6-8	Distintos tipos de ampolletas de vidrio.	235
6-9	Conjunto de un envase conformado por vial de vidrio, tapa de goma y arillo metálico.	235
6-10	Envases plásticos de distintos tipos fabricados bajo la tecnología BFS.	247
6-11	Estructura de un sistema de extrusión de plásticos por barrena.	249
6-12	Estructura interno de una boquilla de extrusión de plástico.	250
6-13	Diagrama de la conformación de un sistema de formación de película plástica.	251

6-14	Esquema del sistema de moldeo de envases de plástico por el método de extrusión y soplado.	254
<b>Figura</b>	<b>Descripción</b>	<b>Página</b>
6-15	Tres variantes del modo en el que se bombea el aire en el método de extrusión-soplado.	254
6-16	Etapas del proceso de inyección soplado.	255
6-17	Prueba de resistencia al impacto Drop Weight-ASTM D3029. Prueba de resistencia al impacto Izod-ASTM D256.	258-259
6-18	Reacción de formación del polietileno.	269
6-19	Imagen de un envase de bolsa Baxter Galaxy® Para parenterales de gran volumen.	270
6-20	Reacción de formación del polipropileno.	271
6-21	Imagen de un envase de bolsa Baxter Viaflo® Para parenterales de gran volumen.	272
6-22	Imágenes de la Jeringa Clearshot® de Baxter® para prellenado, fabricada a partir de copolímero.	273
6-23	Reacción de formación del PVC.	273
6-24	Imagen de un envase de bolsa Baxter Viaflex® Para parenterales de gran volumen. Este envase es fabricado a base de PVC.	274
6-25	Imagen de una “Y” para adición de medicamento en un dispositivo de infusión Intravenosa.	276
6-26	Imagen de una tapa común para vial fabricada con elastómero.	284
6-27	Método de moldeo de una tapa de elastómero.	291
7-1	Esquemmatización del diseño de un área aséptica con un sistema de producción por lotes.	304
7-2	Esquemmatización del diseño de un área aséptica con un sistema de producción lineal.	305
7-3	Esquemmatización del diseño de un área aséptica con un sistema de producción integrada.	307
7-4	Esquemmatización de la disposición de las distintas zonas que conforman una instalación para fabricación de parenterales.	311
7-5	Distribución de un área de llenado sencilla.	323
7-6	Distribución de un área de llenado doble lineal.	324

7-7	Distribución de un área de llenado múltiple lineal.	324
7-8	Distribución de un área de llenado múltiple no lineal.	325
7-9	Distintas composiciones de piso.	328
7-10	Esquema de la distribución de un área de vestidor para ingresar en la zona aséptica.	335
7-11	Esquemmatización de dos variantes de sistemas de distribución. A la izquierda, un sistema ramificado y a la derecha, un sistema de circuito con doble suministro.	341
7-12	Imágenes de distintos tipos de válvulas y acoplamientos de acero 316 para tuberías de agua, vapor de agua y gases.	344
7-13	Esquema descriptivo de la disposición de la infraestructura de ventilación en un área aséptica.	346
7-14	Descripción básica de un filtro HEPA.	352
7-15	Estructura interna de una bomba de barrena.	359
7-16	Imagen de un destilador de agua para inyección.	365
7-17	Tanque de acero 316 para contención de agua para inyectable.	368
8-1	Imagen superficial de la piel vista con microscopio electrónico.	379
8-2	Esquemmatización comparativa de las dimensiones de partículas en condiciones reales y modelos matemáticos.	380
8-3	Indumentaria empleada en área aséptica y en área estéril.	385
8-4	Sistema de monitoreo y conteo de partículas suspendidas Climet®.	388
8-5	Imagen de la identificación genotípica de una secuencia de aminoácidos para la proteína intimina, distintiva de <i>E. coli</i> .	389
8-6	Imagen de la identificación genotípica de una secuencia de aminoácidos para la proteína intimina, distintiva de <i>E. coli</i> .	391
8-7	Imagen del proceso de colocación de la indumentaria.	396
8-8	Esquema de los círculos de calidad.	411
9-1	Diagrama de mecánica de viscosidad en un fluido Newtoniano.	419
9-2	Diagrama de mecánica de viscosidad en un fluido no Newtoniano.	420
9-3	Perfiles de viscosidad de distintos tipos de fluidos.	421

9-4	Vista lateral de la cinética de desplazamiento de un fluido dentro de una tubería.	424
<b>Figura</b>	<b>Descripción</b>	<b>Página</b>
9-5	Vista diagonal de la cinética de desplazamiento de un fluido dentro de una tubería.	424
9-6	Esquemas de los distintos tipos de flujos existentes.	426
9-7	Esquemas descriptivos de la presión de vapor a una misma temperatura	430
9-8	Esquema de la transferencia de calor a través de capas de materiales con distintas resistencias.	436
9-9	Esquema descriptivo de la osmosis inversa.	441
9-10	Esquema descriptivo de un filtro de membrana, los cuales entran en la categoría de los filtros de pantalla.	455
9-11	Esquema que ejemplifica un posible modelo de filtro de profundidad.	456
9-12	Imagen de un filtro Millipore Polygard®.	457
9-13	Imagen externa de un horno para esterilización por calor seco Bosch®.	466
9-14	Imagen de una cámara de esterilización por vapor de agua SBM®.	467
9-15	Imagen de un equipo de esterilización por radiación UV Xenon® para uso en producción en línea.	468
9-16	Imagen de un equipo de conteo de partículas Spectrex® Partascope.	471
9-17	Imagen de un equipo de conteo de partículas HIAC® 9703.	472
9-18	Lavador y esterilizador de tapas de elastómero SBM®.	472
9-19	Sistema automatizado en serie de lavado de envases Bosch® RQN.	475
9-20	Túnel de despirogenización Bosch® SQL. Este equipo aplica aire a una temperatura de 350°C para reducir el tiempo de esterilización.	476
9-21	Máquina de llenado de bolsas plásticas Bosch® SVB, fabricadas por tecnología FFS.	479
9-22	Maquina envasadora para sistema BFS	479
9-23	Imagen de un equipo de llenado Bosch® MRF que emplea un sistema de pistón.	481

---

9-24	Ejemplificación de un posible mecanismo de llenado por pistón.	482
<b>Figura</b>	<b>Descripción</b>	<b>Página</b>
9-25	Esquemas descriptivos de un equipo de llenado para polvos por sistema giratorio.	483
9-26	Equipo integral de llenado de viales con sistema de inyección de gas inerte Bosch®	485
9-27	Esquemmatización de los pasos de llenado y sellado de viales.	487
9-28	Esquema básico de la inspección visual de medicamentos envasados.	487
9-29	Imagen de un equipo Jet-o-mizer®.	498

## Índice de Tablas

Tabla	Descripción	Página
2-1	Relación diferencial de pH - $pK_a$ con proporción de especies existentes en solución.	47
2-2	Relación tamaño – área de superficie.	53
3-1	Esquematización de un modelo Plackett-Burman.	115
3-2	Llenado de las celdas con los resultados de las pruebas realizadas.	116
3-3	Resultados de las sumatorias de los valores correspondientes.	117
3-4	Efecto promedio de la variable en la respuesta Y.	117
3-5	Diseño factorial 2 x 3.	119
4-1	Expresiones de solubilidad.	139
4-2	Valores $L_{ISO}$ Promedio.	160
4-3	Condiciones para pruebas de estabilidad a medicamentos refrigerados y congelados según los lineamientos Q1A de la ICH y la FDA.	173
5-1	Condiciones para la distintas pruebas de estabilidad.	200
5-2	Ejemplificación de un sistema de matriz para la formulación de un medicamento.	207
6-1	Descripción general de los 4 tipos de vidrio especificados por la USP para la fabricación de envases utilizados en la Industria Farmacéutica.	214
6-2	Valores aceptables para cada uno de los tipos de vidrio en la prueba de pulverizado.	221
6-3	Valores máximos permisibles en la titulación del agua contenida en un envase de vidrio, posterior a la prueba de ataque de agua.	222
6-4	Relación de pruebas y características a evaluar durante el control de calidad de envases de vidrio.	238



<b>Tabla</b>	<b>Descripción</b>	<b>Página</b>
6-5	Pruebas de toxicidad biológica realizables para medicamentos parenterales inyectables.	267
6-6	Clasificación y propiedades de distintas resinas plásticas empleados en envases para parenterales inyectables.	268
6-7	Valores máximos permisibles para prueba de transmisión de luz.	279
7-1	Valores máximos de partículas permisibles según cada clase del estándar ISO-14644-1.	348
7-2	Equivalencia de clases entre los estándares ISO-14644-1 y Fed-Std-209D.	348
8-1	Cantidad de partículas promedio, liberadas por minuto en un área aséptica con el uso de indumentaria especializada	379
9-1	Límites de partículas suspendidas permisibles por la USP en un área estéril.	453

## Índice de Siglas

USP	United States Pharmacopea (Farmacopea de los Estados Unidos)
FDA	Food and Drugs Administration (Administración de Medicamentos y Alimentos)
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
ABC	Area Bajo la Curva
DTA	Differential Thermal Analysis (Análisis Térmico Diferencial)
DSC	Differential Scanning Calorimetry (Calorimetría de Escaneo Diferencial)
TGA	Thermogravimetric Analysis (Análisis Termogravimétrico)
IR	Infrarrojo
SSA	Secretaría de Salud (y Asistencia)
UV	Ultravioleta
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Cromatografía Líquida de Alta Resolución)
ASTM	American Society for Testing and Materials (Sociedad Americana de Pruebas y Materiales)
CFR	Code Federal Regulation (Codigo Federal de Regulación)
CPSC	Consumer Product Safety Commission (Comisión de Seguridad de Productos al Consumidor)
CGMP	Current Good Manufacturing Procedures (Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes)
LVP	Large Volume Parenteral (Parenterales de Gran Volumen)
HEPA	High Efficiency Purified Air (Aire Purificado de Alta Eficiencia)
PVC	Polyvinyl Chloride (Cloruro de Polivinilo)
HVAC	Heating, Ventilation and Air Conditioning (Calefacción, Ventilación y Aire Acondicionado)
ISO	International Standards Organization
CIP/SIP	Clean in Place/Steam in Place (Limpieza en sitio/Vapor en Sitio)

## Objetivos

### Objetivo General

Desarrollar un Compendio de información sobre del tema de Medicamentos Parenterales Inyectables y su versión en Libro Electrónico mediante la utilización de un programa computacional Adobe Acrobat. Este trabajo debe abarcar la importancia de su historia, generalidades, preformulación y diseño, elaboración, evaluación y del personal e instalaciones que requiere la Industria Farmacéutica para su manufactura. Todo de modo que apoye como una herramienta entretenida y de fácil manejo, la formación de los estudiantes de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo, así como la de otros profesionistas relacionados con estas áreas de trabajo.

### Objetivos Particulares

- Realizar una investigación documental, bibliográfica y electrónica para obtener la información clave para la elaboración de un compendio de información sobre el tema de Medicamentos Parenterales Inyectables.
- Seleccionar, analizar, depurar y estructurar la información documental necesaria respecto al tema con el fin de poder redactar de modo sencillo y coherente el texto del compendio, de modo que permita explicar de manera clara y precisa los conceptos fundamentales del tema de Medicamentos Parenterales Inyectables.
- Agregar al texto redactado, imágenes, gráficos, diagramas y tablas que faciliten la comprensión del compendio elaborado.

- Resaltar en el compendio la importancia de los Medicamentos Parenterales Inyectables en cuanto a su utilidad en la terapéutica y a su futuro en la Industria Farmacéutica.
- A partir del compendio obtenido, realizar el Libro Electrónico de manera integrada sobre los aspectos fundamentales de los Inyectables, empleando el programa Adobe Acrobat.

## Introducción

Desde los primeros intentos hace ya más de 350 años de administrar por medio de incisiones en piel, venas y arterias, remedios primitivos a las personas que padecían de enfermedades, hasta los modernos medicamentos inyectables actuales, diseñados por medio de protocolos muy elaborados y producidos con las técnicas mas avanzadas en las condiciones mas higiénicas posibles; ha sido evidente para los profesionales de la salud, la necesidad de contar con medios para administrar distintos fármacos por distintas vías cuando por distintas causas, estos no pueden ser administrados vía oral.

Los medicamentos inyectables comenzaron su desarrollo como tales hasta finales del siglo XIX y para mediados de los años 20, en el siglo XX ya eran ampliamente reconocidos en el sector médico. Sin embargo, no es sino hasta los años 70 que comienza a replantearse el papel de los medicamentos inyectables en cuanto a su diseño, elaboración y control de calidad en la búsqueda de una revolución total de los mismos, a razón de un gran incremento en su uso, su alto potencial, su rentabilidad en la industria farmacéutica y las implicaciones legales y éticas de no cumplir con los estándares de calidad necesarios para garantizar su seguridad. De ahí la importancia de conocer a fondo sus características y de buscar su constante evolución.

El área de los medicamentos inyectables, si bien parece simple y reducida a primera vista, es en realidad extensa y abarca aspectos que deben ser conocidos para una comprensión satisfactoria de ésta. La cantidad de elementos a ser considerados durante el proceso de creación de un medicamento inyectables abarcan desde los fundamentos de los distintos procesos de esterilización, filtración o estabilidad del principio activo, excipientes y envases; la preformulación y elaboración; hasta las pruebas de control de calidad.

Si bien el área de los medicamentos inyectables comprende una parte importante de la industria farmacéutica, la cantidad de fuentes de información relacionada con ella es limitada y la información no está difundida. Por esta razón es de gran importancia su enseñanza entre la comunidad involucrada. Del mismo modo, es necesario poder facilitar la comprensión de este tema mediante técnicas didácticas que permitan hacerlo interesante y de fácil comprensión para el alumnado. Actualmente, gracias a los constantes avances en cómputo, que es posible desarrollar una metodología de enseñanza en base a programas computacionales multimedia. Los libros electrónicos constituyen uno de estos avances, por lo que se llevó a cabo la realización del mismo para el tema de Inyectables.

El empleo de este libro electrónico permite condensar e integrar toda la información relacionada con el tema de Inyectables. Los usuarios, no importando si estos son estudiantes, profesores, investigadores o profesionales en el sector privado, podrán acceder a la información de manera rápida, concisa, haciendo del programa, no solo una herramienta de enseñanza, sino también una fuente de información para consulta.

Por último, es importante señalar que el libro electrónico podrá ser empleado para la capacitación, no únicamente de estudiantes de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo y afines, sino también de todo profesional relacionado de algún modo con los medicamentos inyectables.

## Metodología y Generalidades

Para la realización de la presente tesis fue necesario seguir una serie de pasos que dieran como resultado un compendio de información útil al lector, con una redacción de fácil comprensión y bien estructurado, todo con el fin de hacer del libro electrónico una herramienta de fácil uso.

Como primera etapa fue necesario trazar un plan de trabajo en el cual se indicaran cada uno de los pasos a seguir. Tales pasos no serían demasiado detallados o rígidos de modo que fuera posible hacer cambios o adecuar las acciones a seguir según las circunstancias lo requirieran. Los pasos a grandes rasgos consistieron en:

1. Realizar una investigación bibliográfica, hemerográfica y electrónica (Internet), a fin de compilar toda la información relacionada con el tema. En este paso se buscó información sobre temas generales de los cuales ya era sabida su relación con el área de los medicamentos Inyectables, tales como esterilización, áreas asépticas normatividad y estándares e historia de los inyectables por mencionar algunos. Conforme la información obtenida fue analizada se pudo obtener una visión más clara de los alcances del tema principal de los Inyectables y paulatinamente fueron agregándose otros temas relacionados hasta llegar a conformar una estructura básica inicial de lo que sería el libro electrónico. Sobre esta estructura básica habrían de buscarse más fuentes de información para enriquecer y completar el texto a redactar.
2. Organizar y clasificar la información obtenida para explicar de manera clara y concisa cada uno de los conceptos implicados con la formulación y la manufactura de los distintos tipos de Medicamentos Parenterales Inyectables. En este paso la información recavada fue analizada para

evaluar su utilidad real en la conformación del compendio, seleccionar los segmentos, gráficos, imágenes y tablas que habrían de ser utilizados.

3. Elaborar diagramas de flujo por tema y definir las palabras claves para facilitar la comprensión de cada tema. Esto consistió en la conformación de una estructura más robusta para cada uno de los capítulos, basándose en la información analizada, teniendo así una idea mejor definida clara de cómo deberían estar secuenciados y redactados. Finalmente se llevó a cabo la redacción del texto y la preparación y creación de imágenes, gráficos y tablas.
4. Aprender el manejo y programas que permitan elaborar el libro electrónico. Para esto fue necesario familiarizarse con el programa Adobe Acrobat®, conocer sus capacidades y practicar su uso.

Elaborar el sistema electrónico utilizando el programa Director 7 y otras herramientas de Macromedia.



Capítulo  
I  
Introducción

## 1.1. Introducción

Desde los primeros intentos hace ya más de 350 años de administrar por medio de incisiones en piel, venas y arterias, remedios primitivos en personas enfermas, hasta los modernos medicamentos inyectables actuales, diseñados por medio de protocolos altamente elaborados y producidos con las técnicas más avanzadas en las condiciones más higiénicas posibles; ha sido evidente para los profesionales de la salud la necesidad de contar con medios para administrar distintos fármacos, cuando por distintas causas estos no pueden ser administrados vía oral.

Los medicamentos inyectables comenzaron su desarrollo como tales hasta finales del siglo XIX. En el siglo XX, para mediados de los años 20, ya eran ampliamente reconocidos en el sector médico. Sin embargo, no es sino hasta los años 70 que comenzó a replantearse el papel de los medicamentos inyectables en cuanto a su diseño, elaboración y control de calidad en la búsqueda de una revolución total de los mismos, a razón del gran incremento en su uso, su alto potencial, su rentabilidad en la industria farmacéutica y a las implicaciones legales y éticas de no cumplir con los estándares de calidad necesarios para garantizar su seguridad. De ahí la importancia de conocer a fondo sus características y de buscar su constante evolución.

A grandes rasgos, puede entenderse como medicamento inyectable a una preparación estéril para administración vía parenteral <<<http://www.fda.gov/cder/dsm/DRG/drg00201.htm>, 2000>>.

El sector de los medicamentos inyectables, si bien parece simple y reducido a primera vista, es en realidad bastante extenso y abarca diversos aspectos que deben ser conocidos para una comprensión satisfactoria de éste. La cantidad de elementos a ser considerados durante el proceso de creación de un medicamento

inyectable abarcan desde los fundamentos de los distintos procesos de esterilización, filtración o estabilidad del principio activo y excipientes; la preformulación y elaboración; hasta las pruebas de control de calidad <<Avis, 1993a, 4-11>>.

Dada la gran cantidad de información generada por este sector de la Industria farmacéutica, es indudable la importancia de su difusión y enseñanza entre la comunidad involucrada.

Así mismo, es necesario poder facilitar la comprensión de este tema mediante técnicas didácticas que permitan hacerlo interesante y de fácil comprensión para el alumnado, y profesionistas relacionados con el tema. Actualmente, gracias a los constantes avances en cómputo, es posible crear herramientas de enseñanza en base a libros electrónicos computacionales multimedia. Por ello se desarrolló un libro electrónico de tales características.

El empleo de este libro electrónico permite condensar e integrar toda la información relacionada con el tema de Inyectables. Los usuarios, no importando si estos son estudiantes, profesores, investigadores o profesionales en el sector privado, podrán acceder a la información de manera rápida y concisa, haciendo del libro electrónico, no solo una herramienta de enseñanza, sino también una fuente de información para consulta.

Por último, es importante señalar que el libro electrónico puede ser empleado para la capacitación de todo profesional relacionado de algún modo con los medicamentos inyectables.

## **1.2. Historia**

Los intentos por conseguir introducir alguna sustancia en el torrente sanguíneo o hacer una transfusión de sangre de un individuo a otro tienen sus inicios desde

hace miles de años. Los egipcios estuvieron especialmente interesados en desarrollar tales técnicas, intentando de modo fallido las primeras transfusiones de sangre, y con algún éxito, el uso de enemas, a los cuales llamaron “inyecciones” <<Avis, 1993a, 5>>. Sin embargo, no es si no hasta el siglo XVII en Europa que comenzaron a darse los primeros intentos serios por utilizar la inoculación intravenosa como una práctica médica. Es posible que el detonador de tales intentos haya sido el descubrimiento en 1616 de la existencia de la circulación sanguínea por parte de William Harvey (Figura 1-1) <<Helman, 1981, 1858; Turco, 1979, 2>>.



Figura 1-1. William Harvey, descubridor de la circulación sanguínea en 1616.  
(<http://www.npg.org.uk>, Abr. 6, 2005)

### **1.2.1. Del fármaco y formas farmacéuticas inyectables**

En el siglo XVII, cuando comenzaron los primeros intentos de introducción de sustancias por medio de formas primitivas de inyección, la medicina occidental se hallaba aún muy poco desarrollada. La mayoría de las drogas utilizadas eran extractos de plantas, semillas pulverizadas o soluciones de distintos minerales, entre otros. De todos estos, no se conocían sus mecanismos de acción, se desconocía todo aspecto farmacocinético, farmacodinámico y físico-químico, y al no estar estandarizados, se desconocía la dosis precisa que se administraba. Por si fuera poco, carecían totalmente de higiene en su preparación y administración por lo que no eran aptos para ser inyectados. Aún así, gracias a la evolución y mejoras constantes en varios campos de la ciencia, el medicamento inyectable ha

llegado a ser ampliamente usado por la ciencia médica y a ser de gran importancia en la industria farmacéutica.

### 1.2.1.1. Los primeros intentos

Se cree que Sir Christopher Wren (Figura 1-2) fue el primero en administrar sustancias vía parenteral con fines experimentales. Inicialmente inyectó opio en un perro vía intravenosa, haciéndolo dormir de manera exitosa. Posteriormente probó una mezcla de opio, purgantes y agua en humanos con resultados negativos. Varios intentos mas de este tipo se desarrollaron en los años siguientes con un éxito mínimo <<Avis, 1993a, 5; Helman, 1981, 1857; Turco, 1979, 2,3>>. No fue sino hasta el desarrollo de la primera vacuna moderna, la vacuna contra la viruela para la que Edward Jenner (Figura 1-2) Utilizó la vía intradérmica para la inoculación cuando la administración intradérmica comenzó a ser reconocida a comienzos del siglo XIX <<Turco, 1979, 4>>.



Figura 1-2. A la Izquierda, Christopher Wren, a la derecha, Edward Jenner. (<http://www.npg.org.uk>, Abr. 6, 2005)

Es realmente en el siglo XIX donde se establecieron los primeros éxitos terapéuticos y las bases de los inyectables modernos. En 1831, Tomás Latta Inyecta una solución de cloruro de sodio para combatir exitosamente un caso de deshidratación por cólera <<Avis, 1993a, 6>>. En 1836 Claude Bernard (Figura 1-3) comenzó sus experimentos con la administración de azúcar, clara de huevo, leche y otros alimentos en animales <<Avis, 1993a, 6; Helman, 1981, 1858>>. La falta de

acondicionamiento de tales nutrientes lo llevó a resultados no concluyentes. En 1844 Francis Rynd y en 1855, Sir Edward Wood de manera separada, realizaron experimentos utilizando morfina para el control de dolores locales. Sin embargo, la aportación de Wood, fue utilizar una aguja hueca con la que aplicaba la morfina por acción de la gravedad <<Helman, 1981, 1858; Turco, 1979, 4>>.

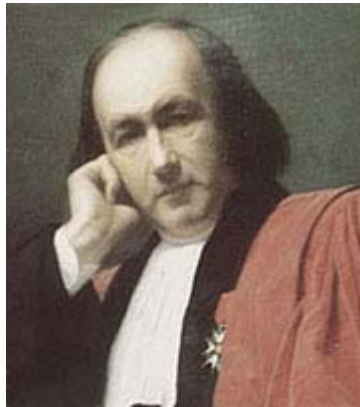


Figura 1-3. Claude Bernard, precursor de la alimentación vía parenteral durante la primera mitad del siglo XIX. (<http://www.univ-lyon1.fr>, Abr. 7, 2005)

Una de las claves para la continuación en las investigaciones encaminadas al desarrollo de los medicamentos inyectables fue el advertir su utilidad real como tratamiento terapéutico. Tal reconocimiento en parte se debió a la efectividad en la absorción de sustancias químicas inyectadas mediante distintas formas de aplicación. En la década de 1840, el escocés Sir Alexander Wood (Figura 1-4) comenzó a inyectar morfina a través de la piel y describió a esta administración como “subcutánea”. En la misma época, el médico inglés Charles Hunter realizó prácticas similares a las de Wood y utilizó el término “hipodérmica” <<Turco, 1979, 4>>. El hecho de que tal vía de administración fuera comúnmente irritante y dolorosa, llevó a la búsqueda de variantes de la misma y años más tarde, Alfred Luton utilizó la vía “intramuscular”, llamada así poco después por Felix Balzer para la administración de sustancias irritantes, ácidas o de lenta absorción <<Avis, 1993a, 4>>.



Figura 1-4. Sir Alexander Wood. (<http://www.npg.org.uk>, Abr. 6, 2005)

### 1.2.1.2. La evolución hasta nuestros días

Con el comienzo del siglo XX se realizaron los primeros desarrollos que condujeron a los medicamentos inyectables como ahora los conocemos. En 1914, Henriques y Anderson desarrollaron una preparación proteica para administración endovenosa de proteínas hidrolizadas que es muy similar a las preparaciones de la actualidad <<Helman, 1981, 1859>>. Años más tarde, en 1937, W. C. Rose aprovechó la identificación de los aminoácidos esenciales en ratas, para el desarrollo de sus propias preparaciones de proteínas hidrolizadas, las cuales administra vía endovenosa en humanos <<Avis, 1993a, 7; Helman, 1981, 1860>>. En 1915 se ensaya el suministro de grasas vía endovenosa en animales por parte de Murlin y Richie. Los resultados de estos estudios son retomados por Yamakawa, quien en 1920 prepara emulsiones para su administración en humanos <<Helman, 1981, 1860,1861>>.

En 1924, Rudolph Matas (Figura 1-5) sugirió un sustituto a las terapias de fluidos (consistentes en suero oral o hipodermoclisis) por medio del uso del suministro de una solución de dextrosa al 5%, 4 a 5 L cada 24 horas, y denotando los riesgos derivados de la técnica, dando origen así a la terapia de fluidos vía intravenosa que conocemos hoy en día <<Avis, 1993a, 6>>.



Figura 1-5. Rudolph Matas, precursor de la terapia de fluidos. (<http://www.mcl.tulane.edu>, Abr. 7, 2005)

Probablemente el paso más importante hacia el reconocimiento de los medicamentos inyectables sucede cuando los parenterales son incluidos en 1926 en la quinta edición del National Formulary en E.U. Con este paso, quedan reconocidos como una vía de administración válida <<Avis, 1993a, 11; Turco, 1979, 7>>.

### **1.2.1.3. Mejoras continuas**

Existe una variedad de sustancias que representan un gran potencial terapéutico y económico para la Industria Farmacéutica pero que no han podido ser aprovechadas del todo dados distintos impedimentos relacionados con la estabilización del medicamento, su administración, absorción y liberación. Tales fármacos incluyen entre otros a las proteínas, cuyo desarrollo se ha visto acelerado por los avances en biotecnología en los últimos años. El uso de proteínas ofrece la posibilidad de proporcionar al paciente una gran variedad de terapias (enzimas, inmunoglobulinas, antitoxinas, proteínas sanguíneas, hormonas, etc.) y en un futuro no muy lejano, incluso tratamientos de tipo genético <<Sinha, 2003, 261-264; Walsh, 2002, 3-10>>.

Para que las proteínas puedan ser administradas es necesaria su inyección vía intravenosa, dada la incapacidad de estas para ser absorbidas por vía oral y por



algunas vías parenterales como la ótica y la oftálmica. Sin embargo, la inyección de proteínas plantea varios problemas como por ejemplo la toxicidad de algunas de ellas en grandes cantidades y su corto periodo de vida media. Para resolver estos problemas se trabaja en la creación de distintos métodos de acondicionamiento que permiten controlar la velocidad de liberación a la vez que se proporciona protección a la molécula. Entre los diferentes métodos sobresalen las siguientes categorías:

- a) Microencapsulación: Este método consiste en el uso de polímeros plásticos permeables que encapsulan a la proteína protegiéndola de su biotransformación en el organismo, a la vez que controlan su liberación. Un ejemplo es el copolímero acetato de etilvinilo (Figura 1-6) <<Chuanyun, 2005, 117-119>>.

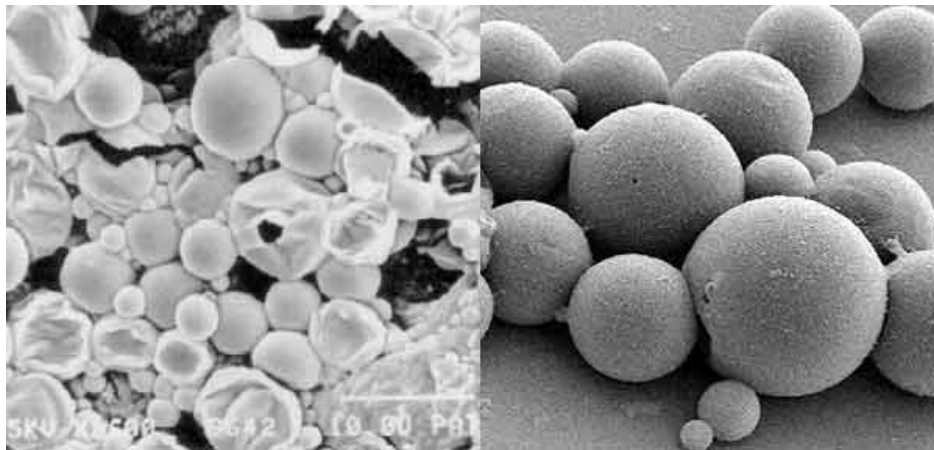


Figura 1-6. Microcápsulas vistas a través de microscopio electrónico. (<http://www.carbonless.org>, Abr. 9, 2005; <http://www.gov.on.ca>, Abr. 9, 2005)

- b) Microesferas: Muy similar al método de microencapsulación y se distingue por el empleo de polímeros biodegradables no plásticos (Figura 1-7). Un ejemplo de estos polímeros es el ácido glicólico poliláctido (o PLGA por sus siglas en inglés). Se ha experimentado con la combinación de microesferas y microcápsulas y en ocasiones la diferencia entre uno y otro método es tan ambigua que puede

encontrárseles clasificados en una sola categoría <<Sinha, 2003, 261-264>>.

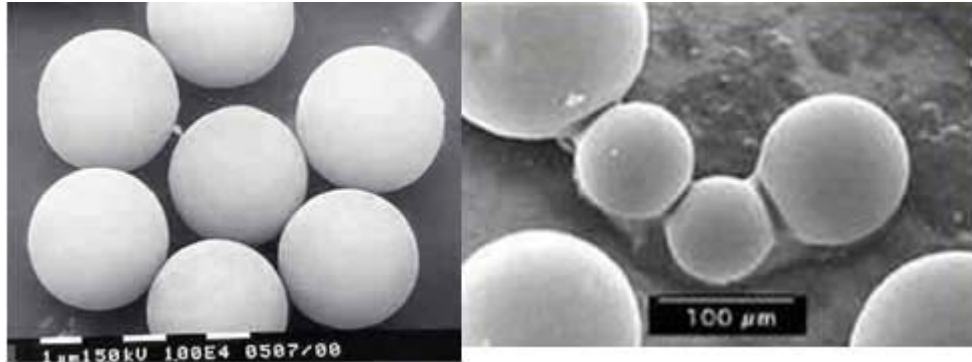


Figura 1-7. Microesferas vistas a través de microscopio electrónico.  
<http://www.chemistry.mcmaster.ca>, Abr. 9, 2005; <http://www.greencarcongress.com>, Abr. 9, 2005)

- c) Nanopartículas: Este método se emplea principalmente en moléculas más pequeñas que las proteínas (200nm – 2 μm) y consiste en el uso de nuevos tensoactivos que permitan a sustancias insolubles en agua el ser administradas por inyección <<Kipp, 2004, 109-115>>.

### 1.2.2. De los procesos de Esterilización

En los inicios, los inyectables no contemplaban técnica alguna de higiene o antisepsia en su preparación, aplicación o la disposición posterior de los materiales empleados en el procedimiento. No fue sino con el paso de los años y con el descubrimiento e investigación posterior de los distintos microorganismos y xenobióticos, que fue posible identificar el origen de las infecciones y reacciones piréticas derivadas del uso de inyectables no estériles y así, mejorar la calidad y seguridad de estos. Así mismo, las instituciones reguladoras y el establecimiento de normas y lineamientos de operación, han permitido la estandarización de los procesos de manufactura en materia de esterilidad.

### 1.2.2.1. Los primeros intentos

El primer paso hacia la esterilización fue, el conocimiento e identificación de los distintos microorganismos y en consecuencia, la búsqueda de técnicas que permitieran controlarlos.

Los primeros avances surgieron a principios de la década de 1670 con el desarrollo de los primeros microscopios funcionales por parte de Anton van Leeuwenhoek (Figura 1-8), los cuales permitieron el descubrimiento de los microorganismos y los primeros estudios acerca de los mismos <<Waggoner, <http://www.ucmp.berkeley.edu/history/leeuwenhoek.html>, 1996>>. Los mas grandes estudiosos de los microorganismos a mediados del siglo XIX fueron Louis Pasteur y Joseph Lister (Figura 1-8), quienes aprovecharon la innovación del microscopio para sus estudios de microbiología. Pasteur, conocido como el padre de la bacteriología, desarrollo varias técnicas de antisepsia entre las que destaca su famosa “Pasteurización”. Louis Pasteur se benefició del desarrollo de los inyectables al ser capaz de administrar su vacuna contra la rabia vía parenteral <<Avis, 1993a, 9; Helman, 1981, 1859; Turco, 1979, 4,5>>.

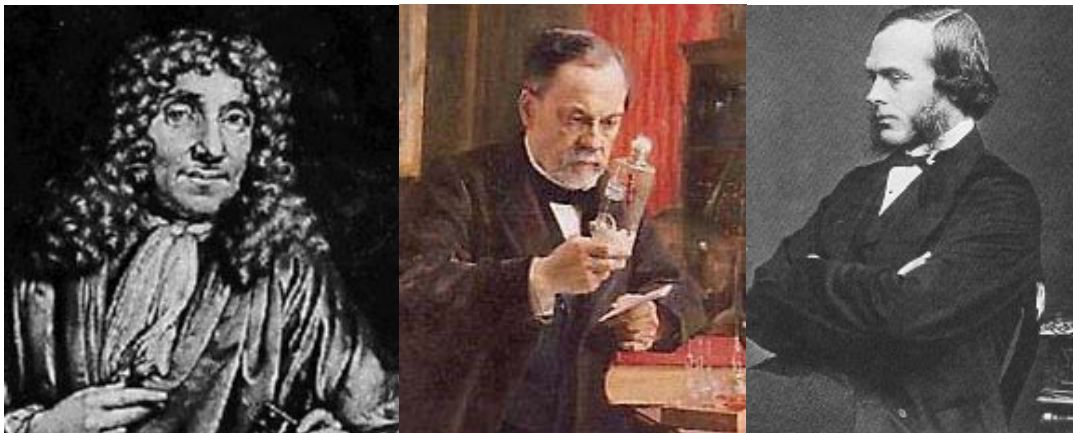


Figura 1-8. A la izquierda, Anton van Leeuwenhoek; al centro, Louis Pasteur; a la derecha, Joseph Lister. (<http://www.ucmp.berkeley.edu>, Abr. 6, 2005. <http://web.ukonline.co.uk>, Abr. 6, 2005. <http://www.herodote.net/histoire11141.htm>, Abril 7, 2005.)

La esterilización marcó el parteaguas en el desarrollo de los fármacos y medicamentos inyectables. Inicialmente, a finales del siglo XIX, solo se habían comenzado a desarrollar 2 métodos de esterilización, por calor y filtración. Al principio existió resistencia a la necesidad de esterilizar las preparaciones, en gran medida por ser termolábiles en su mayoría.

En 1886, Ernst von Bergman fue el primero en esterilizar material quirúrgico con el uso de vapor. Con respecto a las sustancias hipodérmicas utilizadas, la práctica común para 1870 era hervirlas y en 1873 comenzó a adicionarse fenol, el cual fue cambiado en 1877 por una mezcla de cloroformo, agua y ácido salicílico, todo esto para el control del crecimiento de hongos en preparaciones que no eran utilizadas de inmediato <<Avis, 1993a, 9>>.

Los procesos de filtración también conforman una parte importante del proceso de esterilización. Sus inicios se remontan a culturas ancestrales como los Antiguos Chinos, los Egipcios, Cartagineses y Hebreos, sin embargo, sus inicios en la era moderna fueron a mediados del siglo XIX <<Avis, 1993a, 9>>.

En 1855, Fick desarrollo sus membranas “ultrafiltro”, en dedales de cerámica, sumergiéndolos en una solución de nitrocelulosa en éter. En 1891, Nordtmeyer introdujo el medio de filtrado “kieselgur” (“harina fósil”). En 1918 se desarrollo un método para la producción comercial de filtros de membrana de nitrocelulosa por parte R. Zsigmondy y W. Bachmann. A este tipo de filtros se les denominó “filtros de membrana” <<Avis, 1993a, 9>>.

Un método para evitar el crecimiento de hongos, fue desarrollado por Stanislaus Limousin y L. Friedlander en 1886 y consistía en la filtración de las preparaciones a través de un filtro Chamberland hacia un recipiente que podía ser sellado por calor, lo que constituyó la primera ampolleta (Figura 1-9) <<Helman, 1981, 1859; Turco, 1979, 5>>.



Figura 1-9. Reproducción de la ampolleta creada por Stanislaus Limousin y L. Friedlander en 1886. (Turco, 1979, Pp. 6)

### 1.2.2.2. La evolución hasta nuestros días

En 1884, Charles Chamberland (Figura 1-10) desarrolló la primera autoclave moderna. En 1944 se comenzó el uso del óxido de etileno como agente esterilizante, junto con el uso de esporas de *Bacillus subtilis* variedad *Níger* como indicadores de esterilización <<Avis, 1993a, 9>>.



Figura 1-10. Charles Chamberland. (<http://www.pasteur.fr>, Abr. 7, 2005)

La esterilización con el uso de radiación UV comenzó a utilizarse a principios de la década de 1940.

En 1972, Comenzó a utilizarse la prueba LAL (Lisato *Amebocito Limulus*) para detección de pirógenos en medicamentos parenterales. Dos años más tarde, en 1974, la FDA introdujo el concepto de “Procesos de Validación” para la preparación de medicamentos estériles. En 1988 se revisa en E.U. el Estándar 209D respecto a los Requerimientos de Ambiente Controlado para Estaciones de Trabajo y Cuartos Limpios <<Avis, 1993a, 11,12>>.

### 1.2.2.3. Mejoras continuas

Los métodos de esterilización ya comprobados como lo son el uso de radiación gama y UV, gas de óxido de etileno y los sistemas de calor seco y calor húmedo (autoclave) se han modernizado y los equipos actuales son monitoreados por computadoras que permiten un control preciso de cada una de las etapas del proceso <<[http://www.steris.com/explore/view\\_product\\_page.cfm?productid=28](http://www.steris.com/explore/view_product_page.cfm?productid=28), 2004>>.

Así mismo, existen dos tipos de esterilización que se encuentran en etapa de prueba y que pueden llegar a simplificar el proceso en algunos casos:

- a) Por rayo de electrones: Este método busca proporcionar la solución ideal en cuanto a esterilización terminal de medicamentos inyectables. Puesto que opera a bajas temperaturas, podría ser empleado con fármacos termolábiles. Consiste en la dispersión de radiación de rayos de electrones a través de los envases ya llenos <<Matagne, 2004, 419-422>>.
- b) De plasma argón inducido por microondas: Este método es una variación de la esterilización por UV, el cual emplea un emisor de plasma argón como emisor, lo que disminuye el tiempo de irradiación y es más seguro de emplear, además de ser muy eficiente en comparación de otros sistemas de radiación. Desafortunadamente, es

posible que solo pueda ser empleado en la esterilización de superficies <<Lee, 2004, 35-38>>.

### **1.2.3. De los métodos o Instrumentos de administración**

El camino recorrido desde las primeras inyecciones hasta los modernos equipos con los que ahora se cuenta, han sido posibles en gran parte gracias al desarrollo de otras disciplinas de la ciencia y a avances tecnológicos en distintas áreas en los últimos 350 años.

#### **1.2.3.1. Los primeros intentos**

Posiblemente el primer dispositivo para la inyección de sustancias medicinales fue el desarrollado por Christopher Wren en 1656 consistente en una jeringa donde eran introducidas las sustancias a ser inyectadas, formada por la vejiga de un cerdo, la cual se encontraba conectada a el tallo de la pluma de un ganso, la cual fungía como aguja y que estaba afilada en la otra punta (Figura 1-11). Dispositivos de este tipo siguieron siendo utilizados de manera aislada por distintos innovadores en la búsqueda de un método eficaz de inoculación hasta finales del siglo XVII cuando la búsqueda se estancó.

No fue sino hasta 1836 que G. V. LaFarque introdujo la primera jeringa hipodérmica que posee varias de las características de las jeringas que conocemos hoy en día. En 1888, Robert Koch desarrollo la primera jeringa que podía ser esterilizada y en 1896 Karl Schneider crea la primera jeringa con el cuerpo fabricado enteramente de vidrio (Figura 1-12) <<Avis, 1993a, 6; Helman, 1981, 1857; Turco, 1979, 3>>.

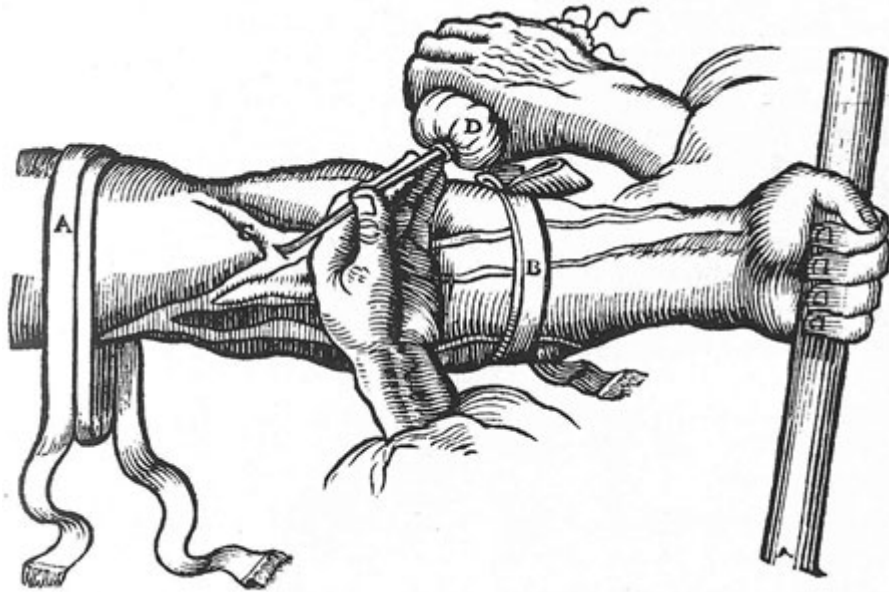


Figura 1-11. Diagrama del método de inyección de Johan Daniel Taylor, similar al desarrollado por Christopher Wren en 1656. (Turco, 1979, Pp. 3)



Figura 1-12. Jeringas inglesas de finales del siglo XIX con cuerpo de vidrio similares a las desarrolladas por Koch y Schneider. (<http://www.npg.org.uk>, Abr. 12, 2005)

### 1.2.3.2. La evolución hasta nuestros días <<Avis, 1993a, 6>>

Versiones mejoradas de la jeringa de Schneider surgieron posteriormente y se le adjudica Ralph Walsh y Joseph Payne las primeras jeringas de cartucho, que



son las que utilizamos actualmente. En 1943, los laboratorios Wyeth® Adquieren de la Compañía Bartos® los derechos de la primera jeringa 100% desechable, con lo que se consolida la jeringa hipodérmica moderna “Tubex®”.

Además de la jeringa hipodérmica común, en el siglo XX comenzó el desarrollo de sistemas de inyección a partir de aire comprimido, los cuales surgieron en 1930 y que evolucionaron hasta los sistemas “Hypospray” y “Hypodermic Jet Injection” que operan bajo el principio de inyección a presión y que no requieren de agujas (Figura 1-13).



Figura 1-13. Sistema inyector sin agujas E-Jet. (<http://www.ejm.hu/thunder/03.php>, Abr. 7, 2005)

### 1.2.3.3. Mejoras continuas

En los años 70, comenzó el desarrollo de las bombas de infusión que permiten la administración controlada por largos periodos de tiempo de fluidos y medicamentos (Figura 1-14). Estos mecanismos se han ido compactando continuamente al grado de existir modelos portátiles o implantables controlados por computadora y que permiten una dosificación continua por largos periodos sin impedir la movilidad del paciente.



Figura 1-14. Bombas de infusión para administración controlada de parenterales inyectables.  
 (<http://www.baxter.com>, Abr. 7, 2005)

Por otra parte, existen nuevos diseños de jeringas encaminados a satisfacer distintas necesidades:

- a) Seguridad de uso: El surgimiento en los años 1980 del virus VIH generó conciencia en la comunidad médica y en los sistemas de salud de varios países acerca de los riesgos que implican las heridas producidas por agujas en el tratamiento de ciertos pacientes. La búsqueda de dispositivos que protejan al personal médico y de intendencia de tales heridas ha llevado a empresas como Becton Dickinson® (BD®) al desarrollo de sistemas como el BD Preventis®, el cual consiste en un dispositivo que cubre a la aguja inmediatamente después de completarse la inyección del líquido (Figura 1-15) <<<http://www.bdpharma.com>, 2001b>>.
  
- b) Empleo masivo: El combate a epidemias y la necesidad de implementar campañas masivas de vacunación suele requerir del uso de dispositivos efectivos, fáciles y rápidos de usar, a un costo unitario asequible. Para estos casos el sistema BD® Uniject® ofrece una alternativa económica y

efectiva que consiste en una jeringa sin partes móviles en la cual solo es necesario presionar la burbuja plástica en la que se encuentra el medicamento para bombearlo (Figura 1-16) <<<http://www.bdpharma.com>, 2001a>>.



Figura 1-15. Mecanismo de operación y método de aplicación de una inyección con una jeringa equipada con el sistema Hypak®. 1) Se remueve la tapa, 2) Se aplica la inyección, 3) Se retira la jeringa, 4) Se activa la protección y 5) se desecha la jeringa. (Hypak, <http://www.bdpharma.com>, Pp. 2)

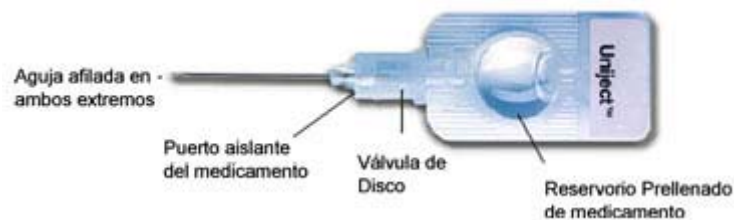


Figura 1-16. Descripción de una jeringa Unijet®. (Unijet, <http://www.bdpharma.com> . pp 2)

El desarrollo de nuevos materiales es otro factor que contribuye a la evolución de los distintos dispositivos. El más notorio es el desplazamiento del vidrio por parte de nuevos plásticos y a la sustitución de lubricantes como el silicón por recubrimientos de polímeros, mucho más fáciles de emplear como Polytéf® que

posee algunas de las características del Teflón®. En ambos casos, la tendencia continuará, probablemente hasta el desplazamiento total <<Avis, 1993b, 150>>.

### 1.3. Definición de Inyectables

Los inyectables forman una parte importante de la Ciencia Médica y de la Industria Farmacéutica, pero es muy importante entender que los diferencia de otras formas farmacéuticas y de otras vías de administración para tener una correcta comprensión de este trabajo.

#### 1.3.1. Según FDA, USP y Secretaría de Salud

##### 1.3.1.1. USP <<USP 28, 2004, 2201>>

Por su parte, la USP 28 posee la siguiente definición para “Inyección”: Una inyección es una preparación destinada para administración parenteral y/o para constitución o dilución de un Artículo Parenteral antes de su administración<sup>1</sup>.

Para el caso de “Parenterales”, la USP 28 tiene una variante, refiriéndose a ellos como “Artículos Parenterales”<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> La FDA define inyección como “Una preparación estéril para propósitos de uso parenteral; existen cinco tipos de inyecciones como se define por la USP XXIV”<sup>9</sup>. De este modo, podemos entender por “inyectable” al grupo conformado por todos los tipos de inyecciones existentes. Por último, la FDA posee una definición para el término “parenteral” como vía de administración: “Infusión por inyección, infusión o implantación”. (<http://www.fda.gov/cder/dsm/DRG/drg00301.htm>, 2000)

<sup>2</sup> La USP XXIV define a los Artículos Parenterales como: *Preparaciones destinadas para inyección a través de la piel u otro tejido externo, más que a través del tracto alimenticio, de modo que, los principios activos que contienen son administrados usando gravedad o fuerza, directamente hacia un vaso sanguíneo, órgano, tejido, o lesión. Los Artículos Parenterales son preparados escrupulosamente por métodos diseñados para asegurar que reúnen los requerimientos farmacopeicos para esterilidad, pirógenos, tamaño de partícula y otros contaminantes, y cuando aplica, contiene inhibidores del crecimiento de microorganismos.*

Es importante hacer notar la diferencia que existe en el manejo del término parenteral entre la USP 28 y la FDA, pues mientras que la primera se limita a la inclusión de inyecciones, la FDA abarca infusiones e implantaciones. Dado que el presente trabajo es únicamente sobre inyectables, el término parenteral se utilizará siempre haciendo referencia a la definición de la USP 28.

#### **1.3.1.2. Secretaría de Salud** <<Mexicanos, 2000, 114-116>>

La Secretaría de Salud, en la Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos, emplea el término “Preparaciones Inyectables” para referirse a los inyectables y los define como:

*“Soluciones, suspensiones o emulsiones estériles que contienen uno o más fármacos, preparados por disolución o suspensión del principio activo y otros aditivos en agua para inyección o en un líquido no acuoso o en una mezcla de líquidos miscibles entre sí, envasados en recipientes adecuados, que se destinan para introducirse al organismo parenteralmente por diferentes vías: subcutánea, intradérmica, muscular, intravenosa, intrarraquídea, epidural e intraarticular. Pueden contener conservadores, sustancias reguladoras o preservativos microbianos”.*

### **1.3.2. Clasificación de inyectables**

#### **1.3.2.1. Según la vía de administración**

**1.3.2.1.1. FDA** <<<http://www.fda.gov/cder/dsm/DRG/drg00301.htm>, 2000>>

La FDA reconoce como vías de administración para inyectables a las siguientes :

<b>Vía de Administración</b>	<b>Descripción</b>
Intramuscular	<i>Administración al interior de un músculo</i>
Intravenosa	<i>Administración al interior o hacia una vena o venas</i>
Subcutánea	<i>Administración entre la piel; hipodérmica. Sinónimo de subdermal</i>
Intraperitoneal	<i>Administración al interior de la cavidad peritoneal</i>
Intraarterial	<i>Administración al interior de una arteria o arterias</i>
Intra-articular	<i>Administración al interior de una articulación</i>
Intracardiaca	<i>Administración al corazón</i>
Intracisternal	<i>Administración al interior de la cisterna magna cerebelomedular</i>
Intralesional	<i>Administración al interior o introducida directamente dentro de una lesión</i>
Intraocular	<i>Administración al interior del ojo</i>
Intrapleural	<i>Administración al interior de la pleura</i>
Intratecal	<i>Administración al interior del líquido cerebroespinal a cualquier nivel del eje cerebro espinal, incluyendo inyección hacia los ventrículos cerebrales.</i>
Intrauterina	<i>Administración al interior del útero</i>
Intraventricular	<i>Administración al interior de un ventrículo</i>

Tabla 1-1. Relación de las vías de administración más comunes reconocidas por la FDA.

Adicionalmente, existen otras vías de administración para inyectables menos comunes: Intersticial, Intra-abdominal, Intra-amniótica, Intrabiliar, Intrabronquial,

Intrabursal, Intracondilaginosa, Intracaudal, Intracavitaria, Intracerebral, Intracorneal, Intracoronar dental, Intracoronaria, Intra-cuerpo cavernoso, Intradiscal, Intraduodenal, Intradural, Intraesofageal, Intragástrica, Intragingival, Intraileal, Intraluminal, Intralinfática, Intramedular, Intrameningea, Intraovarial, Intrapericardial, Intraprostática, Intrasinal, Intraespinal, Intrasinovial, Intradendonal, Intratesticular, Intraotorácica, Intratubular, Intraumor, Intraímpano, Intravesicular e Intravitreal.

### **1.3.2.2. Según su uso terapéutico**

#### **1.3.2.2.1. USP <<USP 28, 2004, 2201>>**

La USP XXIV diferencia a los medicamentos inyectables en dos grandes grupos en cuanto a su uso terapéutico, “Parenterales Inyectables de Gran y Pequeño Volumen”. Sus definiciones son:

*“La designación ‘Solución Intravenosa de Gran Volumen’ se aplica a las inyecciones de una sola dosis, destinadas para uso intravenoso y son envasadas en contenedores etiquetados que indican un contenido de más de 100 ml. La designación de ‘Inyección de Pequeño Volumen’ se aplica a una inyección que es envasada en contenedores etiquetados que indican un contenido de 100 ml o menos”.*

El criterio para pensar que esta clasificación separa a los distintos inyectables según su uso terapéutico, se basa en el hecho de que las inyecciones de gran volumen son utilizadas en su mayor parte para terapia de fluidos y de nutrición parenteral, mientras que las inyecciones de pequeño volumen se utilizan mayormente en la administración de fármacos para padecimientos determinados. En ocasiones, las inyecciones de gran volumen pueden servir como vehículo para las de pequeño volumen. Esto se verá en capítulos posteriores.

### 1.3.2.3. Según la forma farmacéutica

#### 1.3.2.3.1. FDA <<<http://www.fda.gov/cder/dsm/DRG/drg00201.htm>, 2000>>

La FDA establece las formas farmacéuticas reconocidas para su uso como inyectables. Las definiciones presentadas son exclusivamente aplicables a inyecciones y no necesariamente tienen similitud con formas farmacéuticas similares administrables por una vía distinta a la parenteral.

- a) Suspensión: *“Una preparación líquida, utilizable para inyección, la cual consiste de partículas sólidas dispersas a través de la fase líquida en la cual las partículas no son solubles. También pueden consistirse de un fase de oleosa dispersa a través de una acuosa, o viceversa”.*
  
- b) Suspensión Liposomal: *“Una preparación líquida, utilizable para inyección, la cual consiste de una fase oleosa dispersa a través de una fase acuosa de tal manera que los Liposomas son formados”.* Un liposoma es una vesícula lipídica bicapa usualmente compuesta de fosfolípidos la cual es utilizada para encapsular un principio activo, ya sea al interior de una bicapa lipídica o en un espacio acuoso.
  
- c) Suspensión de liberación prolongada: *“Una preparación estéril utilizable para uso parenteral la cual ha sido formulada de manera que permita al menos una reducción en la frecuencia de dosificación en comparación con el fármaco presentado en una forma de dosificación convencional”.*
  
- d) Emulsión: *“Un sistema de dos fases en el cual un líquido es dispersado en otro líquido en la forma de pequeñas gotas, consistentes de una preparación estéril, libre de pirógenos para ser administrada parenteralmente”.*



- e) Complejo Lipídico: Definición pendiente por la FDA.
  
- f) Polvo Liofilizado para Solución: *“Una forma farmacéutica preparada por liofilización (secado en congelación), un proceso que involucra la remoción de agua de productos en el estado de congelación a presiones extremadamente bajas; esto para la subsecuente adición de líquido para crear una solución que cumpla en todo aspecto a los requerimientos para inyecciones”.*
  
- g) Polvo liofilizado para suspensión: *“Una preparación líquida para uso parenteral, que contiene sólidos suspendidos en un medio líquido adecuado que cumple en todo aspecto con los requerimientos para suspensiones estériles; los principios activos destinados a la suspensión son preparados por liofilización”.*
  
- h) Polvo para suspensión, liberación prolongada: *“Una preparación estéril destinada a su reconstitución para formar una suspensión para uso parenteral el cual ha sido formulado de manera que permita al menos una reducción en la frecuencia de dosificación comparada con el fármaco presentado en su forma farmacéutica convencional”.*
  
- i) Polvo liofilizado para solución liposomal: *“Una preparación estéril secada en congelación para uso parenteral, la cual ha sido formulada de manera que permita que los liposomas sean formados en la reconstitución”.*
  
- j) Polvo liofilizado para suspensión de liberación prolongada: *“Una preparación estéril secada en congelación destinada a su reconstitución para uso parenteral, el cual ha sido formulado de manera que permita al menos una reducción en la frecuencia de dosificación comparada con el*

*fármaco presentado en su forma farmacéutica convencional (p. ej. una solución)”.*

- k) Polvo para suspensión: *“Una preparación estéril destinada para formar una suspensión para uso parenteral”.*
- l) Polvo para solución: *Una preparación estéril destinada para formar una solución para uso parenteral.*
- m) Solución: *Una preparación líquida que contenga una o más sustancias disueltas en un solvente adecuado o una mezcla de solventes mutuamente miscibles que sea adecuada para inyección.*
- n) Solución concentrada: *Una preparación estéril para uso parenteral, la cual, a partir de la adición de solventes adecuados, rinde una solución que cumple en todo aspecto a los requerimientos para inyección.*

#### **1.3.2.3.2. USP** <<USP 28, 2004, 2201>>

La USP XXIV clasifica los inyectables también según su forma farmacéutica en cinco grupos únicos:

1. Fármaco-Inyección: *“Preparaciones líquidas que son fármacos o soluciones de éste”.*
2. Fármaco para Inyección: *“Sólidos secos que una vez dada la adición de vehículos adecuados, rinden soluciones que cumplen en todo aspecto a los requerimientos para inyecciones”.*
3. Fármaco-Emulsión Inyectable: *“Preparación líquida de fármacos disueltos o dispersos en un medio de emulsión adecuado”.*

4. Fármaco-Suspensión Inyectable: *“Preparación líquida de sólidos, suspendidos en un medio líquido adecuado”.*
5. Fármaco para Suspensión Inyectable: *“Sólidos secos que una vez dada la adición de vehículos adecuados, rinden preparaciones que cumplen en todo aspecto a los requerimientos para suspensiones inyectables”.*

#### **1.3.2.3.3. Secretaría de Salud** <<Mexicanos, 2000, 1024-1028>>

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos agrupa las preparaciones inyectables se según la siguiente clasificación:

1. *“Suspensiones, soluciones o emulsiones previamente preparadas para uso inyectable”.*
2. *“Sólidos secos o líquidos concentrados, que no contienen reguladores, diluyentes ni otras sustancias, que al agregarles disolventes apropiados, producen fácilmente soluciones que satisfacen todas las especificaciones de las preparaciones inyectables”.*
3. *“Las mismas preparaciones descritas en el párrafo anterior, excepto que contienen uno o más reguladores, diluyentes u otras cosas”.*
4. *“Sólidos a los que se agrega algún medio líquido adecuado para obtener suspensiones homogéneas, que no se destinan para ser administradas por vía intravenosa o intrarraquidea”.*
5. *“Sólidos secos a los que se agrega algún vehículo adecuado para obtener suspensiones homogéneas que satisfacen todas las especificaciones para suspensiones estériles”.*

## **1.4. Importancia de los inyectables**

Es indudable la importancia de los medicamentos inyectables en la actualidad. Varias vacunas aún se aplican vía parenteral y en los hospitales, un alto porcentaje de los fármacos suministrados se administran como inyectables. Sin embargo, en muchos aspectos puede verse a los inyectables como un segmento hasta cierto punto marginado. La razón principal de esto es meramente comercial. Los laboratorios farmacéuticos han buscado desde sus inicios, aumentar las ventas de sus productos en los distintos segmentos de mercado a los que están dedicados. Desde luego, los medicamentos orales siempre serán mayormente aceptados por médicos y pacientes, dada su facilidad de uso, menor costo, fácil administración y sobre todo, que generalmente no producen molestias o dolor.

Aún así, es indudable que en algunos casos, los medicamentos inyectables serán la opción número uno a considerar al momento de aplicar un fármaco, como veremos mas adelante.

### **1.4.1. En la industria farmacéutica**

Se estima que al menos el 25% de los medicamentos en hospitales en EU son parenterales inyectables. Para 1976 se habían aplicado más de 150 millones de unidades de parenterales de gran volumen en hospitales de EU. Los sondeos de mercado indican que mas de un millardo de jeringas plásticas fueron empleadas ese año en ese mismo país.

Las ventas anuales de parenterales de gran volumen para 1976 se estimaron entre 300 y 400 millones de dólares americanos para 1976 y de los 155 nuevos medicamentos registrados en EU entre 1967 y 1976, 45, es decir, el 37% fueron formulaciones de parenterales de pequeño volumen <<Turco, 1979, 1>>.

Hacia 2004 se estima que el mercado de productos relacionados con la manufactura de parenterales tiene un valor de entre 1.2 y 1.5 millardos de dólares americanos tan solo en los EU y se espera que continúe creciendo a un ritmo de entre un 5 y un 10% anual. Si consideramos que estas cifras representan solo el valor del mercado relacionado con la manufactura de los productos y no incluyen los valores de venta del medicamento al público, puede esperarse que las ventas de parenterales inyectables representen varios miles de millones de dólares americanos por año. Por otro lado, el aumento súbito en las ventas de productos farmacéuticos ha tomado a la industria por sorpresa, lo que es especialmente cierto para el caso de los parenterales inyectables. Esto es principalmente debido a que tales productos requieren de instalaciones y condiciones de fabricación muy rigurosas, lo que requiere de procesos de construcción y acondicionamiento largos y elaborados y de la validación de los procesos a realizarse. Aún así, el futuro de los parenterales inyectables se presenta firme y con altas expectativas. <<Roth, <http://www.contractpharma.com/November023.htm>, 2004>>

Un ejemplo de la importancia de los medicamentos inyectables es el caso de Zithromax® un antibiótico (azitromicina) producido por los laboratorios Pfizer® que ocupó en 2003 el quinto lugar entre sus productos con mayores ventas a nivel mundial (2,011 millones de dólares americanos) y que se encuentra disponible en presentación parenteral. No obstante que la forma de tabletas es la que aporta la mayoría de las ventas para este producto, es notable la aportación del medicamento inyectable <<Pfizer, 2004, 2>>.

Sí bien los medicamentos inyectables no componen un porcentaje significativo de las ventas de la gran mayoría de los laboratorios farmacéuticos, éstos representan ventas constantes y crecientes dado su carácter de indispensable (por razones que son vistas más adelante) en el tratamiento de ciertos padecimientos.

### **1.4.2. En la Salud Pública**

Los medicamentos inyectables representan un recurso valioso en los sistemas de salud pública en todo el mundo. Esto es en gran parte debido a su acción terapéutica inmediata en el paciente, lo que disminuye los tiempos de tratamiento. Los hospitales públicos en todo el mundo enfrentan el problema de la saturación. Las camas disponibles son limitadas y a menudo insuficientes por lo que es muy conveniente el uso de todo tratamiento que acelere la recuperación del paciente de modo que abandone el hospital en el menor tiempo posible o incluso que evite que requiera ser hospitalizado. Así mismo, debe entenderse que un paciente es hospitalizado por lo general cuando su condición es lo suficientemente grave para requerir la atención médica constante y/o para recibir un tratamiento intensivo.

Por otra parte, tanto los equipos de paramédicos como las salas de emergencia en hospitales utilizan ampliamente medicamentos inyectables en casos críticos en los que una rápida acción terapéutica es crucial.

### **1.4.3. Criterios para la elección de la Vía de Administración Parenteral**

<<Turco, 1979, 17-28>>

Las razones que llevan a un principio activo a ser administrado vía enteral o parenteral son muy variadas y pueden darse desde el momento del diseño de la molécula, al realizarse los estudios biofarmacéuticos o en la formulación del fármaco. Por otra parte, una vez que el medicamento es liberado para su venta al público y este está disponible tanto en alguna presentación enteral como en una parenteral inyectable, dependerá del criterio del médico la elección de una u otra.

Los factores principales que determinan la elección de la vía de administración son los siguientes:

- a) Diseño: Aunque aún hoy en día, el desarrollo de principios activos es un tanto azaroso, es un hecho que desde las primeras etapas, las moléculas a ser desarrolladas pueden mostrar propiedades químicas que revelen su viabilidad para una o mas vías de administración y/o formas farmacéuticas. Esto dependerá en parte de su capacidad para ser o no absorbidas vía enteral, de la irritabilidad que pueda generar en grandes concentraciones en tejidos tales como músculos, vasos sanguíneos, o en cualquier órgano cuando se piense en su aplicación directa y en si el padecimiento al que está dirigido amerita la administración parenteral.
- b) Formulación: Una vez que la molécula ha sido desarrollada, es importante determinar si es posible crear una formulación que permita a la misma, el ser aplicada vía parenteral de modo seguro, económico y que proporcione el efecto terapéutico buscado en la manera que se espera. Es importante destacar, que mientras que para algunos principios activos se busca su formulación parenteral como primera opción, para otros se busca solo como última instancia.
- c) Prescripción y administración: Tanto la prescripción, como la administración de un medicamento inyectable debe de darse tomando en cuenta los siguientes factores:
- Efecto terapéutico inmediato. Esto es especialmente importante en casos de emergencia como ataques cardiacos, intoxicaciones, infecciones agudas o estados de shock.
  - Poca o nula absorción enteral. Existen principios activos que no son absorbibles, son destruibles por el tracto digestivo o requieren altas cantidades del principio activo para conseguir una absorción suficiente a un alto costo o con un riesgo potencial. En este caso es preferible su administración parenteral. Por otra parte, en

ocasiones el padecimiento o el principio activo mismo pueden inducir repetidamente el vómito, impidiendo una absorción completa, como ocurre en las infecciones intestinales o en tratamientos oncológicos.

- Inconciencia. Un paciente en estado inconsciente e incapaz de tragar requiere de la administración parenteral.
- Falta de cooperación. Existen pacientes con poca disposición a ser atendidos; niños, enfermos mentales, presos, entre otros.
- Efecto local. Es deseable el uso de inyectables cuando se busca una acción específica en un área local, como en el caso de un anestésico o un antibiótico.
- Administración esporádica. Cuando se busca una liberación prolongada que permita reducir la cantidad de dosis a tomar y asegure al paciente estar bajo la medicación necesaria.
- Nutrición e hidratación. La terapia de líquidos vía parenteral permite corregir y/o mantener la nutrición y el balance electrolítico de un paciente.
- Costo. Los medicamentos inyectables, por sus condiciones de fabricación y la necesidad de dispositivos para su administración suelen ser mas caros que los medicamentos orales o inhalados, por lo que su uso puede verse limitado.
- Riesgo de infección. Debe tenerse siempre en cuenta la importancia de contar con los medios para asegurar la administración del fármaco en condiciones que disminuyan al máximo el riesgo de una infección.



## Referencias

1. CDER Data Standards Manual. Dosage Forms (2000). Center for drug Evaluation and Research (CDER). Diciembre. 2004. <http://www.fda.gov/cder/dsm/DRG/drg00201.htm>
2. CDER Data Standards Manual. Route of Administration (2000). Center for drug Evaluation and Research (CDER). Diciembre. 2004. <http://www.fda.gov/cder/dsm/DRG/drg00301.htm>
3. Auto-disable Prefillable Injection Devices: BD Uniject® (2001a). Becton-Dickinson & Company. Diciembre. 2004. <http://www.bdpharma.com>
4. Shielding System for BD Hypak® Prefilled Syringes: BD Preventis® (2001b). Becton-Dickinson & Company. Diciembre. 2004. <http://www.bdpharma.com>
5. Amsco® Eagle® 3017 EO Sterilizer (2004). Steris Corporation. December. 2004. [http://www.steris.com/explore/view\\_product\\_page.cfm?productid=28](http://www.steris.com/explore/view_product_page.cfm?productid=28)
6. (2004). Pfizer 2003 Financial Report, Pfizer: 2.
7. (2004). United States Pharmacopeia 28/National Formulary 23. The United States Pharmacopeial Convention. Philadelphia PE, USA, National Publishing.
8. Avis, K. E., Lachman, L. y Lieberman, H. A. (1993a). "Parenteral Drugs". I. 2nd. NY, USA. Marcel Dekker Inc.
9. Avis, K. E., Lachman, L. y Lieberman, H. A. (1993b). "Parenteral Drugs". II. 2nd. NY, USA.
10. Chuanyun, D., Bochu, W. y Z., Hongwei (2005). "Microencapsulation Peptide and Protein Drugs Delivery System". 41.
11. Helman, J. (1981). "Farmacotecnia, Teoría y Práctica". Tomo VI México D.F. Compañía Editorial Continental.
12. Kipp, J. E. (2004). "The Role of Solid Nanoparticle Technology in the Parenteral Delivery of Poor Water-Soluble Drugs." International Journal of Pharmaceutics 284: 109-115.
13. Lee, Kwon-Yong, Park, Bong Joo, Lee, Dong Hee, Lee, In-Seop, Hyun, Soon O., Chung, Kie-Hyung y Park, Jong-Chul (2004). "Sterilization of *Escherichia*

- coli* and MRSA using microwave-induced argon plasma at atmospheric pressure." Surface & Coatings Technology 193 (2005): 35-38.
14. Matagne, N., Delbar, N., Hartman, H. J., Gray, M. y Stickelmeyer, M. (2004). "Development of a process using electron beam for a terminal sterilization for parenteral formulation of pharmaceuticals." Radiations Physics and Chemistry 71 (2004): 419-422.
  15. Mexicanos, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos (2000). "Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos". I. 7a Edición. México D.F. Secretaria de Salud.
  16. Parenteral's Industry Tendencies (2004). Contractpharma.com. January. 2005. <http://www.contractpharma.com/November023.htm>
  17. Sinha, V. R. y Trehan, A. (2003). "Biodegradable Microspheres for Protein Delivery." Journal of Controlled Release 90: 261-264.
  18. Turco, S. y King, E. (1979). "Sterile Dosage Forms". 2nd edition. Philadelphia, USA. Lea & Febiger.
  19. Antony van Leeuwenhoek. Brief history with pictures of the microscope he invented. (1996). UCMP-Berkeley. December. 2004. <http://www.ucmp.berkeley.edu/history/leeuwenhoek.html>
  20. Walsh, Gary (2002). "Pharmaceutical biotechnology products approved within the European Union." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 55 (2003): 3-10.

Capítulo  
II

# Aspectos Farmacocinéticos de los Medicamentos Inyectables

## 2.1. Introducción

La Farmacología es el área de las ciencias farmacéuticas que examina la influencia de las propiedades fisicoquímicas de un medicamento y/o la formulación en su absorción. Esta área ha crecido considerablemente en importancia en los últimos años, dados los mayores conocimientos acerca de la fisiología y del metabolismo del cuerpo humano.

### 2.1.1. Importancia en el proceso de formulación <<Avis, 1993, 60>>

Hasta hace algunos años, se creía que los medicamentos inyectados eran absorbidos de manera casi inmediata por el organismo. Si bien los medicamentos administrados vía intravascular son rápidamente difundidos a lo largo del torrente sanguíneo, esto se debe en gran parte a que no requieren de absorción alguna, cosa que no ocurre con los que son administrados vía extravascular. Actualmente se sabe que los medicamentos administrados vía intramuscular o subcutánea (por mencionar las más comunes) requieren para ser absorbidos de pasar a través de la membrana que conforma a los vasos capilares. Para idear la mejor manera de atravesar tal membrana, es necesario tener una serie de consideraciones acerca de como las propiedades del medicamento influyen en el proceso de absorción.

Considerando que existe cada vez una mayor complejidad en el desarrollo de nuevos medicamentos en cuanto a la estructura molecular del principio activo y en su formulación, es conveniente la realización de estudios biofarmacéuticos durante su diseño y/o preformulación. Los estudios biofarmacéuticos suelen derivar en la disminución de los tiempos de desarrollo, lo cual a su vez, permite una disminución de costos.

### **2.1.2. Importancia del estudio de la dinámica y cinética de los medicamentos**

<<Avis, 1993, 60>>

Un medicamento inyectado comienza a interactuar en el sitio donde es administrado, aún antes de ser absorbido. Sus distintas propiedades pueden producir cambios tanto físicos como químicos que deben ser correctamente analizados a fin de evaluar su conveniencia y seguridad.

Así mismo, es deseable que los principios activos tengan una acción específica y única en la región del organismo donde se busca cumplan su función terapéutica. Esto es especialmente necesario cuando se toma en cuenta el hecho de que una vez absorbidos, estos suelen circular a lo largo de todo el torrente sanguíneo, entrando en contacto con distintos tejidos. Sin embargo, la mayoría de los principios activos suelen tener actividad farmacológica con una o más partes del cuerpo, lo cual puede producir desde absorción en el tejido adiposo y unión a proteínas, hasta reacciones secundarias y efectos adversos.

De ahí la importancia de analizar la manera en la que se distribuyen y las posibles interacciones que puede tener desde el momento en el que es administrado hasta su eliminación.

### **2.2. Factores físico-químicos** <<Avis, 1993, 61,62>>

Los factores fisicoquímicos afectan de manera significativa, la medida y velocidad con la que los principios activos son absorbidos. Puesto que un medicamento administrado intravascularmente no requiere de pasar por este proceso, no se hará mención de estos en esta sección y solo se abordarán los medicamentos inyectados vía extravascular.

Esencialmente, los fármacos inyectados extravascularmente requieren de superar una serie de factores fisicoquímicos para poder ser absorbidos por el organismo. Todos estos factores pueden ser comprendidos a su vez, dentro de dos aspectos principales: flujo sanguíneo y difusión pasiva, los cuales a su vez están determinados por el nivel de proliferación de vasos sanguíneos (Figura 2-1) en el sitio de inyección, la forma farmacéutica y el tamaño de la molécula del fármaco. Esto significa entre otras cosas, que un fármaco habrá de ser mas rápidamente absorbido en zonas altamente perfundidas, tales como en corazón o en la pleura.

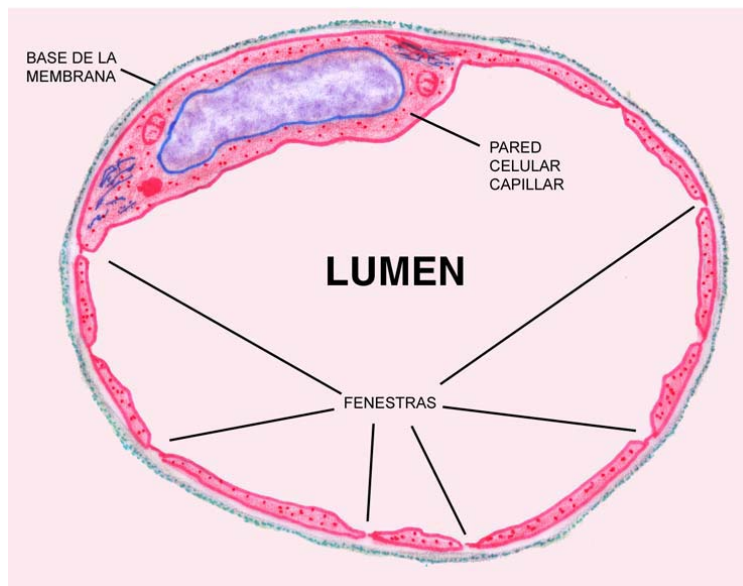


Figura 2-1. Vista diagonal de una membrana capilar.  
(<http://education.vetmed.vt.edu>, Abr. 21, 2005)

Mientras que el factor del flujo sanguíneo es totalmente independiente de la naturaleza del medicamento, la difusión pasiva depende en gran medida de las propiedades del mismo. La difusión pasiva es a grandes rasgos, el paso espontáneo de moléculas del principio activo de un área de mayor concentración a una de menor concentración.

Las condiciones y propiedades que influyen en la difusión pasiva, son las siguientes.

**2.2.1. Solubilidad** <<Avis, 1993, 61; Kalant, 1998, 11; Vila Jato, 2001, 50,51>>

Para que un principio activo pueda ser absorbido requiere necesariamente de estar disuelto en fase acuosa. Esto es independiente de la presentación farmacéutica con la cual el principio activo sea administrado, por lo que aún si se encuentra disuelto o en suspensión en algún aceite, debe primero pasar a la fase acuosa para poder ser absorbido. La razón de esto es simplemente que el cuerpo humano está compuesto en su mayor parte por agua, por lo que el vehículo disponible en el sitio de administración, será mayormente acuoso.

La solubilidad de un principio activo puede estar influenciada por varios factores, de los cuales los más importantes son el pH, el tamaño de partícula (cuando no se encuentra totalmente disuelto) y el coeficiente de partición, de los cuales se hará mención más adelante.

**2.2.2. Gradiente de concentración** <<Avis, 1993, 61,62; Kalant, 1998, 16,17>>

Dado que la difusión pasiva se basa en gran parte en el flujo del principio activo motivado por la diferencia en la concentración en ambos lados de una membrana, el gradiente de concentración es una condición importante que afecta el ritmo con el que un principio activo será absorbido.

La ley de Fick establece que el paso unidireccional de un principio activo a través de una membrana permeable está expresado por la ecuación 2-1.

$$\frac{dq}{dt} = \frac{DA (C_1 - C_2)}{\ell} \quad (\text{Ec. 2-1})$$

donde:

$\frac{dq}{dt}$  = Razón de cambio del flujo del principio activo a través de la membrana

con respecto al tiempo

D = Constante de difusión

A = Área de superficie de membrana disponible para difusión

C<sub>1</sub> = Concentración del principio activo en el fluido extracelular

C<sub>2</sub> = Concentración del principio activo difundido en el fluido intracelular

ℓ = Grosor de la membrana

Sobre esta fórmula es sin embargo necesario hacer las siguientes consideraciones:

- Para el caso de cualquier membrana dada, tanto el grosor como el área de superficie son constantes, de modo que ℓ y A pueden ser eliminadas de la ecuación.
- Si bien en condiciones in vitro, el diferencial de concentración entre ambos lados de la membrana tiende paulatinamente al equilibrio, disminuyendo la velocidad de flujo hasta detenerse en el equilibrio mismo, ocurre algo muy distinto in vivo. Dado que la sangre se encuentra en constante circulación, el principio activo que atraviesa la membrana es inmediatamente desplazado lejos del sitio de absorción. Esto implica que la concentración del principio activo en sangre tenderá a cero en todo momento.

Haciendo tales consideraciones podemos reducir la fórmula 2-1 a :

$$\frac{dq}{dt} = \frac{DC_1}{\ell} \quad (\text{Ec. 2-2})$$



**2.2.3. Coeficiente de partición** <<Avis, 1993, 62,63; Kalant, 1998, 14; Turco, 1979, 147,148; Vila Jato, 2001, 52>>

Este factor es de particular importancia si se parte del hecho de que las membranas de los vasos capilares se componen entre otras cosas, de una capa de lípidos. Tal capa actuará como una fase oleosa.

El coeficiente de partición mide la “lipofilia” de una sustancia. Para obtenerlo, se determina la solubilidad de la sustancia en un medio compuesto por las fases acuosa (generalmente agua) y una oleosa (habitualmente octanol) las cuales se encuentran en contacto. Al agregar una cantidad conocida de la sustancia, se somete a temperatura constante y agitación a fin de buscar la solución total de la misma en ambas fases. se valoran ambas fases a fin de determinar la cantidad de la sustancia disuelta en cada una y se calcula el coeficiente matemáticamente.

La fórmula general para determinar el coeficiente de partición es:

$$K = \frac{C_a}{C_b} \quad (\text{Ec. 2-3})$$

donde:

$C_a$  = La concentración de soluto en la fase oleosa

$C_b$  = La concentración de soluto en su forma no polar disuelta en la fase acuosa a un pH definido

$K$  = Coeficiente de partición

Puesto que se trata de un coeficiente, el valor no está expresado en unidad de medida alguna. Un coeficiente de partición alto, corresponderá a sustancias con una gran afinidad por la fase oleosa y por tanto, atravesarán con mayor facilidad la membrana lipídica. Por el contrario, las sustancias con un coeficiente de partición

bajo serán más afines a la fase acuosa, lo que dificultará su paso por la membrana.

Debe, sin embargo, tenerse claro el hecho de que un coeficiente alto no necesariamente asegura una rápida absorción, pues como ya se mencionó anteriormente, los fármacos a ser absorbidos deben primero encontrarse solubles en el líquido extracelular, el cual es acuoso, lo que disminuirá el ritmo de absorción de una sustancia con coeficiente alto. Como veremos más adelante, esto influenciará a algunas formas farmacéuticas en mayor medida que a otras.

#### **2.2.4. pH** <<Avis, 1993, 63-65; Kalant, 1998, 19-20; Turco, 1979, 149,150>>

El pH tiene un profundo efecto sobre la absorción de un principio activo. Esto es debido a que las condiciones de acidez y/o basicidad del medio de disolución donde se encuentren determinará la especie existente en el medio. En algunas ocasiones el cambio de especie puede derivar en precipitación del principio activo con una consecuente disminución de la solubilidad o la insolubilidad total del mismo. En otras ocasiones, el cambio de pH determinará el predominio de la especie ionizada del principio activo sin que este precipite, permitiéndole permanecer soluble en la fase acuosa pero disminuirá su capacidad para ser absorbida (debe considerarse el hecho de que la naturaleza lipídica de la membrana la hace no polar). Por último, el caso ideal será aquel en el que predomine la especie no ionizada, la cual tendrá una muy baja polaridad y será por tanto, bien absorbida por la membrana.

Los factores que determinan cual de las especies predominará en el líquido extracelular son el pH y la constante de ionización del principio activo, mejor conocida como constante de acidez ( $pK_a$ ), o de basicidad ( $pK_b$ ) cuando se trata de una base.

Dadas las condiciones de temperatura y pH del cuerpo humano y dado que la inyección de ácidos o base fuertes sería en efecto, altamente perjudicial para los tejidos cercanos al punto de inyección, los fármacos agregados suelen tener un comportamiento de acidez o basicidad débil.

La fórmula que expresa la relación entre el pH, el pKa y las concentraciones de las especies existentes para un ácido débil en una solución es:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad (\text{Ec. 2-4})$$

Para las bases, por convención se utiliza la fórmula 2-5.

$$\text{pH} = \text{pK}_b + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]} \quad (\text{Ec. 2-5})$$

donde:

pH = Expresión correspondiente al logaritmo negativo de la concentración de iones hidronio en el medio

pK<sub>a</sub> = Constante de acidez del principio activo

pK<sub>b</sub> = Constante de basicidad del principio activo

[A<sup>-</sup>] = Concentración de la especie ionizada (base conjugada)

[HA] = Concentración de la especie no ionizada (ácido)

[B] = Concentración de la especie no ionizada (base)

[BH<sup>+</sup>] = Concentración de la especie ionizada (ácido conjugado)

Como puede apreciarse en las fórmulas 2-4 y 2-5, existe una estrecha relación entre la constante de acidez, el pH y la concentración de las distintas especies de un principio activo. De tales relaciones podemos establecer que cuando la concentración de ambas especies es la misma, la relación es igual a 1 y dado que

el logaritmo de 1 es cero, el pH es igual al  $pK_a$  en el equilibrio. Debido al carácter logarítmico de ambos valores, esta igualdad cambia radicalmente conforme la diferencia numérica aumenta. Así, una diferencia de 1 entre el pH y el  $pK_a$  significa una relación de 10 a 1 en cuanto a las concentraciones de cada una de las especies, y una diferencia de 2, establece una relación 100 a 1. El sentido en el cual se mueva el equilibrio estará dado según sea la constante que sea mayor. Cuando el pH es mayor al  $pK_a$ , el equilibrio estará inclinado hacia la especie ionizada, mientras que cuando el  $pK_a$  sea mayor, el equilibrio estará inclinado hacia la forma no ionizada.

<b>pH - pKa =</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0.1</b>	<b>0.01</b>
Forma Ionizada =	100	10	1	1	1
Forma no Ionizada =	1	1	1	10	100

Tabla 2-1. Relación diferencial de pH -  $pK_a$  con proporción de especies existentes en solución.  
(Avis, 1993 Pp. 64)

La tabla 2-1 establece la relación de diferencia existente entre los valores de pH y  $pK_a$  y la especie presente en la solución. El carácter logarítmico de ambos valores conlleva que por cada unidad de diferencia que exista la relación cambiara exponencialmente en uno u otro sentido.

Por último, recordemos el hecho de que la especie no polar, atravesará la membrana rápidamente, de modo que esta relación solo muestra cual sería la relación en un medio totalmente aislado. En condiciones in vivo, el resultado será una eventual tendencia al equilibrio y por tanto al cambio gradual de todo el principio activo ionizado a la forma no ionizada, resultando en una absorción total.

### 2.2.5. Unión a Macromoléculas <<Avis, 1993, 67; Kalant, 1998, 30>>

En ocasiones, una fracción del principio activo administrado puede unirse a macromoléculas existentes en los líquidos propios del tejido donde se aplica la inyección. Tales macromoléculas pueden llegar a ser muy grandes como para pasar a través de la membrana junto con el principio activo, por lo que éste último queda imposibilitado para ser absorbido. Es importante establecer que tal unión no corresponde a una reacción química, por lo que el principio activo eventualmente será liberado por la macromolécula y absorbido. Sin embargo, este proceso de unión y separación en sí, afecta de modo negativo a la velocidad de absorción.

### 2.2.6. Osmolaridad

La osmolaridad es una propiedad coligativa de los solutos relacionada con la presión osmótica que estos ejercen según su concentración y es medida en osmoles. Un osmol es la cantidad de soluto cuya presión osmótica corresponde a un mol, es decir, un osmol es un mol de partículas cualesquiera que sea su naturaleza; moléculas, iones, radicales o partículas asociadas. Sin embargo, existen moléculas de electrolitos que están compuestas por dos o más iones, las cuales son solvatadas al encontrarse en solución. En el caso del NaCl, por ejemplo, la solvatación da como resultado iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$ , cada uno de los cuales tendrá una concentración osmolar propia. Así, mientras que una solución de dextrosa o de cloruro de sodio pueden tener una concentración 1 osmolar, en términos de molaridad<sup>4</sup>, mientras que la solución de dextrosa tiene una concentración 1 molar, el NaCl solo tendrá una concentración 0.5 molar (los iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  tendrán cada uno una concentración 0.5 osmolar en la solución) <<Gennaro, 2000, 286-288; Jiménez, 1975, 152>>.

---

<sup>4</sup> Numero de partículas presentes disueltas en un litro de disolvente

Cuando se piensa en osmolaridad en cuanto a inyectables, se consideran tres posibilidades <<Avis, 1993, 67,68>>:

- Hiposmolaridad
- Isosmolaridad
- Hiperosmolaridad

a) Hiposmótico: Cuando un fármaco inyectable es hiposmótico, su concentración de partículas en solución es menor que la concentración de partículas en solución del líquido existente en los tejidos. Como resultado, el líquido del medicamento se desplazará a lo largo del tejido buscando equilibrar la concentración del área donde se aplicó la inyección. Este desplazamiento de líquido genera un aumento en la concentración del principio activo y por tanto, un aumento de la velocidad de absorción.

b) Isosmótico: En este caso, existe una misma concentración de partículas en el tejido y en el medicamento administrado, en cuyo caso, no habrá desplazamiento de líquidos y la difusión del fármaco se mantendrá a un ritmo relativamente constante. Es importante establecer, que la isosmolaridad se dará en algún momento, tanto en la inyección de hiposmóticos como de hiperosmóticos debido a la tendencia constante al equilibrio. Tal tendencia al equilibrio implicará del mismo modo un desplazamiento de líquidos lejos del principio activo conforme su concentración en el líquido extracelular siga disminuyendo.

c) Hiperosmótico: Cuando un medicamento inyectable es hiperosmótico, su concentración de partículas en solución es mayor que la concentración de partículas en solución del líquido existente en los tejidos. Como resultado, el líquido del tejido se desplazará hacia la zona de la inyección buscando equilibrar la concentración. Este

desplazamiento de líquido genera una disminución en la concentración del principio activo y por tanto, una disminución de la velocidad de absorción.

Es importante denotar que el término de isosmolaridad no es equivalente al de isotonicidad. Estos pueden considerarse iguales únicamente cuando los líquidos y partículas disueltas en ambos lados de la membrana ejercen presiones osmóticas del mismo tipo. Para denotar esto, deben establecerse las siguientes diferencias fisicoquímicas:

- a) Isotónico: Es toda solución que no modifica una membrana permselectiva y tiene la misma presión osmótica que el contenido de la célula protegido por la membrana.
  
- b) Isosmótico: Son dos soluciones en las que la determinación experimental de una propiedad coligativa muestra que tienen la misma actividad termodinámica.

Adicionalmente, debe establecerse que el término tonicidad se emplea para describir la presión osmótica efectiva de una solución comparada con el plasma y se refiere a sustancias que se mantendrán estables en solución, tales como las sales. así mismo, la tonicidad no se refiere a sustancias que aunque presenten en condiciones experimentales una presión osmótica equivalente, puedan por sus características químicas destruir la membrana semipermeable. Un ejemplo de esto es el ácido bórico que mientras que puede ser empleado como agente isosmótico en preparaciones oftálmicas, causa hemólisis si es administrado vía intravascular. Así, el que una sustancia que es isosmótica sea también isotónica dependerá de la forma farmacéutica y de la vía de administración <<Helman, 1981, 387>>.

### 2.2.7. Volumen de inyección <<Avis, 1993, 68>>

Cuando un volumen cualquiera de medicamento es inyectado, suele formar una especie de depósito líquido en el interior del tejido donde es administrado. Este depósito está en contacto con el tejido y con los vasos sanguíneos limitado por el área que conforma la superficie del depósito formado. Consecuentemente, todo el principio activo que se encuentre fuera del área de contacto, no estará en posibilidad de difundirse y ser absorbido.

Es de esperarse que volúmenes mayores de medicamento administrado en una misma punción y en un mismo punto, tendrán una relación de rendimiento mas baja entre la cantidad de principio administrado y la velocidad con la que es difundido, en comparación con inyecciones de volúmenes mas bajos. Si bien el medicamento será difundido en su totalidad, altos volúmenes de la preparación farmacéutica disminuirán la velocidad relativa de difusión del principio activo.

### 2.2.8. Tamaño de partícula

En cuanto al tamaño de partícula deben establecerse algunas consideraciones. Al emplearse el término “partícula” éste puede referirse tanto a la molécula del fármaco, como a los agregados de moléculas que se encuentran sin solubilizarse en una suspensión. Para poder diferenciar la forma en la que el tamaño en cada caso afecta a la absorción se presenta cada caso por separado:

- a) Tamaño de molécula: Es un hecho conocido que el tamaño de las moléculas de fármaco es un limitante en la absorción, siendo que las moléculas más pequeñas como los electrolitos suelen absorberse con mucha mayor rapidez que moléculas de mayor tamaño como polipéptidos y proteínas <<Kalant, 1998, 16>>.



- b) Tamaño de agregados: Las moléculas que se encuentran formando agregados de cualquier tipo suspendidos en un líquido empleado como vehículo, deben primero solubilizarse en éste antes de encontrarse en posición de ser absorbidas. En este caso, el área de superficie que tales agregados tengan será un factor que influirá en la velocidad de solubilización, siendo que las partículas más pequeñas tendrán una relación masa superficie más elevada que las partículas mas grandes, por lo que se solubilizarán y absorberán más rápidamente. De este modo una misma dosis de un fármaco con igual cantidad de vehículo se absorberá más rápido conforme las partículas de agregados sean más pequeñas <<Ansel, 1990, 103,105,106>>.

Para ilustrar de un modo sencillo la relación entre el tamaño de una partícula y su área de superficie se presenta el siguiente ejemplo:

Comparando dos cubos de volúmenes  $V$  distintos tenemos:

$$V = x \cdot y \cdot z \quad (\text{Ec. 2-6})$$

donde  $x, y, z$  son los ejes del cubo y donde  $x = y = z$

Para determinar el área de superficie  $S$  tenemos la ecuación 2-7.

$$S = x^2 \cdot 6 \quad (\text{Ec. 2-7})$$

y estableciendo que la relación entre el tamaño de la partícula está dado por un coeficiente  $K$  expresado por la ecuación 2-8.

$$K = \frac{S}{V} \quad (\text{Ec. 2-8})$$

Comparando dos cubos, uno con un valor de  $x = 2$  y otro con un valor  $x = 3$ , obtenemos la siguiente tabla:

<b>Partícula</b>	<b><math>x</math></b>	<b><math>V</math></b>	<b><math>S</math></b>	<b><math>K</math></b>
Cubo 1	2	8	24	3
Cubo 2	3	27	54	2

Tabla 2-2. Relación tamaño – área de superficie.

Como puede apreciarse en la Tabla 2-2, el valor de  $K$  es mayor para el cubo más pequeño por lo que su relación tamaño–superficie de solubilización es mas alta.

Debe tomarse en cuenta el hecho de que el tamaño de los agregados está limitado por el ancho interno de las agujas que sean empleadas para la administración del medicamento, por lo que estas deben ser lo suficientemente pequeñas para permitir un paso fluido.

Adicionalmente, existen otros factores que influirán sobre la absorción y que se encuentran contemplados en la ecuación de Nerst-Brunner. Si bien esta ecuación fue inicialmente pensada para el proceso de absorción de fármacos administrados vía enteral, las variables en ella contenida son similares a las encontradas en el proceso de absorción en una administración vía parenteral extravascular. La ecuación Nerst-Brunner es la siguiente:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{D}{h} \cdot S(C_s - C_g) \quad (\text{Ec. 2-9})$$

donde:

- Q = Cantidad de fármaco disuelto  
t = Tiempo  
D = Coeficiente de difusión del fármaco en los fluidos solubilizantes en el sitio de administración  
S = Área de superficie de las partículas agregados de fármaco  
h = Espesor de la capa estacionaria de solvente alrededor de la partícula de fármaco  
C<sub>s</sub> = Solubilidad de saturación del fármaco en la capa estacionaria h.  
C<sub>g</sub> = Concentración del fármaco en los fluidos solubilizantes en el sitio de administración

Este modelo matemático hace algunas consideraciones, como la suposición de que las partículas tienen forma esférica y que cada una se disuelve de modo uniforme en sí y con respecto a las demás partículas. Es importante señalar que el uso de este modelo es mucho más sencillo en el caso de los fármacos administrados vía parenteral en vista de que son administrados directamente en el sitio de absorción, a diferencia de los enterales que deben pasar a través del tracto digestivo en condiciones cambiantes <<Banker, 1990, 173,174>>.

### **2.2.9. Forma de partícula y cristalinidad** <<Vila Jato, 2001, 44,46>>

Del mismo modo que el tamaño de los agregados influyen en la velocidad de absorción, el acomodamiento interno de las moléculas que lo conforman y la forma que las partículas de tales agregados adopten también modificarán la velocidad de absorción de un fármaco. Para poder entender esto es necesario asimilar los siguientes conceptos:

- a) Habito: Se refiere a la forma y tamaño de los agregados a nivel macro, es decir, la forma que puede llegar a ser visible a simple vista o con un

microscopio óptico. Existen varias formas que los agregados pueden tomar (agujas, gránulos, etc.).

- b) Cristalinidad: La cristalinidad está dada por el grado de orden en el cual las moléculas de una sustancia se encuentran agregados. Entre mayor sea el grado de orden y continuidad en el que los fármacos se encuentran agregados, mayor será la cristalinidad.
- c) Amorfismo: Cuando en los agregados las moléculas se encuentren unidas sin un orden y continuidad, se dice que son amorfos.
- d) Polimorfismo: Algunas moléculas son capaces de agregarse en más de una forma cristalina, es decir, pueden ordenarse con más de una conformación entre si. Distintas formaciones cristalinas de una misma sustancia suelen mostrar también distintos grados de estabilidad.

Los agregados que presentan una conformación amorfa suelen ser menos estables que los cristalinos y tienden a solubilizarse más rápidamente. Por el contrario, los agregados de conformación cristalina suelen ser más estables por lo que su solubilización será más lenta. Es importante conocer el tipo de cristal que se forma en el caso de las sustancias polimórficas a fin de establecer la estabilidad de la misma y de ahí, su velocidad de solubilización estimada.

#### **2.2.10.Diferencias según la forma farmacéutica** <<Avis, 1993, 70,71>>

Como ya hemos visto, las distintas propiedades fisicoquímicas tanto de la forma farmacéutica en general como del principio activo en lo particular, afectan significativamente la forma y la velocidad con la que se desarrolla la difusión pasiva y por ende, la absorción. Teniendo este hecho establecido, es comprensible que no todas las formas farmacéuticas presenten una misma

velocidad de difusión. En general, la velocidad con la que un principio activo se difunde a partir de la forma farmacéutica esta dada en el siguiente orden:

1. Solución acuosa
2. Suspensión acuosa
3. Solución oleosa
4. Emulsión aceite en agua
5. Emulsión agua en aceite
6. Suspensión oleosa

Las diferencias en la velocidad están indicadas no solo por las propiedades forma farmacéutica-principio activo como ya se mencionó, sino por la cantidad de etapas de las que puede constar el proceso de difusión en algunas de las formas farmacéuticas.

1. Solución acuosa. En ésta forma farmacéutica el principio activo ya se encuentra disuelto y en fase acuosa, por lo que la velocidad con la que se difunda a través de la membrana esta determinada únicamente por su coeficiente de partición y el tamaño de la molécula (Figura 2-2).

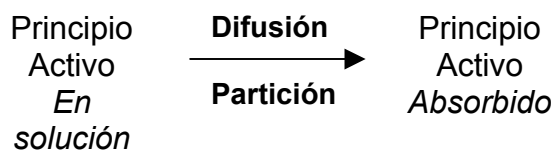


Figura 2-2. Proceso de absorción para una solución acuosa.

2. Suspensión acuosa. La suspensión acuosa tiene un proceso similar al de la solución, sin embargo, dada su baja solubilidad en el medio en el que el principio activo se encuentra suspendido, la velocidad de difusión será determinada, adicionalmente al proceso de difusión, a la velocidad con la que el principio activo pueda disolverse en el medio acuoso, la cual a su vez, dependerá de la solubilidad del principio activo y del tamaño de las

partículas suspendidas (a menor tamaño de partícula, mayor superficie de exposición) (Figura 2-3).

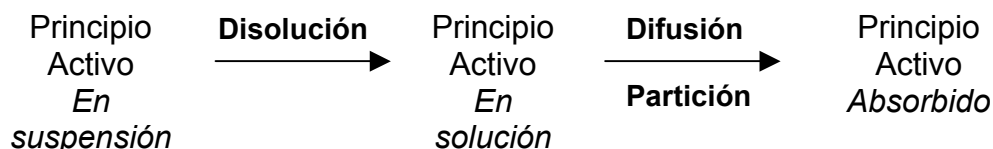


Figura 2-3. Proceso de absorción para una suspensión acuosa.

También es importante mencionar que en ocasiones los principios activos poco solubles en fase acuosa pueden ser poco polares y por ende, se difunden fácilmente a través de la membrana una vez que se han disuelto en la fase acuosa.

3. Soluciones oleosas. El proceso es similar al de las suspensiones acuosas, siendo la disolución en el líquido de los tejidos el factor que determina la velocidad de difusión. Dado que el principio activo es liposoluble, es de suponerse que su polaridad es baja y por tanto, se difundirá rápidamente a través de la membrana una vez que se haya disuelto (Figura 2-4).

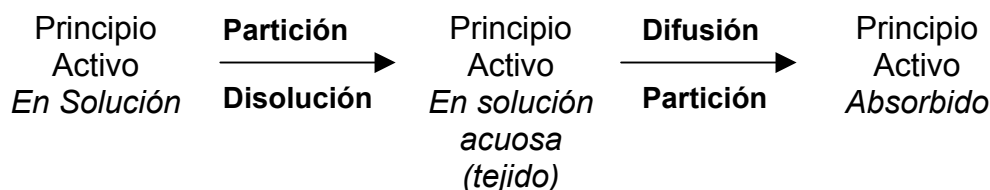


Figura 2-4. Proceso de absorción para una solución oleosa.

4. Emulsión aceite en agua. En las emulsiones el principio activo se encuentra normalmente en la fase dispersa, en este caso, la fase oleosa. De tal modo, el principio activo primero deberá entrar en contacto con la fase acuosa para poder disolverse en ella y posteriormente deberá desplazarse hacia la superficie del volumen de la forma farmacéutica administrada que se encuentra en contacto con la membrana para poder difundirse a través de

ella. Dada la liposolubilidad del principio activo, la absorción será rápida una vez en contacto con la membrana (Figura 2-5).

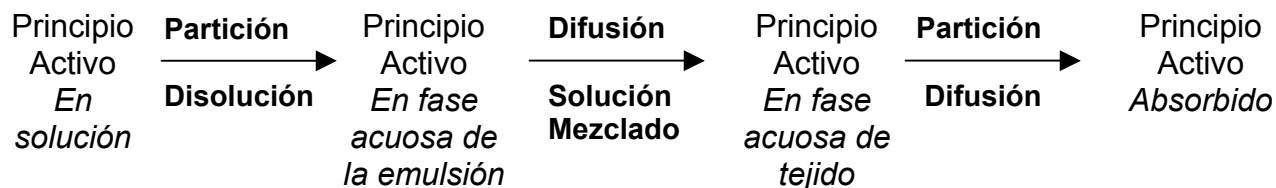


Figura 2-5. Proceso de absorción para una emulsión aceite en agua.

5. Emulsión agua en aceite. En este caso, el principio activo se haya en la fase acuosa. De tal modo, el principio activo primero deberá entrar en contacto con la fase oleosa para poder disolverse en ella y posteriormente deberá desplazarse hacia la superficie del volumen de la forma farmacéutica administrada que se encuentra en contacto con el líquido del tejido para finalmente, llegar a la membrana y difundirse a través de ella. Para estas emulsiones, los pasos que limitan la velocidad de difusión son aquellos que requieren de la disolución en fases oleosas, así como la difusión a través de la membrana dado el carácter hidrosoluble del principio activo (Figura 2-6).

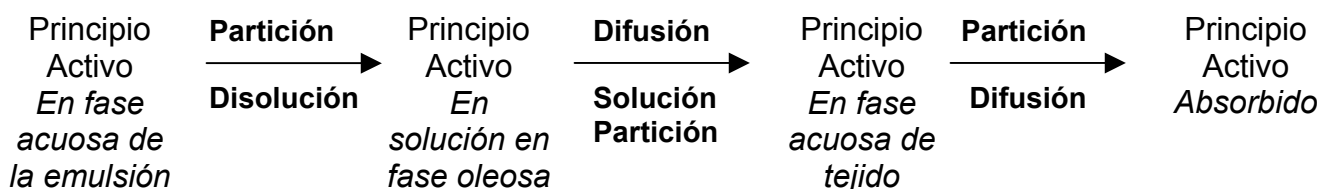


Figura 2-6. Proceso de absorción para una emulsión agua en aceite.

6. Suspensión oleosa. Utilizada frecuentemente para lograr una liberación lenta que llegue a durar semanas, consta de dos posibles mecanismos de liberación. Una de las opciones consta de que el principio activo suspendido se disuelva en la fase oleosa y se desplace hacia el área de superficie donde el aceite entra en contacto con los líquidos del tejido, se transfiera

hacia estos y se difunda. La otra opción es el desplazamiento directo del principio en suspensión al área de contacto entre las dos fases, para poder disolverse directamente en la fase acuosa y difundirse (Figura 2-7).

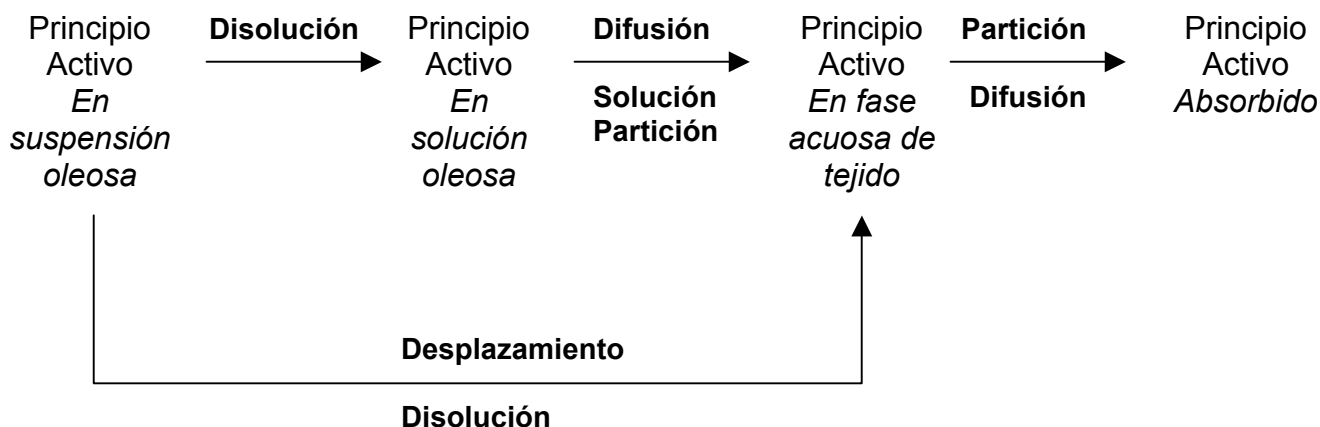


Figura 2-7. Proceso de absorción para una suspensión oleosa.

### 2.3. Factores fisiológicos

Los factores fisicoquímicos ya mencionados no son los únicos que influyen en la absorción de los fármacos inyectables. Las diferencias en el organismo de cada individuo, sus distintos hábitos de vida, su historial clínico e incluso factores hereditarios influyen en el metabolismo y por ende, en la velocidad y el modo en el que un principio activo es absorbido, distribuido, metabolizado y excretado.

Dado que los medicamentos administrados intravascularmente no requieren de absorción, se abordará únicamente como los factores fisiológicos afectan la absorción de los medicamentos extravasculares.

#### 2.3.1. Actividad física <<Avis, 1993, 75,76>>



La actividad física tiene el efecto de aumentar la difusión y absorción de los principios activos. Esto se debe al aumento en el ritmo cardiaco, que a su vez, acelera el flujo sanguíneo en los vasos en contacto con el medicamento.

Adicionalmente, el incremento en la actividad física requiere de una mayor distribución de nutrientes y oxígeno, así como de la eliminación de CO<sub>2</sub>, urea y otros desechos metabólicos. Esto genera un cambio en la permeabilidad de las membranas que facilita de modo indirecto la difusión del principio activo.

Por el contrario, la falta de actividad física suele generar la acumulación de lípidos y por ende, la formación de tejido adiposo, el cual tendrá un efecto negativo en la absorción del principio activo.

### **2.3.2. Condición del tejido en el sitio de administración** <<Avis, 1993, 76>>

La capacidad de absorción suele verse reducida en tejidos que se encuentren dañados por traumas o irritaciones, las cuales, muchas de las veces pueden estar generadas por la aplicación repetida de inyecciones en el mismo tejido durante un largo periodo de tiempo. Este tipo de deterioro del tejido puede apreciarse en pacientes de enfermedades crónicas que requieren de tratamientos prolongados con medicamentos inyectables.

### **2.3.3. Temperatura corporal** <<Avis, 1993, 76>>

La temperatura influye también de algún modo en la velocidad de absorción, siendo que a bajas temperaturas sucede una vasoconstricción que disminuye la permeabilidad y reduce el flujo sanguíneo, mientras que, por el contrario, un clima cálido genera una vasodilatación. Sin embargo, el cambio en la absorción no es lo suficientemente cuantitativo como para considerarse significativo.

#### 2.3.4. Edad y sexo <<Houssay, 1980, 366>>

La edad es un factor que afecta la manera en la que un principio activo es absorbido y distribuido en el organismo, aunque las razones de estos cambios son varias y no están bien establecidas aún. Una de las posibles causas son las variaciones que existen en la cantidad de grasa presente en distintos tejidos, principalmente aquellos donde se administra el medicamento. Las grasa presentes en estos tejidos pueden tener afinidad por los principios activos liposolubles, disminuyendo la cantidad disponible para absorción.

Otro aspecto que puede influir es el mayor porcentaje de líquidos que conforma el peso corporal en bebés y en niños, con respecto a los adultos. Esto genera un volumen de distribución mayor y por ende, una concentración sanguínea del principio activo, inferior a la de un adulto en términos proporcionales.

Finalmente, el metabolismo de los ancianos suele ser menor que el de los individuos jóvenes, lo que puede disminuir el ritmo de absorción <<Avis, 1993, 76>>.

En lo referente al sexo, al igual que en el caso de la edad, son la cantidad y distribución de la grasa factores que pueden modificar la absorción del principio activo. Mientras que los hombres acumulan grasa predominante en abdomen y lumbago, en el caso de las mujeres son las caderas, glúteos y pechos las partes que tienden a formar mayor tejido adiposo, por lo que un mismo sitio de administración puede obtener resultados muy diversos en cuanto a la velocidad de absorción entre hombres y mujeres.

Así mismo el metabolismo en hombres es más acelerado en promedio que en mujeres de la misma edad, por lo que es de esperarse que los hombres absorban más rápido un fármaco. Aún así, la diferencia en la velocidad es mínima, por lo que no puede considerarse significativa.

### **2.3.5. Condiciones de salud** <<Avis, 1993, 77>>

Las condiciones de salud de un individuo, afectarán el ritmo con el que un principio activo puede ser absorbido, así como los niveles plasmáticos del mismo. Sin embargo, no todas las enfermedades afectarán del mismo modo la absorción y distribución. Una falla cardiaca, por ejemplo, disminuirá el flujo sanguíneo y el ritmo de absorción, mientras que, por otra parte, un caso de hipertiroidismo acelera el metabolismo del paciente, haciendo que la absorción de un medicamento sea mas rápida.

En general, cada caso debe ser evaluado de modo individual a fin de elucidar el modo en el que la condición del paciente puede afectar la absorción de un medicamento.

### **2.3.6. Presencia de enzimas mediadoras** <<Avis, 1993, 77>>

La enzima hialuronidasa puede incrementar la velocidad de absorción del principio activo al hidrolizar el ácido hialurónico, un componente base de los tejidos, el cual limita el esparcimiento del medicamento en el área de inyección y así, el principio activo es mayormente absorbido.

### **2.3.7. Efecto de agentes vasoactivos** <<Avis, 1993, 77>>

Los agentes vasoactivos pueden aumentar o disminuir el ritmo de absorción dependiendo de su acción vasoconstrictora o vasodilatadora. Un vasoconstrictor disminuirá la velocidad de absorción, mientras que un vasodilatador la aumentará.

**2.4. Farmacocinética** (Avis, 1993, Pp. 77-98; Cárdenas, 1996, Pp. 137-176); Banker, 1979, Pp. 87-129; Kalant, 1998, Pp. 27-33, 54-63)

#### **2.4.1. Modelos Farmacocinéticos**

Los modelos farmacocinéticos son representaciones de procesos complejos que ocurren en el organismo y que buscan explicar de un modo simplificado con la ayuda de fórmulas matemáticas, la cinética en la que un principio activo es absorbido, distribuido, biotransformado y eliminado.

Los modelos farmacocinéticos varían dependiendo de la vía de administración y de las consideraciones de cada fármaco en lo individual. De este modo, existen modelos para describir el proceso farmacocinético específico de una vía de administración determinada, ya sea oral, de un inyectable Intravascular o extravascular, entre otros. Incluso puede existir mas de un modelo para una misma vía de administración, dependiendo del perfil de comportamiento que muestre cada fármaco <<Banker, 1990, 91,92>>.

Los modelos más sencillos para describir la cinética de un medicamento son los de uno y dos compartimentos. Estos modelos caracterizan los niveles del principio activo existentes en sangre y los cambios en la concentración con respecto al tiempo. Tales modelos pueden incluir variables como la constante de absorción, así como la constante de eliminación del principio activo <<Avis, 1993, 78>>. Los modelos de dos compartimentos manejan el supuesto de la distribución del principio activo en tejidos distintos a la sangre y en como la concentración del principio activo en ambos está relacionada por constantes de flujo entre ambos compartimentos <<Cárdenas, 1996, 163,164>>. Existen modelos mucho más complejos donde se suponen sitios de biotransformación o unión a proteínas y representados con múltiples compartimentos , sin embargo, este trabajo solo se limitará a abordar los modelos de uno y dos compartimentos.

## 2.4.2. Inyección Intravascular

En el caso de la inyección Intravascular se abordan dos modelos, el de un compartimiento con proceso de eliminación de primer orden y el de dos compartimientos con distribución rápida y proceso de eliminación de primer orden.

### 2.4.2.1. Modelo de un compartimiento con $k_e$ de primer orden

La figura 2-8 ejemplifica un modelo de un compartimiento con proceso de eliminación de primer orden para inyección intravenosa:

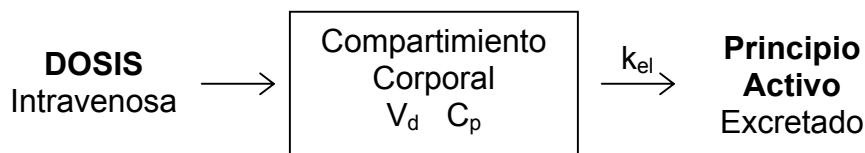


Figura 2-8. Modelo Farmacocinético de un compartimiento sin proceso de absorción.

Como puede apreciarse, este modelo no contempla un proceso de absorción puesto que la dosis es administrada directamente en el sistema circulatorio. A su vez, el modelo idealiza una serie de condiciones que permiten que su diseño sea representativo.

- El principio activo se distribuye uniformemente e instantáneamente entre la sangre ( $V_d$ ), fluidos y tejidos.
- Todo cambio ocurrido en la concentración del principio activo en sangre, refleja cambios en la concentración en los demás tejidos.
- La eliminación del principio activo sigue una cinética de primer orden, es decir, la eliminación del principio activo es proporcional a su concentración en el cuerpo en un mismo tiempo  $t$  <<Avis, 1993, 78; Cárdenas, 1996, 153,154>>.

Dado que todos los modelos son representaciones que son explicadas por expresiones matemáticas, es posible mediante estas mismas expresiones obtener los valores de distintas variables al momento de aplicar tal modelo para el estudio farmacocinético de un caso específico. Para el presente modelo de un compartimiento, los valores obtenibles son:

$C_p^0$  = Concentración plasmática del principio activo en el cuerpo en tiempo igual a cero

$C_p$  = Concentración plasmática del principio activo en el cuerpo en un tiempo  $t$

$k_{el}$  = Constante de eliminación del cuerpo del principio activo

$V_d$  = Volumen de distribución. Representa el tamaño del compartimiento en términos de volumen de sangre

$\mu$  = Pendiente (es una representación gráfica logarítmica de la constante de eliminación)

$t_{1/2}$  = Tiempo de vida media

ABC = Área Bajo la Curva. Porcentaje de biodisponibilidad.

- a) Concentración Plasmática y constante de eliminación: La concentración plasmática o  $C_p$  es el valor que representa los valores de concentración del principio activo en sangre en un tiempo específico. Dado que la cantidad de principio activo disminuye con el transcurrir del tiempo, el valor de  $C_p$  también disminuye. La razón de cambio a la cual disminuye la concentración plasmática esta determinada por la constante de eliminación o  $k_{el}$  que es un valor numérico que se expresa en unidades de tiempo  $^{-1}$ . La relación entre  $C_p$  y  $k_{el}$  está dada por el diferencial <<Banker, 1990, 93>>:

$$\frac{dC_p}{dt} = -k_{el} C_p \quad (\text{Ec. 2-10})$$

La ecuación establece la diferencial en la concentración plasmática con respecto al tiempo dando como resultado la constante de eliminación por la concentración plasmática misma. El signo negativo indica el carácter decreciente de la concentración y de la pendiente  $\mu$ . Dado que la ecuación es de tipo diferencial, esta puede ser expresada como:

$$C_p = C_p^o e^{k_{el}t} \quad (\text{Ec. 2-11})$$

donde  $C_p^o$  es la concentración plasmática en el instante inmediato de la administración del principio activo en el compartimiento <<Cárdenas, 1996, 155>>. El carácter logarítmico de la cinética de eliminación del principio activo permite que este sea representado en forma lineal con el uso de gráficos semilogarítmicos (Figura 2-9). Con estos gráficos es posible determinar la pendiente  $\mu$  y de ahí, una forma de obtener la  $k_{el}$ .

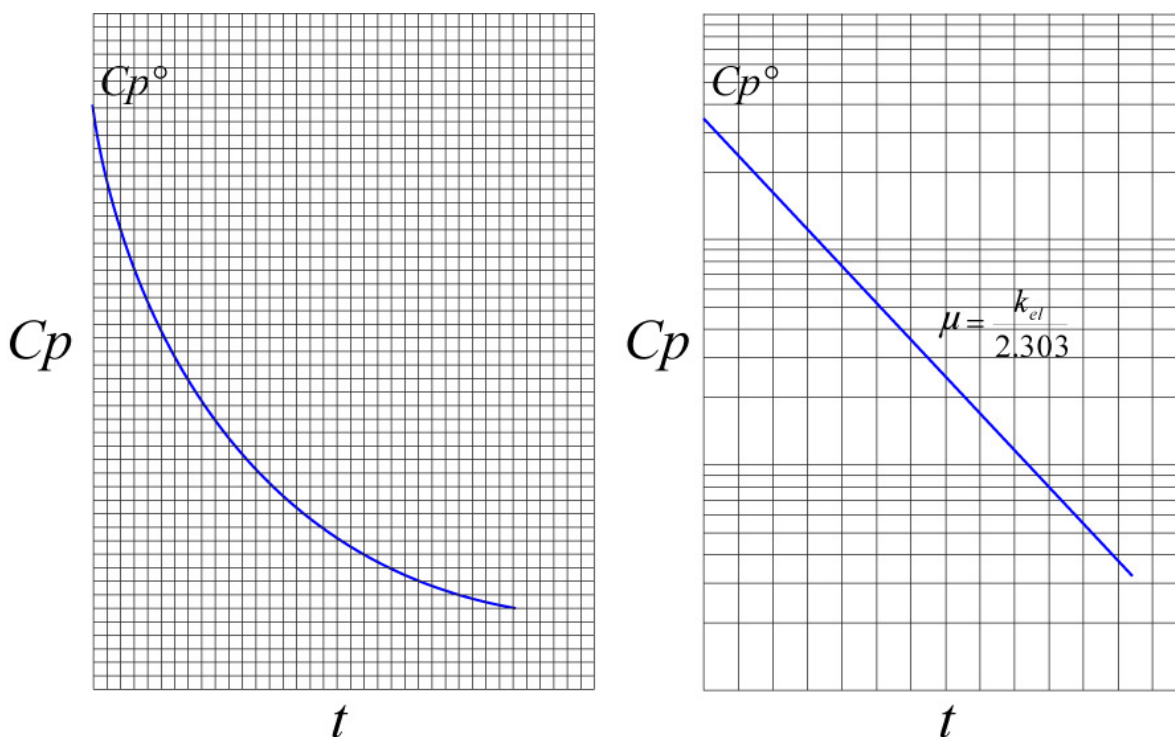


Figura 2-9. Comparativo de gráficas de cinética de eliminación para un modelo de un compartimiento sin proceso de absorción. A la izquierda, gráfico aritmético, a la derecha, gráfico semilogarítmico.

Otra forma para establecer el valor de la  $k_{el}$  es contando con los valores de dos  $C_p$  en dos tiempos determinados para poder emplear la ecuación <<Cárdenas, 1996, 155>>:

$$k_{el} = \frac{2.303 (\log C_2 - \log C_1)}{t_2 - t_1} \quad (\text{Ec. 2-12})$$

- b) Pendiente ( $\mu$ ). Haciendo uso de una gráfica semilogarítmica (Figura 1) para representar la disminución de la  $C_p$  con respecto al tiempo, se obtiene una línea recta que puede ser utilizada para la obtención de la pendiente o  $\mu$ . Este valor está relacionado directamente con la  $k_{el}$  y es posible determinar cualquiera de los dos valores, si se cuenta al menos con uno de ellos. La relación está dada por <<Banker, 1990, 95,96; Kalant, 1998, 56>>:

$$\mu = \frac{k_{el}}{2.303} \quad (\text{Ec. 2-13})$$

- c) Tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ): Para un proceso de primer orden, se define como el tiempo que tarda un principio activo en disminuir su concentración en el compartimento a la mitad. Este valor puede ser determinado gráficamente por extrapolación del valor de  $C_p$  correspondiente a la mitad del valor de  $C_p^0$  o matemáticamente:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k_{el}} \quad (\text{Ec. 2-14})$$

- d) Área Bajo la Curva (ABC): Corresponde a la cantidad de la dosis administrada que se encuentra en sangre y está representada por el área bajo la curva que describe el nivel de concentración del principio activo en sangre desde el tiempo inicial hasta el tiempo infinito. Se considera que el valor del ABC representa el total de la dosis



administrada en el caso de la administración intravenosa. En este caso, el ABC es igual a <<Avis, 1993, 81,82; Cárdenas, 1996, 156>>:

$$ABC = \frac{C_p^o}{k_{el}} \quad (\text{Ec. 2-15})$$

- e) Biodisponibilidad: Como se menciona anteriormente, en el caso de los principios activos administrados vía intravenosa el ABC se supone representa la totalidad de la dosis administrada. Bajo ese supuesto, el valor puede ser utilizado para comparar la biodisponibilidad del mismo principio activo administrado por una vía distinta. La biodisponibilidad se expresa en términos de porcentaje y se obtiene por la fórmula <<Avis, 1993, 82; Kalant, 1998, 62,63>>:

$$\% \text{ de Biodisponibilidad} = \frac{ABC \text{ extravascular}}{ABC \text{ intravenosa}} \times 100 \quad (\text{Ec. 2-16})$$

- f) Volumen de Distribución ( $V_d$ ): Este valor proporciona un valor estimado pues supone únicamente el volumen del mismo en el que el principio activo puede encontrarse en solución, principalmente en sangre. Todo esto acorde a las condiciones ideales para el modelo de un compartimiento ya antes mencionadas. En condiciones in vitro, el valor de  $V_d$  se puede considerar real. Cuando el valor es desconocido, se puede establecer por la fórmula <<Banker, 1990, 102; Cárdenas, 1996, 155,156>>:

$$V_d = \frac{D}{C_p^o} \quad (\text{Ec. 2-17})$$

donde:

D = Dosis administrada

En condiciones in vivo, el valor puede dar una idea al investigador del porcentaje del cuerpo en el que se encuentra realmente distribuido el principio activo. Esto es importante cuando por distintas razones el principio activo pueda no llegar a todos los órganos del organismo.

### 2.4.2.2. Modelo de dos compartimientos con $k_e$ de primer orden

La figura 2-10 ejemplifica un modelo de dos compartimientos con proceso de eliminación de primer orden y distribución lenta, para inyección intravenosa:

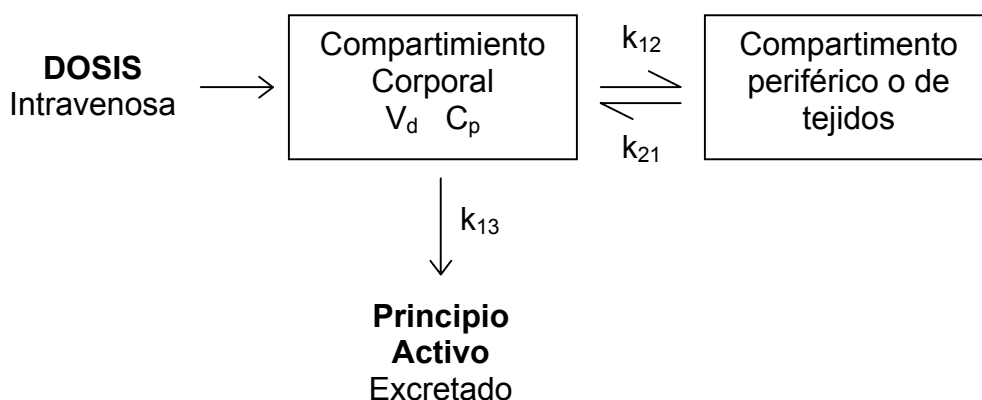


Figura 2-10. Modelo Farmacocinético de dos compartimientos sin proceso de absorción.

Este modelo de mayor complejidad cuenta con un segundo compartimiento. Este compartimiento busca reproducir hasta cierto punto el hecho de que la concentración de un principio activo no es homogénea de manera inmediata en la totalidad del cuerpo. La velocidad con la que un principio activo se distribuye en otros tejidos y fluidos distintos a la sangre es representada con una constante propia ( $k_{12}$ ). También puede darse el supuesto de que el segundo compartimiento simule la acción de macromoléculas (absorción del principio activo en tejido adiposo o unión a proteínas) sobre la concentración plasmática (Figura 2-11) <<Cárdenas, 1996, 163,164; Kalant, 1998, 57>>.

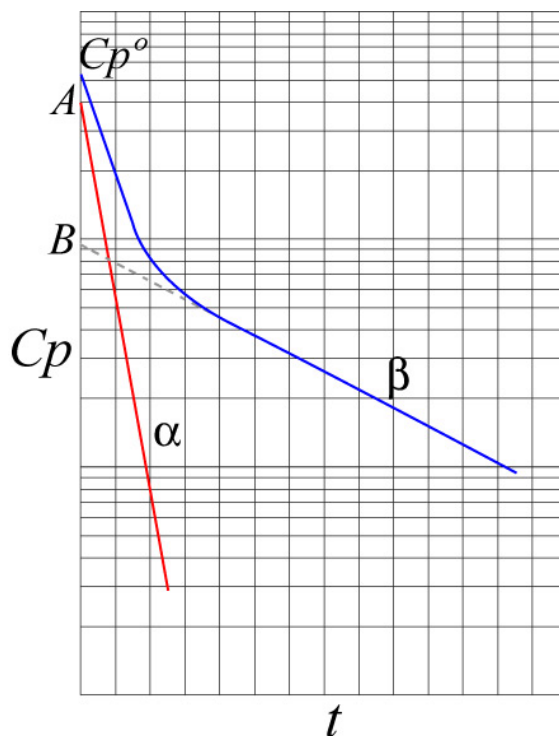


Figura 2-11. Esquemización de una gráfica típica para un modelo farmacocinético correspondiente a un modelo de dos compartimientos sin proceso de absorción.

Eventualmente, existe una eliminación del principio activo en el segundo compartimiento, el cual, regresa al compartimiento central. La razón de cambio a la cual se da esta eliminación esta dada por otra constante ( $k_{21}$ ). Es importante mencionar que el flujo del principio hacia uno u otro compartimiento no esta dado en tiempos separados, sino que es simultáneo y de ahí, que ambas constantes estén estrechamente relacionadas <<Cárdenas, 1996, 164,165>>.

El compartimiento central también considera una constante de eliminación ( $k_{13}$ ) por el cual el principio activo es excretado del modelo.

Si bien muchos de los parámetros en este modelo son similares a los utilizados en el modelo de un compartimiento, la forma en la que se calculan cambia significativamente, dada las variaciones que conlleva la inclusión del segundo compartimiento.

- a) Concentración plasmática ( $C_p$ ): Para este modelo,  $C_p$  está expresada por <<Avis, 1993, 85-87>>:

$$C_p = Be^{\beta t} + Ae^{-\alpha t} \quad (\text{Ec. 2-18})$$

donde:

$C_p$  = Concentración plasmática en un tiempo  $t$

$A$  = Intersección en el eje "y" de la extrapolación de la fase  $\alpha$

$B$  = Intersección en el eje "y" de la extrapolación de la fase  $\beta$

$\alpha, \beta$  = Constantes de cambio derivadas de las constantes  $k_{12}$ ,  $k_{21}$  y  $k_{13}$

y donde:

$$\alpha = \frac{C_1 + C_1^2 + 4C_2}{2} \quad (\text{Ec. 2-19})$$

$$\beta = \frac{C_1 - C_1^2 - 4C_2}{2} \quad (\text{Ec. 2-20})$$

y donde:

$$C_1 = k_{12} + k_{21} + k_{13} \quad (\text{Ec. 2-21})$$

$$C_2 = k_{21} + k_{13} \quad (\text{Ec. 2-22})$$

Para el resto de los Parámetros Farmacocinéticos se emplean las ecuaciones 2-23 a la 2-30:

$$C_p^0 = A + B \quad (\text{Ec. 2-23})$$

$$k_{12} = \frac{AB(\beta - \alpha)^2}{C_p^0 (A\beta + B\alpha)} \quad (\text{Ec. 2-24})$$

$$k_{21} = \frac{(A\beta + B\alpha)}{C_p^0} \quad (\text{Ec. 2-25})$$

$$k_{13} = \frac{C_p^0}{(A/\alpha + B/\beta)} \quad (\text{Ec. 2-26})$$

$$t_{1/2\alpha} = \frac{0.69}{\alpha} \quad (\text{fase de distribución } k_{12} / k_{21}) \quad (\text{Ec. 2-27})$$

$$t_{1/2\beta} = \frac{0.69}{\beta} \quad (\text{fase de eliminación } k_{13}) \quad (\text{Ec. 2-28})$$

$$ABC = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} \quad (\text{Ec. 2-29})$$

$$(V_d)_\beta = \frac{\text{Dosis}}{\beta ABC} = \frac{\text{Dosis}}{\beta (A/\alpha + B/\beta)} = \frac{\text{Dosis}}{B\alpha + A\beta} \quad (\text{Ec. 2-30})$$

Como puede apreciarse, la creación de un gráfico semilogarítmico es necesaria para la determinación de los valores de la mayoría de los variables, por lo que se le considera una herramienta indispensable para el análisis de este modelo.

### 2.4.3. Inyección extravascular

Aunque en apariencia los modelos farmacocinéticos para inyección extravascular son similares a los utilizados para inyección Intravascular, en realidad tienen muchas diferencias. La principal es la existencia de un proceso de

absorción del principio activo y la consecuente necesidad de una constante para expresar dicho proceso.

**2.4.3.1. Modelo de un compartimiento con  $k_a$  y  $k_{el}$  de primer orden** <<Avis, 1993, 88-93; Banker, 1990, 115-119>>

La figura 2-12 ejemplifica un modelo de un compartimiento con procesos de absorción y eliminación de primer orden, para inyección extravascular:

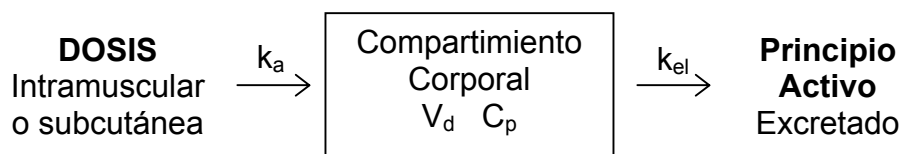


Figura 2-12. Modelo Farmacocinético de un compartimiento con proceso de absorción.

El modelo extravascular incluye el proceso de absorción representando la difusión del principio activo a través de la membrana del vaso sanguíneo. Dado que se requiere de que el principio activo sea absorbido, su concentración inicial será de cero e irá aumentando hasta llegar a un nivel máximo. Simultáneamente, a partir del momento mismo en el que el principio activo comienza a absorberse, este también es gradualmente eliminado (Figura 2-13). La ecuación que representa ésta mecánica con respecto a la concentración plasmática es:

$$C_p = Be^{-k_{el}t} + Ae^{-k_a t} \quad (\text{Ec. 2-31})$$

$C_p^0$  = Concentración del principio activo en el sitio de inyección en un tiempo igual a cero

$C_p$  = Concentración del principio activo en sangre

$k_a$  = Constante de velocidad de absorción en proceso de primer orden

$k_{el}$  = Constante de velocidad de eliminación en proceso de primer orden

- A = Intersección en el eje “y” de la extrapolación de la recta expresada por la pendiente de la  $k_{el}$
- B = Intersección en el eje “y” de la extrapolación de la recta expresada por la pendiente de la  $k_a$  obtenida por el método de residuales

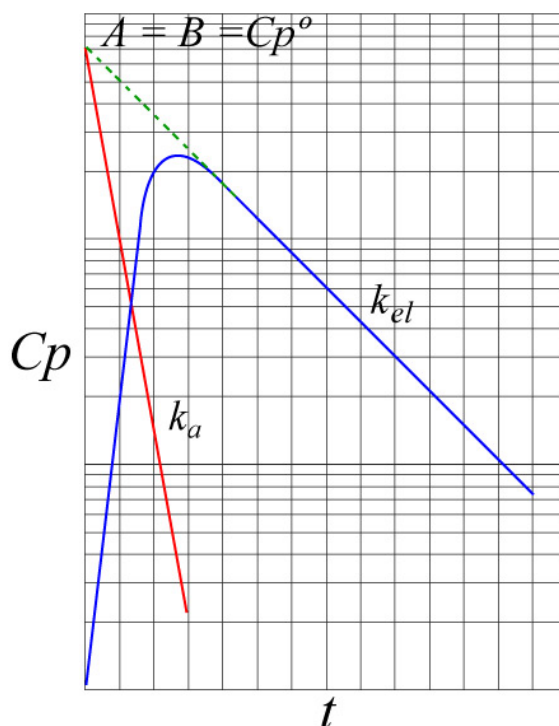


Figura 2-13. Esquematización de una gráfica típica para un modelo farmacocinético correspondiente a un modelo de un compartimiento con proceso de absorción.

Es importante recalcar la importancia de que  $k_a$  sea más mayor que la  $k_{el}$  para observar un aumento de la concentración plasmática. Una  $k_a$  mayor será gráficamente advertido por desplegar una recta con una pendiente mayor a la de la  $k_{el}$ . Cuando la  $k_{el}$  es mayor a la  $k_a$  los niveles plasmáticos pueden mantenerse bajos y no ocurrir efecto terapéutico alguno.

Parámetros Farmacocinéticos.

- a)  $k_a$  y  $k_{el}$ : Se determinan gráficamente de un modo similar a como se realiza con la pendiente  $\mu$  en el caso del modelo intravenoso. Es necesario determinar las rectas correspondientes a la cinética de cada

uno de los procesos. Para el caso de la  $k_{el}$  la determinación es directa, empleando los puntos que conforman la línea descendiente de la gráfica. En el caso de la  $k_a$  se requiere trazar una línea adicional, la cual es obtenida por el método de residuales en la que se emplea la una extrapolación de la recta correspondiente a la  $k_{el}$ , de cuyos valores se restan los correspondientes a la recta ascendente de la gráfica (Figura 2-13).

- b) Tiempo de vida medio ( $t_{1/2}$ ): En este modelo existe un tiempo de vida medio tanto para el proceso de eliminación como para el de absorción.

$$t_{1/2} = \frac{0.69}{k_a} \quad (\text{Ec. 2-32})$$

$$t_{1/2} = \frac{0.69}{k_{el}} \quad (\text{Ec. 2-33})$$

- c) Área Bajo la Curva (ABC):

$$ABC = \frac{B}{k_{el}} - \frac{A}{k_a} \quad (\text{Ec. 2-34})$$

- d) Volumen de distribución ( $V_d$ ): Para el caso del volumen de distribución se hace una distinción con respecto al modelo intravenoso. Se asume que no todo el principio activo está disponible para absorción por vía extravascular. A la fracción de la dosis que es disponible se le denomina Df. La fórmula es por tanto:

$$V_d = \frac{Df}{C_p^o} \quad (\text{Ec. 2-35})$$

La fracción Df se obtiene con la determinación de la biodisponibilidad y el uso de regla de tres para la conversión del valor en porcentaje a la cantidad correspondiente.



**2.4.3.2. Modelo de dos compartimentos con  $k_a$  y  $k_e$  de primer orden** <<Avis, 1993, 94-96>>

La figura 2-14 ejemplifica un modelo de dos compartimentos con proceso de absorción de primer orden y distribución lenta, para inyección extravascular:

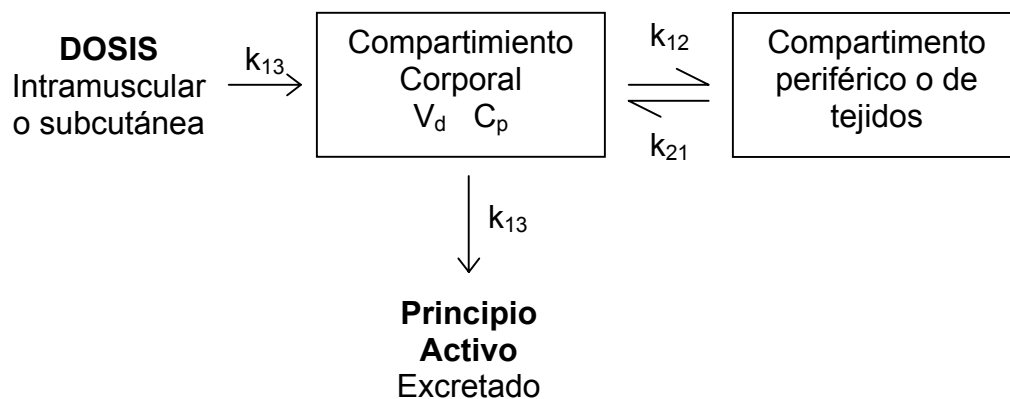


Figura 2-14. Modelo Farmacocinético de dos compartimentos con proceso de absorción.

Este modelo tiene muchas similitudes con respecto al modelo para la inyección intravenosa (Figura 2-15). Ambos están sujetos a las mismas constantes de flujo entre los dos compartimentos y a la de eliminación. Sin embargo, dado que existe un proceso de absorción, al igual que con el modelo extravascular de un compartimento, la concentración inicial de principio activo es de cero. Conforme se realiza la absorción, el compartimento central está sujeto a las tres constantes ya conocidas ( $k_{12}$ ,  $k_{21}$  y  $k_{13}$ ) además de  $k_a$ .

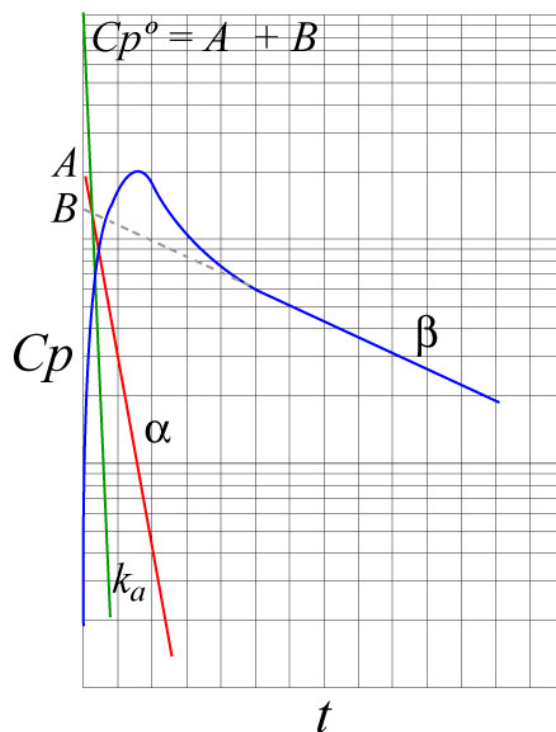


Figura 2-15. Esquemización de una gráfica típica para un modelo farmacocinético correspondiente a un modelo de dos compartimiento con proceso de absorción.

Este modelo requiere de la determinación de dos parámetros básicos para hacer posible el cálculo de los demás parámetros:  $\alpha$  y  $\beta$ . El parámetro  $\beta$  es correspondiente a la pendiente de la recta trazada por los valores de concentración del principio activo en el compartimiento principal cuando la absorción ha cesado y puede considerarse que está relacionada directamente con la eliminación. El valor  $\alpha$  expresa la constante de desplazamiento del principio activo entre los dos compartimientos hacia el equilibrio y es determinado por la diferencia entre los valores reales de principio activo en sangre y los expresados por la línea de extrapolación de la recta  $\beta$  (método de residuales). Contando con los parámetros adecuados, podemos determinar el valor de  $C_p$ .

$$C_p = Be^{\beta t} + Ae^{-\alpha t} - C_p^o k_a t \quad (\text{Ec. 2-36})$$

Determinación de Parámetros Farmacocinéticos:

- a) Constantes: La  $k_a$  se determina de un modo similar al caso del modelo de un compartimiento, más con la diferencia de que en este caso, el método de residuales se ejecuta utilizando los valores de  $\alpha$  y los correspondientes a la recta de concentración ascendente obtenida experimentalmente para obtener la diferencia. Para el resto de las constantes se emplean las ecuaciones siguientes:

$$k_{12} = \frac{AB(\beta - \alpha)^2}{C_p^o (A\beta + B\alpha)} \quad (\text{Ec. 2-37})$$

$$k_{21} = \frac{(A\beta - B\alpha)}{C_p^o} \quad (\text{Ec. 2-38})$$

$$k_{13} = \frac{C_p^o}{(A/\alpha + B/\beta)} \quad (\text{Ec. 2-39})$$

- b) Tiempo de vida medio ( $t_{1/2}$ ): En este modelo existe un tiempo de vida medio para cada una de las constantes.

Para fase de distribución  $k_{12} / k_{21}$ :  $t_{1/2\alpha} = \frac{0.69}{\alpha}$  (Ec. 2-40)

Para el paso de eliminación  $k_{13}$ :  $t_{1/2\beta} = \frac{0.69}{\beta}$  (Ec. 2-41)

Fase de Absorción:  $t_{1/2} = \frac{0.69}{k_a}$  (Ec. 2-42)

- c) Area Bajo la Curva (ABC):

$$ABC = \frac{B}{\alpha} - \frac{A}{\beta} - \frac{C_p^o}{k_a} \quad (\text{Ec. 2-43})$$

d) Volumen de Distribución ( $V_d$ ): Dado que el volumen está dado entre dos compartimientos, se requiere de poder establecer el volumen de ambos. Esto es posible en el estado de equilibrio con la ecuación:

$$V_{dss} = \frac{k_{12} + k_{21}}{k_{21}} V_c \quad (\text{Ec. 2-44})$$

donde:

$V_{dss}$  = Es el volumen de distribución en el estado estable de ambos compartimientos.

$V_c$  = Volumen de distribución del compartimiento central

Para el cálculo de  $V_c$  se emplea la ecuación:

$$V_c = \frac{Df}{C_p^o} \quad (\text{Ec. 2-45})$$

#### 2.4.4. Infusión Intravascular

Dado que una gran parte de los inyectables intravenosos son parenterales de gran volumen para uso en terapia de fluidos o en terapia sostenida, se requiere de un modelo que represente de manera convincente la cinética de este tipo de dosificación.

**2.4.4.1. Modelo de un compartimiento con  $k_e$  de primer orden** <<Avis, 1993, 96-98>>

Para este tipo de inyección se emplea un modelo farmacocinético de un compartimiento con proceso de absorción de orden cero y de eliminación de primer orden con dosificación lenta, para inyección Intravascular. Un proceso de orden cero es aquel en el que la absorción, o en este caso, la administración son dados a una velocidad que es independiente de la concentración del principio activo en el cuerpo.

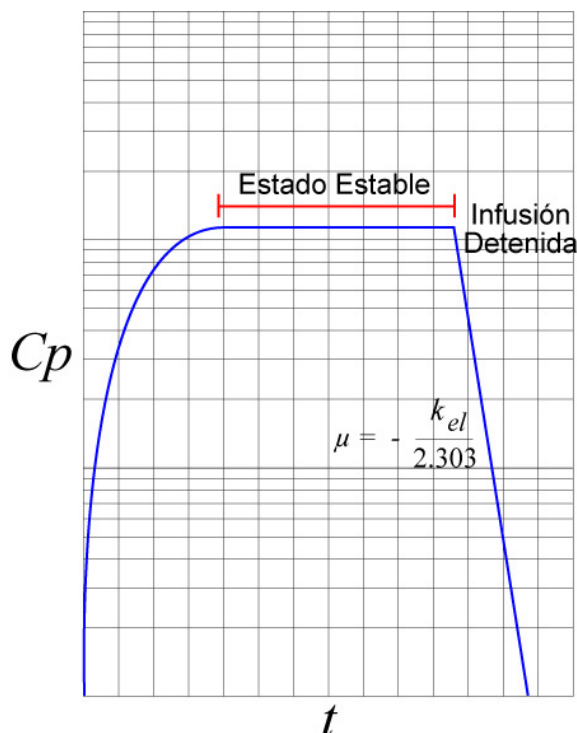


Figura 2-16. Esquematación de una gráfica típica para un modelo farmacocinético correspondiente a un modelo de un compartimiento sin proceso de absorción e infusión continua.

Para determinar la cantidad de principio activo administrado al cuerpo se utiliza la fórmula:

$$A = \frac{k_0}{k_{el}} (1 - e^{-k_{el}t}) \quad (\text{Ec. 2-46})$$

donde:

$k_0$  = Constante de velocidad infusión de orden cero expresada en unidad de tiempo a la menos 1

A = Cantidad de principio activo administrado

$k_{el}$  = Constante de eliminación de primer orden

Convirtiendo el valor de cantidad a un valor de concentración, empleamos la fórmula:

$$C = \frac{k_0}{k_{el} V_d} (1 - e^{-k_{el} t}) \quad (\text{Ec. 2-47})$$

Tanto la cantidad, como la concentración se ven en un aumento sostenido hasta llegar a un punto donde ambos se mantienen estables. Esto ocurre por que la cantidad de fármaco eliminado por unidad de tiempo, la cual es proporcional a la concentración, se iguala a la administrada por la infusión en el mismo intervalo de tiempo (Figura 2-16). Por tanto, para elevar los valores estables de concentración debe hacerse la infusión a un ritmo mayor a  $k_{el}$ .

La fórmula para determinar la concentración en estado estable es:

$$C_{ee} = \frac{k_0}{k_{el} V_d} \quad (\text{Ec. 2-48})$$

donde:

$C_{ee}$  = Concentración en estado estable

Por otra parte, cuando la infusión es detenida, es la  $k_{el}$  la que establece el ritmo con el que varía la concentración. Para calcular la concentración del principio activo con infusión interrumpida se utiliza:

$$C = C_{ee} e^{-k_{el} t} \quad (\text{Ec. 2-49})$$

## Referencias

1. Ansel, H. C. (1990). "Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms". 5th Edition. Pennsylvania, USA. Lea & Febiger.
2. Avis, K. E., Lachman, L. y Lieberman, H. A. (1993). "Parenteral Drugs". Volume I. 2nd Edition. NY, USA. Marcel Dekker Inc.
3. Banker, G. S. (1990). "Modern Pharmaceutics". 2nd. New York. Marcel Dekker Inc.
4. Cárdenas, H. L. y Cortés, A. R. (1996). "Aspectos Biofarmacéuticos de la Evaluación de Medicamentos". México D.F. UAM.
5. Gennaro, A. R. (2000). "Remington Farmacia". 1. 20a. Buenos Aires, Argentina. Editorial Médica Panamericana.
6. Helman, J. (1981). "Farmacotecnia, Teoría y Práctica". Tomo II México D.F. Compañía Editorial Continental.
7. Houssay, A. B. (1980). "Fisiología Humana". 5a Edición. Buenos Aires, Argentina. El Ateneo.
8. Jiménez, V. J. (1975). "Fisicoquímica Fisiológica". 4ta Edición. Madrid, España. Interamericana.
9. Kalant, H. (1998). "Principios de Farmacología Médica". 6ta Edición. México D.F. Oxford University Press.
10. Turco, S. y King, E. (1979). "Sterile Dosage Forms". 2nd edition. Philadelphia, USA. Lea & Febiger.
11. Vila Jato, J. L. (2001). "Tecnología Farmacéutica". Volumen 1 Madrid, España. Síntesis.



Capítulo  
III

# Investigación Previa a la Formulación de Parenterales Inyectables

### **3.1. Importancia**

Una vez que una nueva molécula ha sido finalmente diseñada y aprobada para su uso terapéutico, requiere de ser acondicionada de modo que pueda ser aplicada de manera segura y efectiva en los pacientes. El proceso de formulación de un medicamento consta de, entre otras cosas, la correcta selección de excipientes y envases, así como la determinación de la vía de administración, forma farmacéutica y dosis adecuadas. Por lo cual se requiere de la obtención de información detallada acerca de las características del principio activo (propiedades físico-químicas, perfil de estabilidad y la determinación de los factores que pueden afectarla, así como las posibles reacciones de degradación). Para ello, se requiere de una serie de estudios y pruebas y del análisis estadístico de los datos obtenidos. Dada la importancia comercial y la competencia propia de la Industria Farmacéutica, esta información debe ser obtenida con rapidez, de ahí el empleo de pruebas aceleradas que permitan obtener datos en un menor tiempo.

### **3.2. Propiedades físico-químicas del fármaco**

#### **3.2.1. Color** <<Avis, 1993, 116>>

El color es una propiedad importante ya que puede proporcionar información importante acerca de la presencia de ciertos grupos funcionales, aunque también puede indicar la presencia de impurezas o productos de degradación. Entre los grupos funcionales que pueden aumentar la intensidad del color de un principio activo podemos encontrar aminas, cetonas y nitros. Los dobles y triples enlaces también pueden generar la presencia de color en el principio activo.

### **3.2.2. Olor** <<Avis, 1993, 117>>

El olor es una propiedad que aunque no puede ser evaluada de un modo del todo objetivo, puede proporcionar información importante acerca de su probable estructura química ya que existen olores característicos para ciertos grupos funcionales, tales como sulfóxidos o aminas. El olor también puede indicar la presencia de rastros de solventes cuando el principio activo no ha sido desecado correctamente.

### **3.2.3. Punto de Fusión** <<Avis, 1993, 118>>

El punto de fusión es una propiedad muy importante a conocer en un principio activo. Una variación en el punto de fusión de una muestra puede ser indicativo de la presencia de impurezas o del cambio de la forma cristalina del principio activo, o un cambio en la proporción cristalina o amorfa del mismo.

### **3.2.4. Perfil térmico**

Las distintas sustancias suelen ser susceptibles a cambios de distintos tipos durante su calentamiento hasta el punto de fusión. Tales cambios pueden ser desde reacomodos en su conformación molecular hacia una forma cristalina o amorfa hasta el desencadenamiento de reacciones químicas que afecten la integridad de la sustancia misma <<Avis, 1993, 118,119; Pradeau, 1998, 196>>. Para poder determinar el comportamiento de un principio activo con respecto al aumento de temperatura, se realiza un estudio de perfil térmico. Existen varias técnicas para esto:

- a) DTA<sup>6</sup> o Análisis Térmico Diferencial: Consiste en el monitoreo de la temperatura interna de una cantidad de principio activo mientras se eleva la temperatura externa hasta llegar al punto de fusión. Al mismo tiempo se monitorea otra sustancia control de la cual se sabe que es inerte en el mismo intervalo de temperatura. Los cambios de temperatura interna son registrados y se comparan con la sustancia control y con la temperatura externa. Una sustancia inerte manifestará un comportamiento lineal, mientras que una susceptible al cambio de temperatura mostrara fluctuaciones. Tales fluctuaciones serán indicativas de reordenamientos moleculares o de reacciones endotérmicas y exotérmicas (Figuras 3-1 y 3-4) <<Ford, 1989, 5; Pradeau, 1998, 198,199>>.

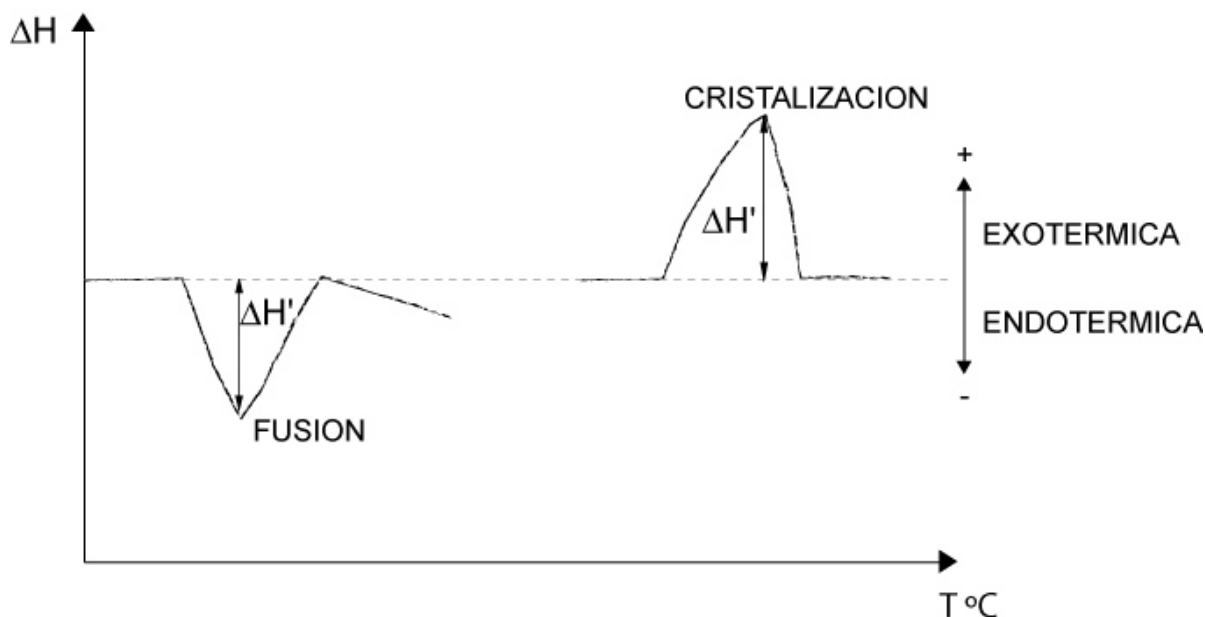


Figura 3-1. Ejemplo de un termograma realizado por DTA. (Pradeau, 1998, Pp. 199)

- b) DSC<sup>7</sup> o Calorimetría de Barrido Diferencial: Utiliza el mismo procedimiento de la DTA, con la diferencia de utilizar el área bajo la

<sup>6</sup> DTA son las siglas en inglés para Differential Thermal Analysis

<sup>7</sup> DSC son las siglas en inglés para Differential Scanning Calorimetry

curva para determinar la cantidad de calor liberado o absorbido por la muestra durante la prueba (Figura 3-2 y 3-5) <<Avis, 1993, 119>>.

- c) TGA<sup>8</sup> o Análisis Termogravimétrico: Esta prueba se enfoca a estudiar la pérdida de peso relativo de la muestra durante la prueba (Figura 3-3). Es importante tener cuidado de determinar correctamente la temperatura de descomposición de la sustancia y precisar la presencia o ausencia de disolvente y/o de agua. También deben identificarse los diferentes productos de descomposición y analizar las reacciones o mezclas de sustancias que puedan ser controladas o intervenidas <<Pradeau, 1998, 197,198>>.

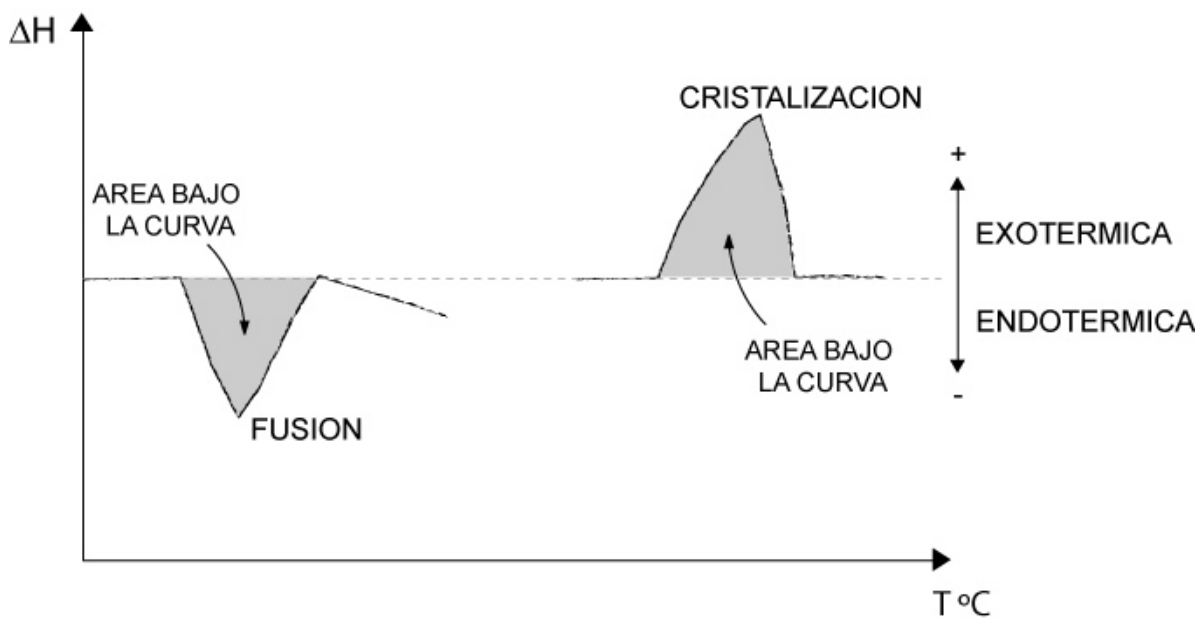


Figura 3-2. Ejemplo de un termograma realizado por DSC.

<sup>8</sup> TGA son las siglas en inglés para Thermogravimetric Analysis

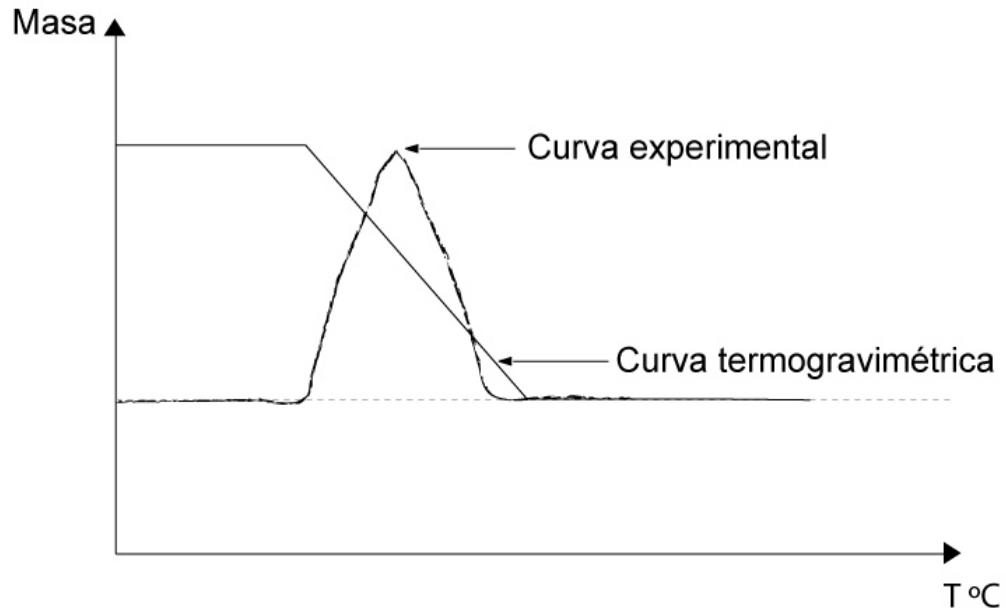


Figura 3-3. Ejemplo de una termogravimetría. (Pradeau, 1998, Pp. 197)

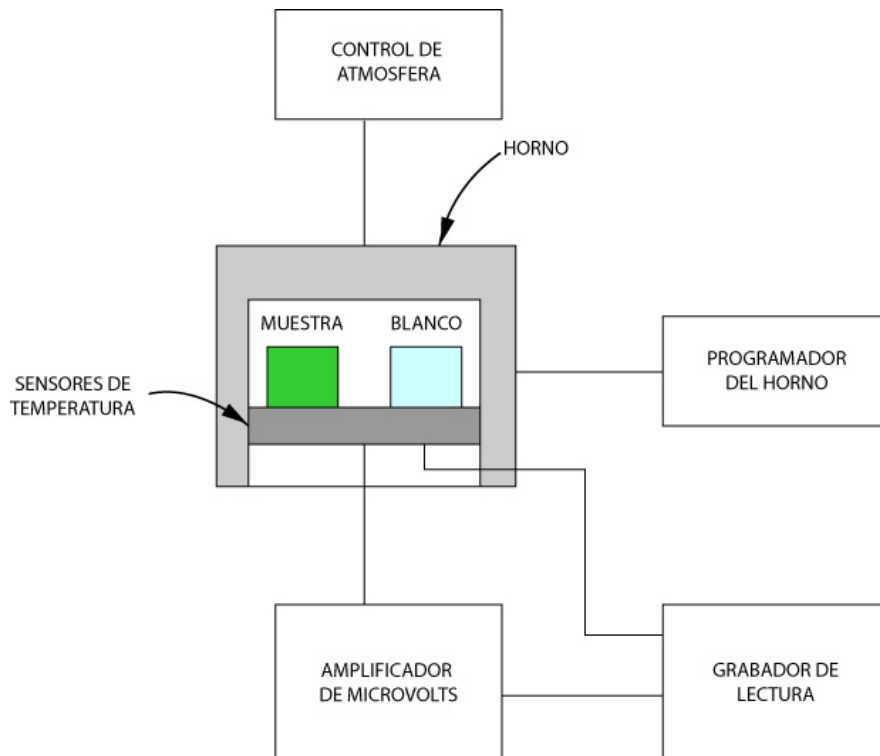


Figura 3-4. Descripción de un sistema DTA. (Ford, 1989, Pp. 10)

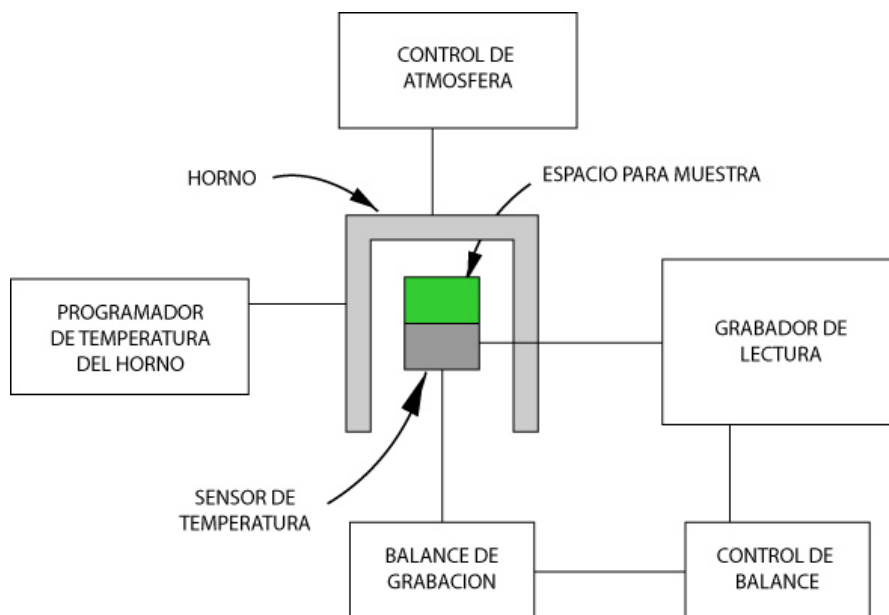


Figura 3-5. Descripción de un sistema TG. (Ford, 1989, Pp. 14)

### 3.2.5. Temperatura Eutéctica <<Maron, 2003, 366-369>>

Es muy importante conocer esta propiedad cuando un medicamento habrá de ser fabricado por medio del proceso de liofilización. La temperatura eutéctica puede ser definida como aquella en la que en un sistema todos los solutos presentes en una solución, a una proporción determinada de cada uno de ellos, se encuentran en su concentración soluble máxima y por tanto la solución se encuentra saturada. Puesto que la solubilidad de cada uno de los solutos varía según la proporción de cada uno en la solución, es importante determinar la proporción que cada uno de los solutos debe tener a fin de determinar la temperatura eutéctica. A ésta composición de solutos se le denomina *composición eutéctica*. Otra característica de la temperatura eutéctica es que es la mínima en la cual el sistema puede mantenerse en su forma líquida, por lo que por debajo de la temperatura eutéctica, la solución se solidificará. Cuando un sistema se encuentra en la composición eutéctica y a la temperatura eutéctica, existe un equilibrio entre

las fases y los solutos. Este punto de equilibrio se llama punto eutéctico (Figura 3-6).

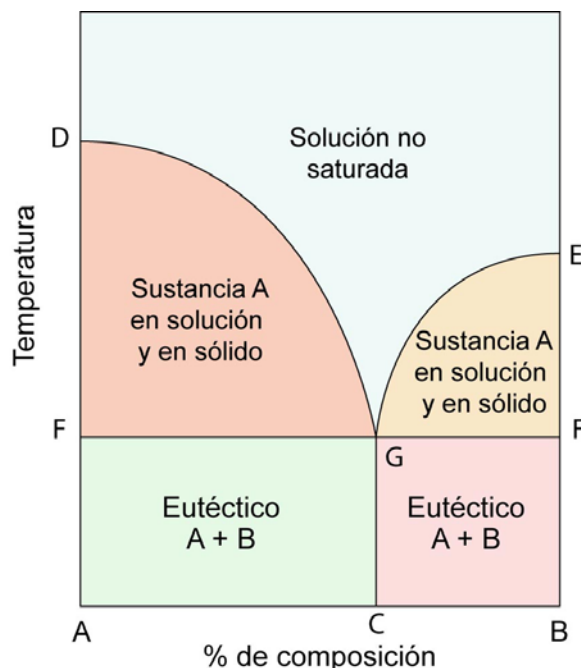


Figura 3-6. Diagrama Eutéctico simple.

- A. Representa a una sustancia en solución en el sistema.
- B. Segunda sustancia en solución en el sistema.
- C. Porcentaje de composición eutéctico
- D. Temperatura mínima para mantener a la sustancia A completamente en solución en un sistema conformado únicamente por ésta sustancia a una concentración dada.
- E. Temperatura mínima para mantener a la sustancia B completamente en solución en un sistema conformado únicamente por ésta sustancia a una concentración dada.
- F. Temperatura eutéctica.
- G. Punto eutéctico.

Es importante no confundir ésta temperatura con la de congelación o fusión, que es la temperatura a la cual una sustancia pasa del estado líquido al sólido y viceversa. En el caso de la temperatura eutéctica, ésta existe en sistemas compuestos de uno o más solutos contenidos en un solvente o cosolventes. Una característica importante de la temperatura eutéctica, es que ésta no depende únicamente de la concentración del fármaco o de los aditivos que puedan estar presentes en la solución, sino del sistema que estos conformen en conjunto, incluyendo al solvente mismo. Así, es necesario conocer la temperatura eutéctica de cada uno de los sistemas que se piense realizar en el proceso de formulación.



La temperatura eutéctica tampoco debe ser confundida con la temperatura de superenfriado o sobrefusión, que es la temperatura a la cual un líquido puede ser enfriado por debajo de su temperatura de congelación normal sin que éste llegue en efecto, a congelarse o mostrar la formación de cristales. El superenfriado suele lograrse por la presencia de solutos en el líquido que abaten la temperatura de congelación del mismo o por un profundo estado de reposo en el que el líquido puede encontrarse. El superenfriado de un líquido variará con la concentración de solutos presentes en el mismo y no contempla la solubilidad máxima de los solutos en ninguna proporción de la composición, por lo que puede darse el fenómeno de cristalización y/o precipitación de uno o más solutos en la solución antes de que ésta se congele <<Avis, 1993, 222,223>>.

Para la determinación de la temperatura eutéctica se emplean métodos como el análisis térmico diferencial, del que ya se ha hecho mención o el de resistencia eléctrica, el cual consiste en la medición de la resistencia del sistema a la conducción de electricidad a través de él. Mientras que un líquido mostrará una baja resistencia, un sólido tendrá una alta resistencia, por lo que una fluctuación en la conducción será indicativo del inicio de la licuefacción de la solución.

### **3.2.6. Tamaño de partícula** <<Ahuja, 2001, 197>>

Cuando un principio activo tiende a formar agregados, es importante analizar su forma y tamaño, a fin de elucidar el posible comportamiento que puedan desarrollar en distintas condiciones, tales como someterse a determinados solventes o temperaturas. Las partículas de un mismo principio activo pueden comportarse de un modo muy distinto dependiendo de la forma en la que estén agregadas. Por ejemplo, un agregado completamente amorfo será más soluble que uno que presente conjuntamente zonas amorfas con zonas cristalinas y este a su vez, será más reactivo que uno completamente cristalino.

Los métodos más utilizados para analizar la conformación de una partícula son el microscopio electrónico y el óptico con elementos de polarización. El microscopio electrónico puede obtener imágenes tridimensionales con aumentos de 200,000x. El microscopio óptico por su parte puede únicamente obtener aumentos de 1,000x. Sin embargo, es útil en la determinación de la naturaleza amorfa o cristalina de las partículas.

### **3.2.7. Higroscopicidad** <<Ohannesian, 2002, 11-16>>

Es la propiedad que determina la capacidad de una sustancia de absorber y retener humedad en condiciones de temperatura y humedad ambiental determinadas. Esta propiedad es de alta importancia, pues una sustancia altamente higroscópica puede degradarse dado el contacto con el agua absorbida, además de ser difícil de manejar y procesar <<Avis, 1993, 119>>. Un ejemplo de esto es la lidocaína (Figura 3-7), la cual es normalmente formulada para su administración parenteral como inyectable o para aplicación tópica, dada su mayor facilidad para mantenerse en un medio líquido, especialmente el acuoso. La búsqueda de sales que permitan su formulación para una forma farmacéutica seca ha presentado casos como el del hidrocloreto, el cual es altamente higroscópico, difícil de preparar y por tanto, difícil de manejar <<Rácz, 1989, 16>>.

Para evaluar la higroscopicidad de un principio activo, este se somete a pruebas aceleradas, en las cuales varias muestras se someten a distintos niveles y tipos de humedad, analizando el porcentaje de humedad absorbido, la forma en la que la humedad afecta su facilidad de manejo y de ser necesario, el nivel de degradación que pueda haber sufrido <<Rácz, 1989, 11>>.

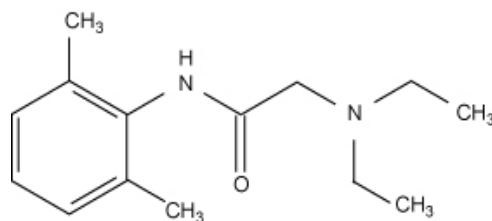


Figura 3-7. Estructura de la lidocaína. (Ohannesian, 2002, Pp. 16)

### 3.2.8. Actividad óptica <<Brown, 1987, 794; McMurry, 1994, 278,279>>

Las sustancias con actividad óptica son aquellas con la capacidad de hacer rotar un rayo de luz plana polarizada. La actividad óptica puede ser dextrógira (+) o levógira (-) dependiendo de si el giro es en el sentido de las manecillas de un reloj o el contrario, respectivamente. Esta propiedad está determinada por la presencia de carbonos asimétricos, que son carbonos sustituidos por cuatro tipos distintos átomos o grupos. Cuando se presenta el caso de la existencia de dos moléculas idénticas en su fórmula y estructura, pero distintas en el orden en el que los distintos grupos están ordenados en el carbono asimétrico, la medición de la actividad óptica puede ser de gran importancia si una de las dos moléculas posibles carece de actividad terapéutica. Así, la actividad óptica puede ser útil para determinar la concentración de cada una de las moléculas presentes en una solución, para lo cual se puede hacer uso de un polarímetro, el cual mide la actividad óptica de la mezcla de moléculas y la dirección en la que se da la rotación de la luz. Si no existe rotación, puede establecerse que existe una concentración idéntica de ambas moléculas.

### 3.2.9. Polimorfismo <<Carstensen, 1995, 197-200>>

El polimorfismo es la propiedad de algunas sustancias de agregarse en más de una forma, dando lugar a dos o más conformaciones moleculares amorfas y/o

cristalinas. La formación de cada uno de estos agregados puede depender de factores tales como la temperatura a la que hayan sido sometidos, la velocidad con la que son enfriados, cambios de presión o los solventes en los que son disueltos.

Dado que las distintas formas de agregación pueden influir en las propiedades del principio activo en cuanto a su punto de fusión, solubilidad, estabilidad, densidad, dureza y en cuanto a sus propiedades eléctricas y ópticas, su estudio es de gran importancia en la industria farmacéutica. La posibilidad de que un mismo principio activo pueda encontrarse en forma de distintos cristales puede significar un serio obstáculo en la formulación de un fármaco. Por otra parte, cuando es posible lograr que el principio activo tome una forma determinada y estabilizarla, es posible controlar aspectos tales como la velocidad de disolución o la temperatura de fusión.

Existen varios fármacos que presentan más de una forma cristalina, amorfa o ambas. Algunos ejemplos de esto son el sulfametoxazol (una sulfonamida antibacteriana) del cual se conocen dos formas cristalinas y el clorhidrato de ranitidina (antiácido inhibidor de la bomba de protones) que posee cuatro formas cristalinas y una no cristalina <<Ohanessian, 2002, 521>>.

### **3.2.10. Formación de solvatos** <<Ahuja, 2001, 202,203>>

Un solvato es formado cuando permanecen moléculas del solvente de cristalización atrapadas dentro del cristal del principio activo. Esto puede afectar significativamente tanto sus propiedades como su estabilidad. De ahí la importancia de determinar si el principio activo se encuentra en su forma anhídrida o solvatada.

El tipo de solvato más comúnmente formado es el hidrato, el cual suele ser termodinámicamente más estable y por tanto, menos soluble que la forma anhidra. Uno de los principales inconvenientes de la formación de hidratos es la posibilidad de que estos precipiten cuando se busca la cristalización del principio activo a partir de un agregado amorfo.

Por otra parte, la formación de un solvato puede representar ventajas en cuanto a la calidad del fármaco, como por ejemplo una mejora en su pureza. Un caso de esto es la warfarina (anticoagulante), en la cual la forma solvatada es cristalina y presenta una pureza mayor con respecto a su conformación amorfa. Para la formación del solvato se cristaliza a la warfarina en isopropanol para obtener un clatrato con un radio molecular de 2:1.

Una forma de analizar la posible formación de hidratos es disolviendo dos muestras del principio activo en agua caliente y después enfriar uno de ellos a gran velocidad mientras que el otro se enfría gradualmente. Los cristales obtenidos son analizados a fin de buscar la formación de hidratos.

### **3.2.11. Solubilidad y pH**

#### **3.2.11.1. Solubilidad** <<Allen, 2005, 100,101,104>>

Puesto que los medicamentos parenterales requieren por necesidad que el principio activo se encuentre en un líquido como vehículo para su administración, el poder establecer su solubilidad es de gran importancia antes de la formulación del medicamento. Mientras que las sales de ácidos y las bases son muy solubles en medio acuoso, las sustancias neutras o levemente ácidas suelen ser menos solubles a ciertos valores de pH y puede requerirse de medios no acuosos para su disolución.

Cuando el principio activo posee algún grado de instauración, la solubilidad puede medirse por medio de espectrometría ultravioleta. Para esto se requiere que el fármaco sea puesto en pequeños viales o ampollas con cantidades pequeñas de distintos solventes. Los envases son sellados y sometidos a agitación continua por varios días a temperatura constante. Posteriormente los envases son abiertos y su contenido es filtrado de modo que solo la fracción solubilizada permanezca en el solvente. Finalmente, se cuantifica la concentración con la espectrometría ultravioleta.

Cuando el principio activo está saturado, las muestras son primero pesadas y posteriormente el solvente es evaporado a bajas temperaturas, para finalmente pesar únicamente los residuos de principio activo dejados en el envase.

La solubilidad también debe ser evaluada a temperaturas de refrigeración para evaluar la posibilidad de formación de cristales o de saturación del principio activo.

Cuando la solubilidad de un principio activo no es la deseable en agua, pero no es posible hacer uso de solventes no oleosos, puede recurrirse a la utilización de cosolventes que permitan elevar la solubilidad del principio activo en un medio acuoso. Existe una gran cantidad fármacos inyectables que hacen uso de cosolventes para la solubilización del principio activo. Otra opción es la formación de complejos, con lo cual pueden alterarse distintas fuerzas tales como disminuir la polaridad del principio activo.

#### **3.2.11.2. pH y constante de ionización** <<Allen, 2005, 106,112>>

El pH en el cual se encuentre un principio activo puede definir la especie de éste último que se encontrará presente en una solución. Este factor es importante puesto que dependiendo de la especie presente, la solubilidad de principio activo se verá modificada. La especie predominante a un pH establecido esta

determinada por la constante de ionización (cuyo logaritmo negativo es denominado  $pK_a$ ) del principio activo. Para el caso de los ácidos, cuando los valores de pH y  $pK_a$  son iguales, la solución se encuentra en equilibrio y tanto la especie ácida como su sal se encuentran disueltas en la misma proporción. Conforme el  $pK_a$  es mayor al pH, la concentración del ácido es mayor con respecto a la de la sal. Caso contrario ocurre cuando el pH es mayor al  $pK_a$ , siendo la especie ionizada la de mayor concentración.

Puesto que la solubilidad de las sales es mayor que la de los ácidos, un fármaco en el cual el pH es mayor al  $pK_a$  del principio activo, podrá tener una mayor cantidad de éste último solubilizada en el mismo. Por otra parte, es poco deseable que un principio activo se encuentre en su forma ionizada en el fármaco, pues son más lentamente absorbidas que los ácidos poco polares. De tal modo, es deseable siempre que sea posible conciliar el  $pK_a$  de una sustancia con el pH del fármaco, de modo que sea la especie menos polar la que se encuentre presente. Sin embargo, muchas veces los  $pK_a$  originales del principio activo hacen al mismo muy poco soluble en su forma no ionizada, por lo que para resolver este hecho puede ser deseable, cuando no conlleva una modificación significativa de su comportamiento general, el modificar el  $pK_a$  con la modificación de su estructura molecular, añadiendo un carbono o modificando su conformación estereoquímica.

### **3.2.11.3. Perfil pH-solubilidad** <<Avis, 1993, 118-120>>

Como ya se mencionó, independientemente de la naturaleza ácida o básica de un principio activo, su solubilidad cambiará según el pH del medio, dependiendo de su  $pK_a$ . Es importante por tanto, establecer perfiles de solubilidad con respecto al pH, haciendo pruebas encaminadas a determinar las solubilidad de un principio activo a pH's menores y mayores a su  $pK_a$ .

La relación entre la solubilidad de un principio activo y el pH del medio con respecto a su  $pK_a$ , está dada por la ecuación 3-1.

$$pH = pK_a + \log \frac{[C_s]}{[C_a]} \quad (\text{Ec. 3-1})$$

donde:

pH = Logaritmo negativo de la concentración de iones hidronio en el medio

$pK_a$  = Logaritmo negativo de la constante de ionización del principio activo

$C_s$  = Concentración molar de la sal de principio activo en solución

$C_a$  = Concentración molar del ácido libre del principio activo en solución

Conociendo el pH, el  $pK_a$  y la concentración de una de las especies, es posible calcular la solubilidad total del principio activo en el pH ya establecido con la ecuación 3-2.

$$S_t = [C_s] + [C_a] \quad (\text{Ec. 3-2})$$

#### **3.2.11.4. Coeficiente de partición** <<Allen, 2005, 106,110>>

El coeficiente de partición dado por la relación entre la solubilidad de una sustancia en un medio oleoso con respecto a la solubilidad de la misma sustancia en un medio acuoso. Conforme la constante de partición es más alta (mayor a 1), la sustancia refleja una mayor afinidad por la fase oleosa, mientras que valores menores a 1, la afinidad se da hacia la fase acuosa.

Desde un punto de vista farmacocinético, un principio activo con afinidad a la fase oleosa mostrará una acción farmacológica más prolongada, por la tendencia



del fármaco a unirse al tejido adiposo en el cuerpo y reabsorbiéndose en sangre lentamente.

### **3.2.12. Espectro de absorbanca** <<Colthup, 1990, 11-15>>

Como ya se mencionó anteriormente, la presencia de ciertos grupos funcionales llamados cromóforos en el principio activo, puede ser apreciable por la existencia de color en el mismo. Basándose en ese hecho, es de imaginarse que realizando pruebas de absorbanca a lo largo del espectro visible y no visible, puede arrojar información acerca de la estructura química de la sustancia y de los grupos funcionales que la conforman. Mientras que las pruebas de absorbanca realizadas con luz ultravioleta (de 190 a 400 nm) y luz visible (de 400 a 800 nm), no suelen ofrecer demasiada información, si pueden ser de utilidad en la cuantificación del principio activo en solución. Por su parte, las pruebas realizadas en el espectro infrarrojo (de 1.5 a 2.5  $\mu\text{m}$ ) es de gran importancia para la determinación de la estructura y composición del principio activo.

El espectro IR es capaz de representar pequeñas diferencias en la composición química mediante variaciones en el espectro. Dado que cada grupo funcional muestra absorbanca a distintas longitudes de frecuencia, la presencia de picos en tales longitudes representa la existencia del grupo funcional al que dicha longitud corresponde (Figura 3-8). Esto se manifiesta por el hecho de que cuando una molécula es radiada en un espectómetro por un intervalo de frecuencias infrarrojas (barrido), habrá solo ciertas frecuencias que harán vibrar a la molécula. Estas frecuencias son las mismas a las de la vibración natural de la molécula, las cuales se encuentran dentro del intervalo infrarrojo del espectro electromagnético.

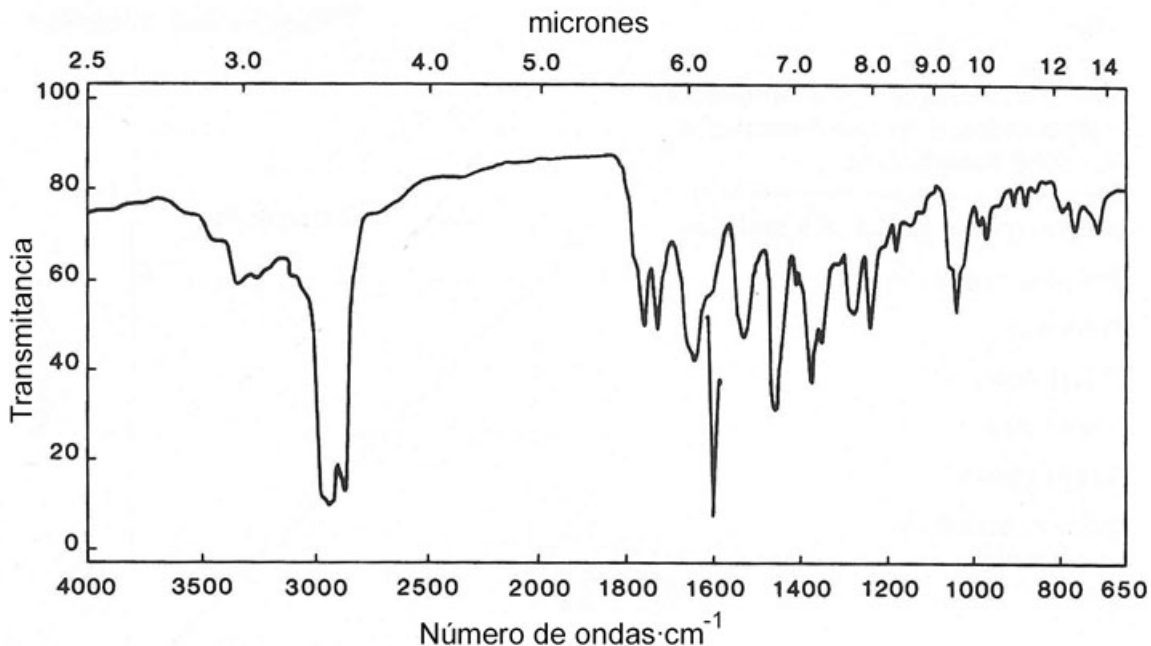


Figura 3-8. Espectro IR de la cefotaxima. (Avis, 1993, Pp. 126)

Así mismo, la intensidad con la que la absorción de la radiación se da, depende de que tan efectivamente la energía de fotón infrarrojo puede ser transferido a la molécula, lo que a su vez, está condicionado a el momento dipolar producto de la vibración.

El momento dipolar de una parte de la molécula (aquella que vibra a una determinada frecuencia) cambiará en el instante que vibre producto de la radiación. Esto es causado por el campo magnético ejercido por los fotones por la polarización de los átomos, el cual orienta a los átomos con carga negativa hacia un polo del campo y a los de carga positiva hacia el opuesto (Figura 3-9). Dado que los grupos funcionales poseen frecuencias de vibración específicas y su momento dipolar también cambia de modo particular, es posible detectar la presencia de estos en la composición de una molécula, contribuyendo a elucidar su estructura (Figura 3-10).

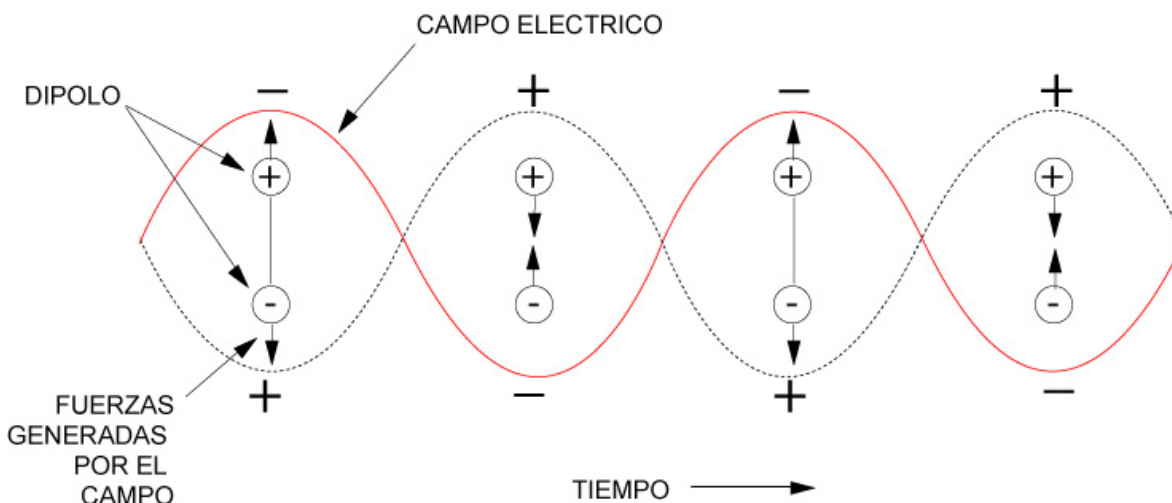


Figura 3-9. Descripción esquemática de la influencia del campo eléctrico formado por los fotones en las cargas de los átomos y en el momento dipolar de una molécula. (Colthup, 1990, Pp. 12)

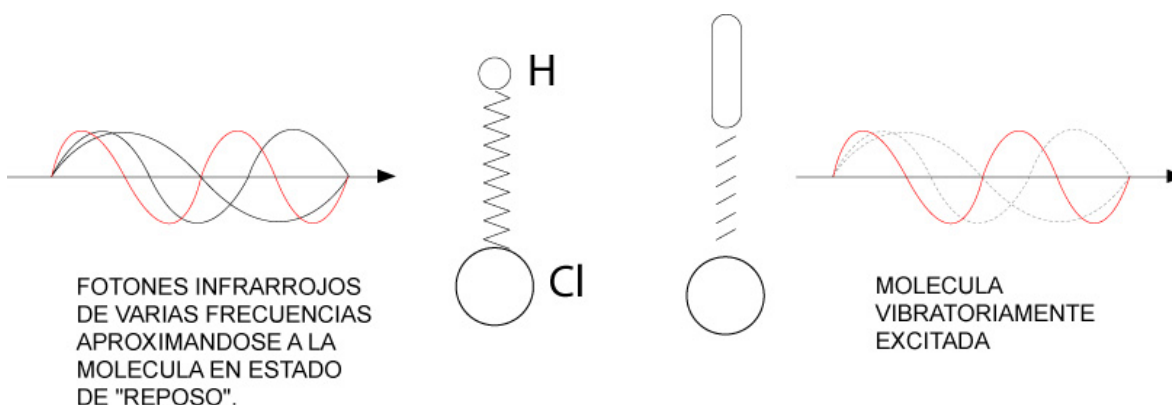


Figura 3-10. Descripción esquemática de la absorción de radiación infrarroja en una molécula de HCl a una frecuencia específica ( $8.67 \times 10^{13}$  Hz). (Colthup, 1990, Pp. 12)

### 3.3. Evaluación de la estabilidad

#### 3.3.1. Pruebas aceleradas

Como ya se ha mencionado, las pruebas aceleradas de estabilidad buscan el obtener en un corto tiempo, un perfil del principio activo que permita evaluar su grado y tiempo de degradación bajo determinadas condiciones a las que puede llegar a estar expuesto durante su procesamiento, envasado y almacenado.

### 3.3.1.1. Estabilidad al calor <<Sarabia, 2001, 124>>

Los estudios de estabilidad al calor permiten establecer la capacidad de un principio activo de resistir las temperaturas a las que el medicamento se encontrará mientras esté almacenado previo a su uso. Si un principio activo es termosensible, puede que requiera de ser liofilizado, a modo de minimizar la velocidad con la que se degrada.

Las pruebas suelen consistir en someter a distintas temperaturas, ya sea en su forma seca como también a distintos niveles de humedad. También se preparan muestras de modo que el envase se sature con nitrógeno o algún otro gas inerte, eliminando el oxígeno ambiental. Los envases en los que las muestras son contenidas son entonces selladas y colocadas en cámaras climáticas que las mantendrán a temperaturas muy por encima de las habitualmente encontradas (de 55 a 95°C) por periodos de varias semanas

La FDA establece para las pruebas aceleradas de estabilidad, una temperatura de 40°C ± 2°C con una humedad relativa de 75% ± 5% por un periodo de 6 meses. La SSA por su parte, establece los mismos parámetros para las pruebas aceleradas, teniendo como añadidura el establecimiento de tiempos de muestreo de 30, 60, 90 y 120 días para los medicamentos con fármacos nuevos y de 30, 60 y 90 días para medicamentos con fármacos conocidos. Esta prueba es necesaria de ser realizada a fin de obtener la aprobación de la FDA para su producción y comercialización.

Sin embargo, dicha prueba no responde a la necesidad de obtener un perfil de estabilidad con respecto a la temperatura de un principio activo previo al inicio de un proceso de formulación dada la competencia existente en la Industria Farmacéutica y a la necesidad de reducir tiempos y costos. A este respecto, la información obtenida es para el uso exclusivo del laboratorio que realiza tal formulación y por tanto, queda a discreción del mismo el método a desarrollar para

la obtención del perfil. La única restricción a este respecto, hecha por la FDA, es que tales estudios deberán demostrar la estabilidad del fármaco durante el tiempo que duren las evaluaciones clínicas del mismo, cuando se trate de un nuevo fármaco en etapa de investigación (IND) previo o durante sus etapas I y II de evaluación, aunque recomienda pruebas de estrés consistentes en someter al fármaco a temperaturas de 5°, 55° y 75° C con humedad relativa de 75% o mayor. Posteriormente las muestras son analizadas <<<http://www.fda.gov/cder/guidance/old028fn.pdf>, 1997, 8,9,38-40>>.

### **3.3.1.2. Estabilidad a la luz** <<[www.fda.gov/cder/guidance/1707dft.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/1707dft.pdf), 1998, 62-64,66>>

La luz puede generar la degradación del principio activo, la cual puede manifestarse en un cambio de color, precipitación, modificación del pH, etc.

Cuando una sustancia es fotosensible, ésta puede requerir de protección adicional, tal como que el envase sea polarizado u opaco o de excipientes que contrarresten la acción de degradación de la luz.

No existe un método probado para la aceleración de la exposición a la luz, sin embargo, se suelen utilizar pruebas en las cuales varias muestras son expuestas a luz intensa sostenida por periodos de varias semanas. Del total de las muestras, algunas son expuestas totalmente a la luz, mientras que otras son expuestas con niveles variados de protección a la luz, yendo desde envases con distintos grados de polarización, hasta aquellos que son guardados dentro de cajas hechas de distintos materiales.

Por su parte, la FDA establece una prueba preliminar para principios activos llamada de “Degradación Forzada” que busca evaluar la fotosensibilidad general de la sustancia a fin de elucidar las formas de degradación que ésta puede

mostrar ante la luz. En tales pruebas deben tomarse las medidas pertinentes que aseguren que los resultados sean producidos por el efecto de la luz:

- Debe emplearse una lámpara UV fluorescente con una distribución de espectro entre 320 y 400 nm y un máxima emisión de energía entre los 350 y 370 nm.
- La muestra debe estar contenida en envases que sean inertes al principio activo y que sean transparentes.
- La muestra puede encontrarse en soluciones o suspensiones o en su forma pura.
- Los tiempos e intensidad y condiciones de exposición deben estar planeados en base a la fotosensibilidad del principio activo.

Las condiciones particulares de cada evaluación de estabilidad se dejan a la discreción de los investigadores.

Después de la prueba, las muestras son analizadas en busca de posibles cambios que el principio activo haya tenido.

#### **3.3.1.3. Perfil de estabilidad al pH** <<Avis, 1993, 142>>

Consiste en la preparación de muestras clínicas en concentraciones y cantidades conocidas, de preferencia, cercanas a las que se piensa utilizar en el medicamento terminado. Las muestras deben de ser adicionadas con un amortiguador que asegure que el pH que debe estar en el intervalo de 2 a 12, será constante. Se satura el envase con nitrógeno u otro gas inerte para eliminar la presencia de oxígeno y posteriormente las muestras son selladas en ampollitas y puestas a calentamiento sostenido entre 55 y 95°C por un periodo de 2 semanas. El contenido de las muestras es analizado periódicamente para determinar la cantidad de principio activo que ha permanecido sin degradarse. Nuevamente,

puesto que se trata de una prueba realizada por el Laboratorio Farmacéutico con fines de obtener datos que sirvan al proceso de formulación, estos son realizados según las especificaciones que el mismo Laboratorio determine y por tanto, no están sujetas a regulación. Las excepciones a este respecto, son las mismas que las ya contempladas con respecto a la estabilidad al calor y a la luz.

Esta prueba no es conveniente de usar para el caso de principios activos que tengan una solubilidad muy baja y que puedan mantenerse suspendidos o precipitados en el solvente a la concentración o pH que se busca hacer la prueba.

#### **3.3.1.4. Estabilidad en presencia de oxígeno** <<Avis, 1993, 143>>

Para determinar la medida en la que un principio activo pueda ser afectado por la presencia de oxígeno se realizan pruebas en las cuales distintas muestras son sometidas a temperaturas de 75°C por un periodo de 4 semanas. Estas muestras son envasadas y los envases son separados en grupos. En uno de los grupos, los envases son saturados con aire común, en un segundo grupo son saturados con nitrógeno o algún gas inerte, y en ocasiones, un tercer grupo es saturado con gas oxígeno o una mezcla de oxígeno con un gas inerte en proporciones conocidas. Una vez terminada la prueba. Las distintas muestras son analizadas y los resultados de los distintos grupos son comparadas para determinar la existencia de degradación por presencia de oxígeno, y de ser así, la magnitud de la degradación. Estos estudio también son realizados bajo discreción del laboratorio. Las excepciones a este respecto, son las mismas que las ya contempladas con respecto a la estabilidad al calor y a la luz.

### **3.3.1.5. Resistencia a esterilización con autoclave.** <<Avis, 1993, 144>>

Esta prueba consiste simplemente en el sometimiento de varias muestras a esterilización por autoclave a la misma temperatura de 121°C que comúnmente se emplea para tal fin, pero por tiempos que van desde los 30 hasta los 90 minutos. Los principios activos que muestran alta sensibilidad en las pruebas de calor suelen mostrar un bajo rendimiento en esta prueba. Estos estudio también son realizados bajo discreción del laboratorio. Las excepciones a este respecto, son las mismas que las ya contempladas con respecto a la estabilidad al calor y a la luz.

### **3.3.1.6. Métodos generales de análisis** <<Brown, 1987, 27; Gennaro, 2000, 705-707>>

La cromatografía es un proceso de separación de sustancias basado en las diferencias en el grado con el que estas son absorbidas a través de un medio inerte a tales sustancias.

Aunque la cromatografía de capa fina ha sido un método ampliamente utilizado para este el análisis de muestras, es claro que otro método que ha ganado popularidad es la cromatografía líquida de alto desempeño o HPLC por sus siglas en inglés. Una de las ventajas de éste método es su capacidad para separar distintas alícuotas de cada fase y realizar pruebas adicionales con ellas. El método consiste a grandes rasgos en el bombeo del solvente elegido (según la muestra a analizar), el cual se encuentra en un reservorio por medio de bombas que pueden mantener constante ya sea el flujo o la presión hacia una columna conformada por una fase estacionaria que habrá de generar la diferencia de flujo de los componentes de la muestra según el grado de absorción de cada uno. Previo al paso por la columna, la muestra es ingresada en el cromatógrafo a través de un inyector. Por último, el flujo del solvente con los solutos contenidos (llamados en su conjunto, fase móvil) son analizados al final de la columna por un lector, el cual



puede variar según el tipo de sustancia a analizar (Figura 3-11). El tipo más común de lector es un espectrómetro ultravioleta. El resultado de la cromatografía es una serie de lecturas del nivel de absorbancia registrado con respecto al tiempo (Figura 3-12).



Figura 3-11. Esquema descriptivo de la secuencia de pasos en una cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Una ventaja adicional del uso de cromatografía como método de análisis es la detección de productos secundarios formados durante la producción del principio activo con el que se está trabajando inicialmente. Puesto que no es posible teorizar todos los productos secundarios que pueden generarse en una reacción, existe la posibilidad de formar moléculas estructuralmente y fisicoquímicamente similares, pero que difieren en la posición u orientación de uno o más de sus grupos funcionales. Los productos de degradación también pueden ser detectados por éste método. Las sustancias separadas pueden posteriormente ser estudiadas por otras pruebas como espectroscopia IR, Resonancia Magnética Nuclear o Espectrometría de masas. En ocasiones, éstas sustancias pueden llegar a convertirse en nuevos fármacos como es el caso de la oxifenbutazona (antiinflamatorio) y la norpramina (antidepresivo) <<Ahuja, 1992, 7,8>>.

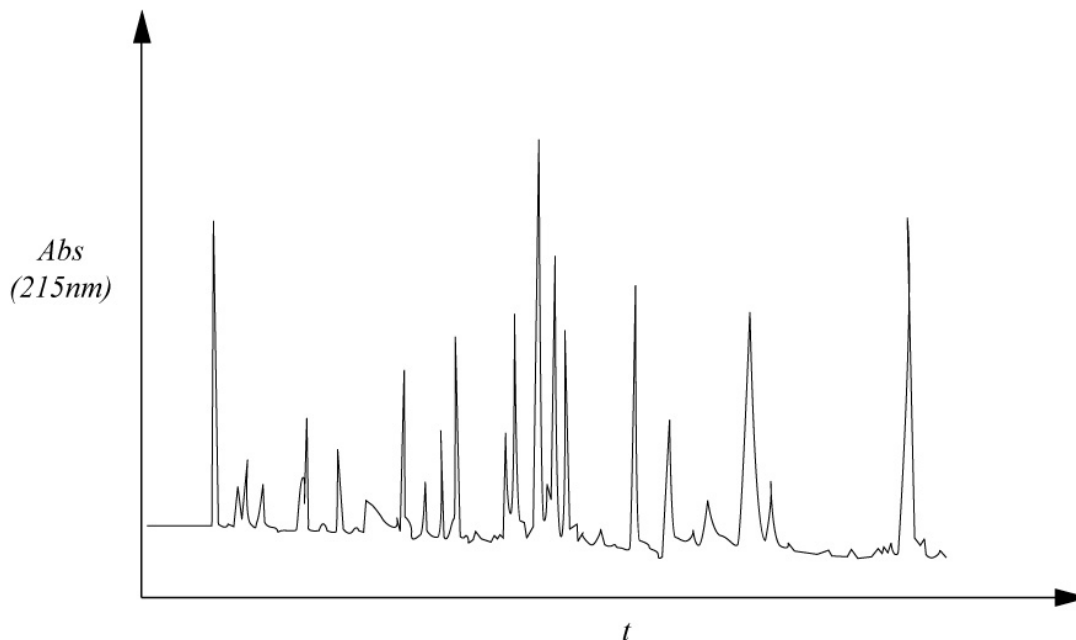


Figura 3-12. Ejemplificación de la gráfica resultante de los registros obtenidos en una cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

### 3.3.1.7. Predicción de la estabilidad <<Sarabia, 2001, 114-120>>

Las pruebas aceleradas de estabilidad proporcionan información que puede ser empleada para predecir la estabilidad del fármaco con respecto a la modificación de distintas variables tales como la temperatura, la presión, la presencia de oxígeno, exposición a la luz entre otras, todas en relación al tiempo.

Para poder predecir tal estabilidad, existe una serie de modelos matemáticos que ofrecen estimaciones de la velocidad con la que el fármaco habrá de degradarse. Todos toman a la temperatura como el factor que determina la velocidad de degradación.

- a) Método Empírico: Establece que por cada 10°C la velocidad de reacción se duplica. Puede ser empleado para establecer una estimación inicial, pero requiere de ser corroborada experimentalmente pues no todas las sustancias obedecen a este razonamiento.

- b) Método del coeficiente de temperatura ( $Q_{10}$ ): Es el cociente entre la velocidad de reacción a una temperatura y la velocidad de la misma a 10°C de temperatura menos y se basa en razonamiento de que el coeficiente obtenido es constante. Este método es de gran utilidad para estimar la velocidad de degradación de un fármaco en etapas iniciales previas a la formulación de un fármaco, pero no es del todo confiable o preciso y no constituye un método válido por la FDA para demostrar la estabilidad del mismo.
- c) Método de Arrhenius (o de Garret): Se considera el método más preciso para la estimación de la velocidad de degradación de un fármaco. La relación cuantitativa de entre la velocidad de reacción y la temperatura está dada por la ecuación:

$$k = Ae^{\frac{-E_a}{RT}} \quad (\text{Ec. 3-3})$$

donde:

k = Cte. de velocidad de reacción de cualquier orden

A = Cte. preexponencial o factor de frecuencia

R = Cte. de los gases

T = Temperatura absoluta en °K

Ea = Energía de activación de la reacción química

Para poder obtener datos confiables con éste método es muy importante establecer con certeza el orden reacción del que se trata y una correcta lectura y control de las temperaturas durante las pruebas experimentales. Por otra parte, este método también puede mostrar imprecisiones debidas a procesos químicos como reacciones en cadena, reacciones reversibles o que las reacciones de degradación pueden ser distintas en diferentes intervalos de temperatura.

### **3.3.2. Perfil de compatibilidad fármaco-excipiente** <<Avis, 1993, 144; Rácz, 1989, 13,14>>

Además del principio activo, un fármaco requiere de excipientes, una serie de aditivos que busquen mejorar las propiedades del fármaco en cuanto a la facilidad de su elaboración, a su solubilidad, su estabilidad, su velocidad de absorción, la disminución de la irritación en su administración, etc.

Todo excipiente por sí mismo, implica una nueva variable que puede afectar el desempeño final del medicamento. Los excipientes pueden mejorar una o más de las propiedades del medicamento, pero en detrimento de otras y pueden generar condiciones no deseadas como turbidez, precipitación de otros excipientes o del principio activo, o reaccionar entre sí, afectando la vida útil de un medicamento.

Para poder analizar la interacción de los excipientes en una formulación y su efecto sobre el principio activo de un modo rápido, es recomendable realizar varias pruebas simultáneas en las cuales se sometan las distintas fórmulas probables a todas las variables posibles a las que un medicamento puede verse sometido. Sin embargo, dado que realizar este tipo de pruebas, implicaría el manejo de una enorme cantidad de muestras y a que los costos serían demasiados altos, se han desarrollado métodos modelos estadísticos que reducen la cantidad de pruebas necesarias para advertir el perfil de desempeño de una fórmula determinada y de cada uno de los excipientes que la componen.

#### **3.3.2.1. Diseño Plackett-Burman** <<Avis, 1993, 144-149; Rácz, 1989, 17-24>>

Este método estadístico y de ensayo se compone de una fracción específica del diseño  $2^k$  factorial. La intención de éste diseño, es mostrar las tendencias en el desempeño de cada excipiente de la formulación de modo que sea posible determinar si se requieren de pruebas adicionales más específicas para algún

excipiente determinado o si se considera conveniente buscar un reemplazo del mismo.

Este método posee varias ventajas, pues permite ahorrar una enorme cantidad de tiempo y recursos permitiendo obtener bastante información con un número reducido de pruebas, las cuales están diseñadas para ser altamente representativas del perfil de comportamiento de los excipientes y de la formulación, además de generar información que puede ser tratada estadísticamente.

Este diseño permite no solo analizar a los excipientes, sino también otras variables como luz, calor, envases, humedad, etc., dentro del mismo protocolo y sin afectar la confiabilidad de los resultados obtenidos o dificultar la interpretación de los mismos.

Como ya se mencionó antes, el modelo consiste en la realización de pruebas en las cuales los valores de varias variables son modificados al mismo tiempo. Este modelo no permite ver el efecto de cada cambio de modo separado, pero si permite, como veremos adelante, analizar las distintas tendencias que el aumento o disminución de cada variable tiene en la formulación final. En la tabla 3-1 se puede ver el ejemplo de un protocolo de un diseño Plackett Burman. En este protocolo, se manejan un total de 11 variables. Las primeras 6 variables (X1 a X6) son variables experimentales y corresponden a 6 factores distintos que son modificados para ver su efecto en el fármaco. Estas variables pueden corresponder por ejemplo, a 6 distintos excipientes cuyas concentraciones son aumentadas o disminuidas. Cuando la concentración se aumenta, se representa con el signo “+” y cuando son disminuidas se representan con el signo “-“. Las variables también pueden corresponder a condiciones experimentales, tales como presencia o ausencia de aire, luz, humedad, calor, etc. Tales variaciones pueden ser hechas sobre una misma formulación o pueden alternarse con modificaciones de la formulación misma, según el investigador considere necesario.

Las segundas 5 variables (X7 a X11) corresponden a un control estadístico agregado para calcular el error experimental y no son producto de muestras reales. Finalmente, la columna de respuesta Y representa el valor numérico que corresponde a la variable de la que estamos interesados en ver su variación en base a las modificaciones hechas en las demás variables. En este caso, tal variable Y corresponde al porcentaje de principio activo que permaneció sin degradarse en cada una de las pruebas.

Como puede apreciarse, no se cubren todas las posibles combinaciones de modificaciones hechas a cada una de las variables.

Prueba												Respuesta	
	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	X11	Y	
1	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-		
2	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+		
3	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+		
4	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-		
5	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+		
6	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+		
7	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+		
8	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-		
9	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-		
10	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-		
11	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+		
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

Tabla 3-1. Esquematación de un modelo Plackett-Burman. Los signos + indican un aumento o presencia de la variable de la columna a la que corresponden. (Avis, 1993, Pp. 145)

### 3.3.2.1.1. Tratamiento Estadístico

Para entender el tratamiento estadístico, se recogen los resultados de cada una de las pruebas realizadas y se registran en la columna correspondiente (Respuesta Y), los cuales a su vez, son llevados a cada una de las celdas de la fila correspondiente para realizar el tratamiento estadístico. Los valores registrados serán tomados y sustituidos en cada una de las columnas para poder ser sumados en dos cuentas distintas: La suma de las “+” y la suma de las “-“. Para poder explicar esto de modo sencillo, sustituyamos la tabla anterior (Tabla 3-2).

Prueba												Respuesta
	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	X11	Y (%)
1	83(+)	83(+)	83(-)	83(+)	83(+)	83(+)	83(-)	83(-)	83(-)	83(+)	83(-)	83
2	87(+)	87(-)	87(+)	87(+)	87(+)	87(-)	87(-)	87(-)	87(+)	87(-)	87(+)	87
3	89(-)	89(+)	89(+)	89(+)	89(-)	89(-)	89(-)	89(+)	89(-)	89(+)	89(+)	89
4	84(+)	84(+)	84(+)	84(-)	84(-)	84(-)	84(+)	84(-)	84(+)	84(+)	84(-)	84
5	84(+)	84(+)	84(-)	84(-)	84(-)	84(+)	84(-)	84(+)	84(+)	84(-)	84(+)	84
6	91(+)	91(-)	91(-)	91(-)	91(+)	91(-)	91(+)	91(+)	91(-)	91(+)	91(+)	91
7	81(-)	81(-)	81(-)	81(+)	81(-)	81(+)	81(+)	81(-)	81(+)	81(+)	81(+)	81
8	74(-)	74(-)	74(+)	74(-)	74(+)	74(+)	74(-)	74(+)	74(+)	74(+)	74(-)	74
9	85(-)	85(+)	85(-)	85(+)	85(+)	85(-)	85(+)	85(+)	85(+)	85(-)	85(-)	85
10	65(+)	65(-)	65(+)	65(+)	65(-)	65(+)	65(+)	65(+)	65(-)	65(-)	65(-)	65
11	77(-)	77(+)	77(+)	77(-)	77(+)	77(+)	77(+)	77(-)	77(-)	77(-)	77(+)	77
12	88(-)	88(-)	88(-)	88(-)	88(-)	88(-)	88(-)	88(-)	88(-)	88(-)	88(-)	88

Tabla 3-2. Llenado de las celdas con los resultados de las pruebas realizadas. Nótese la igualdad en cada valor de una misma fila. Los valores en la columna “Respuesta Y” son trasladados a las demás celdas para poder desarrollar el cálculo estadístico.

Así, los valores con un signo positivo entre paréntesis serán sumados a la “suma de los +” y los que tienen un signo negativo a la “suma de los -“; ambas

sumas al final de la columna. Dado que por regla, cada variable (columna) debe contener la misma cantidad de tratamientos positivos y negativos, cualquier desigualdad será un indicio de una tendencia de la variable a modificar el valor de la respuesta Y, es decir, el porcentaje de principio activo sin degradar. Realizando las sumas tenemos en la tabla 3-3:

	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	X11
Suma de los +	494	502	476	490	497	464	483	488	495	502	509
Suma de los -	494	486	512	498	491	524	505	500	493	486	479

Tabla 3-3. Resultados de las sumatorias de los valores correspondientes.

Para calcular el efecto promedio de la variable en la respuesta Y, se utiliza la fórmula:

$$\text{Efecto Promedio} = \frac{(\text{Suma } +) - (\text{Suma } -)}{\# \text{ de Pruebas} / 2} \quad (\text{Ec. 3-4})$$

con lo cual tenemos:

	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	X11
Efecto Promedio	0.0	2.7	-6.0	-1.3	1.0	-10.0	-3.7	-2.0	0.3	2.7	5.0

Tabla 3-4. Efecto promedio de la variable en la respuesta Y.

Es evidente que de las 6 variables experimentales que comprende este protocolo en particular, los valores de X1, X2, X4 y X5 se pueden considerar poco cuantitativos, mientras que X3, podría llegar a considerarse en el límite o conferírsele ya cierta importancia, mientras que para X6, es claro que tal valor es realmente alto y puede ameritar que tal variable sea evaluada de manera particular. Como ya se mencionó, los valores entre X7 y X11 son para el control



del error experimental y se utilizan para obtener valores estadísticos teóricos: La “Desviación Estándar del Efecto de Variable” ( $S_{VE}$ ) y el “Efecto de Variable Mínimo Significativo” ( $E_{ms}$ ).

Para calcular la desviación Estándar se usa la fórmula:

$$S_{VE} = \frac{X_1^2 + X_{i+1}^2 \dots X_n^2}{\Sigma X} \quad (\text{Ec. 3-5})$$

con lo que se obtiene:

$$S_{VE^2} = \frac{(3.7)^2 + (-2.0)^2 + (0.33)^2 + (2.7)^2 + (5.0)^2}{5} \quad (\text{Ec. 3-6})$$

$$S_{VE} = \sqrt{10.02} = 3.16 \quad (\text{Ec. 3-7})$$

Teniendo el valor de  $S_{VE}$  podemos calcular  $E_{ms}$ . En este caso, se considera adecuado un valor con 5 puntos de libertad, por lo que es recomendable escoger un valor de t (que se obtiene de tablas) para un nivel de confianza de 90%. El valor correspondiente de t es de 2.02, con lo que usando la fórmula:

$$E_{ms} = S_{VE} \times t \quad (\text{Ec. 3-8})$$

tenemos:

$$E_{ms} = (3.16) (2.02) = 6.4$$

Con este valor podemos ahora afirmar que el resultado de X6 es muy alto como para pasar por alto y amerita de la atención del investigador, mientras que X3 está en el límite aceptable y por tanto puede considerarse poco cuantitativo.

### 3.3.2.2. Diseño factorial 2<sup>3</sup> <<Avis, 1993, 149,150>>

Esta prueba es utilizada en los casos en los que se busca hacer pruebas para tres distintas variables, con dos valores distintos para cada variable. El total de pruebas es de ocho. Para ejemplificar como se estructura la prueba tenemos un ejemplo en la tabla 3-4:

	Variable 3 <sup>a</sup>		Variable 3 <sup>b</sup>	
	Variable 2 <sup>a</sup>	Variable 2 <sup>b</sup>	Variable 2 <sup>a</sup>	Variable 2 <sup>b</sup>
Variable 1 <sup>a</sup>	X	X	X	X
Variable 1 <sup>b</sup>	X	X	X	X

Tabla 3-5. Diseño factorial 2 x 3. (Avis, 1993, Pp. 150)

### 3.3.3. Principales reacciones de degradación <<Avis, 1993, 150-153; Rącz, 1989, 33,34>>

Los principios activos, dependiendo de los grupos funcionales que su estructura química contenga, tienden a diferentes tipos de reacciones de degradación. Es por tanto, muy importante conocer las posibles reacciones y los factores que las favorecen a fin de encontrar medios para evitar que ocurran, o al menos disminuir la velocidad y proporción con las que suceden.

#### 3.3.3.1. Hidrólisis

La hidrólisis es una de las reacciones más comunes en medicamentos, en parte por la gran cantidad de estructuras que son susceptibles a ella:

- Esteres

- Azúcares
- Amidas
- Lactonas
- Nitrilos
- Sales de ácidos débiles
- Sales de bases débiles
- Tioésteres
- Tioaldehídos
- Polímeros

La Hidrólisis consiste en la reacción de una sustancia que al encontrarse disuelta en agua se haya en su forma ionizada, reaccionando de tal modo con el agua misma para formar iones  $H^+$  o  $OH^-$ . A la hidrólisis se le denomina solvólisis cuando la reacción se da entre un compuesto orgánico y el disolvente es agua (Figura 3-13). Para contrarrestar el riesgo potencial de este tipo de reacciones se debe buscar la estabilización del principio activo por medio de la determinación de los niveles adecuados de pH, fuerza iónica, la correcta selección de amortiguadores de pH que no tengan una acción catalizadora y la búsqueda de la formación de complejos.

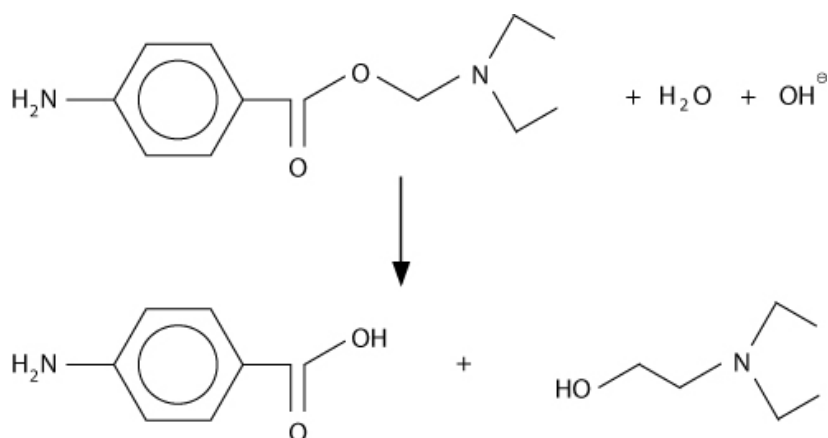


Figura 3-13. Reacción de hidrólisis del hidrocloreto de procaína (anestésico local).  
(Avis, 1993, Pp. 150)

### 3.3.3.2. Descarboxilación

Esta reacción consiste en la pérdida de un grupo de ácido carboxílico para la formación de CO<sub>2</sub>. Tal reacción suele propiciarse por la existencia de algún grupo funcional en la misma molécula que atraiga a los electrones del enlace R - COOH facilitando su ruptura. El principal agente catalizador de esta reacción es la aplicación de calor, aunque cabe mencionar, que aunque hay moléculas muy resistentes a este tipo de reacción, soportando temperaturas cercanas al punto de fusión, otras pueden reaccionar a temperaturas mucho más bajas (Figura 3-14).

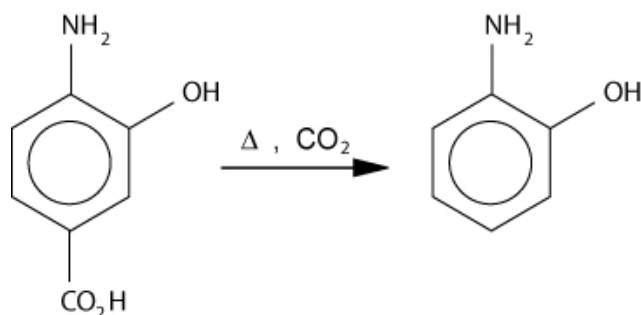


Figura 3-14. Reacción de Descarboxilación del ácido *p*-aminosalicílico (antibiótico). (Avis, 1993, Pp. 152)

### 3.3.3.3. Oxidación

La oxidación es otra reacción igualmente común en los medicamentos. Existen en términos generales, dos formas de oxidación, la electroquímica y la orgánica.

Según la electroquímica, la oxidación es la pérdida de electrones. Con esta definición, incluso soluciones de electrolitos pueden sufrir de oxidación (Figura 3-15).

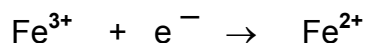


Figura 3-15. Reacción de oxidación del Fe<sup>3+</sup> a Fe<sup>2+</sup>.

La oxidación orgánica es la adición de un átomo de oxígeno a la estructura de la molécula, alterando sus propiedades (Figura 3-16). La reacción puede ocurrir tanto en medio acuoso como en no acuoso y la mayoría de los grupos funcionales y estructuras más comunes como alcoholes, fenoles, aldehídos, aminas, sulfuros, dobles enlaces, ácidos grasos y azúcares son susceptibles a ella.

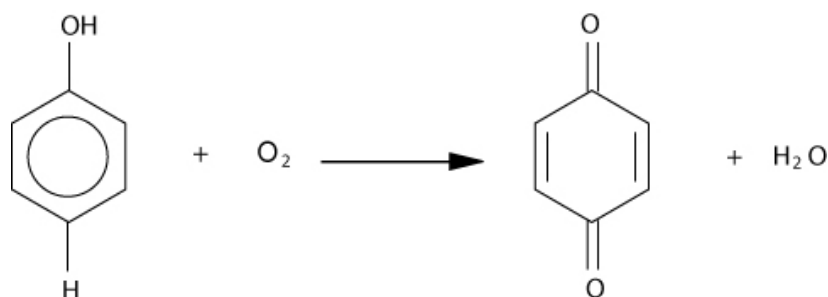


Figura 3-16. Reacción de oxidación orgánica del fenol (desinfectante). (Avis, 1993, Pp. 151)

#### 3.3.3.4. Racemización

El término “racemización” se refiere a la reacción efectuada en el carbono de una molécula ópticamente activa que da lugar a la formación de productos racémicos, es decir, ópticamente inactivos, o que aunque son activos, al estar juntos neutralizan su actividad óptica entre sí (Figura 3-17). Dado que una actividad óptica determinada puede ser una propiedad de la molécula de principio activo que tiene efecto terapéutico, la modificación de tal actividad óptica puede conllevar la pérdida del efecto terapéutico mismo.

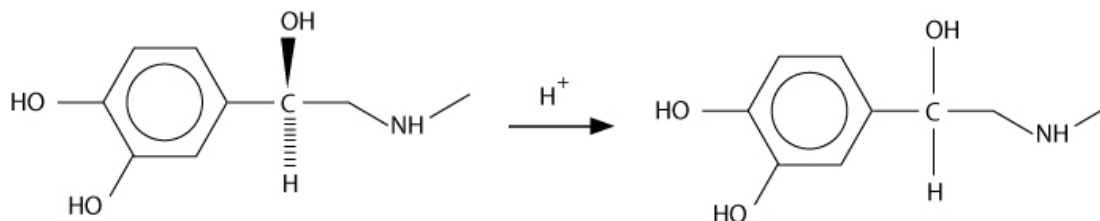
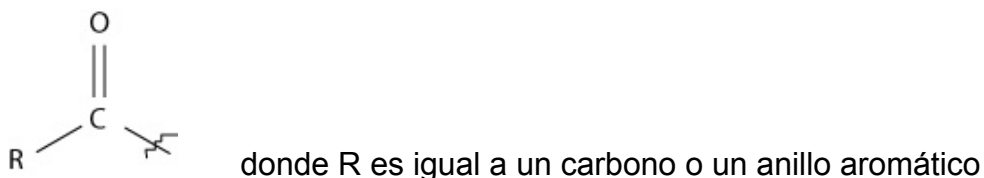


Figura 3-17. Reacción de racemización de epinefrina (hormona también conocida como adrenalina) la cual cambia de una forma levógira a una mezcla racémica. (Avis, 1993, Pp. 152)

### 3.3.3.5. Acilación

La acilación es la reacción en la que un grupo acilo es introducido en una molécula (Figura 3-18). Un grupo acilo tiene la estructura general:



La acilación de aminas primarias por acción de ácidos carboxílicos puede ocurrir cuando ambos son sometidos a altas temperaturas en pruebas de estabilidad, haciendo uso del ácido carboxílico como amortiguador de pH, por lo una pérdida de principio activo puede ser resultado de la reacción con el amortiguador más que por causa del calor.

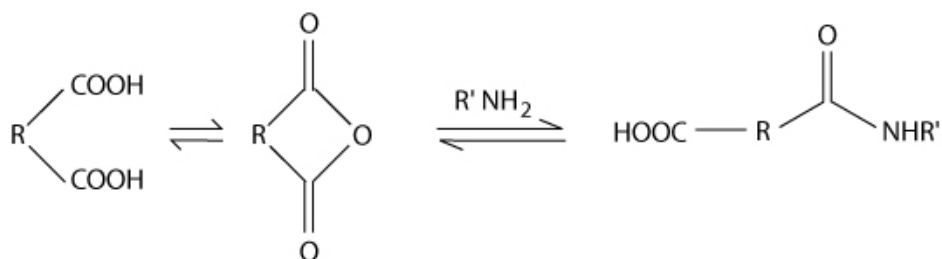


Figura 3-18. Reacción de acilación del ácido tartárico. (Avis, 1993, Pp. 152)

## 3.4. Estudios de preformulación para péptidos y proteínas

### 3.4.1. Estabilidad física <<Avis, 1993, 154,155>>

Las proteínas son estructuras complejas, conformadas de una cadena de aminoácidos que en varias ocasiones se encuentra doblada o enrollada sobre sí misma, creando una estructura tridimensional. En la superficie de esta estructura suelen encontrarse grupos funcionales con carga y que son los que suelen dar las propiedades químicas a la molécula. La ruptura de ésta cadena de aminoácidos se

llama desnaturalización, que puede darse por el sometimiento de la proteína a cambios de pH (como ocurre en el estómago durante la digestión), temperatura, agitación, uso de solventes y agentes como la urea.

Suelen precipitar como resultado de la agregación de varias moléculas, así como por la acción de sales tales como NaCl y por su absorción en superficies. También pueden ser absorbidas por las superficies de los envases en los que son contenidas.

#### **3.4.2. Cambios de solubilidad** <<Avis, 1993, 155>>

La solubilidad de una proteína en agua está determinada por su capacidad para unirse a ella. Los grupos carboxílicos que se encuentran en su superficie se encuentran cargados de un modo que varía dependiendo del pH y el punto isoeléctrico o pI. El punto Isoeléctrico es el pH en el que la carga promedio de una molécula en solución es nula, es decir, que aparentemente la carga de la molécula a desaparecido (aunque de hecho no es así).

Si el pH del medio es muy bajo, los grupos carboxilo de la superficie se encontrarán en su forma ácida (protonada) y estará en equilibrio con el medio ácido pues sus cargas estarán equilibradas y la polaridad será baja, así que la proteína será más soluble y adoptará una forma helicoidal, la cual tiene una alta superficie de contacto con el medio. Conforme el pH aumenta, los carboxilos se presentarán con una carga negativa y por lo tanto polar. Las cargas de los carboxilos comenzarán a repelerse entre si, por lo que la proteína tenderá a enrollarse.

### **3.4.3. Estabilidad química** <<Avis, 1993, 155,156>>

Las proteínas están sujetas a sufrir cambios en su estructura al igual que otros principios activos. Las reacciones que afectan a las proteínas incluyen hidrólisis, beta eliminación, racemización y desamidación. Estos mecanismos ya fueron tratados anteriormente.

### **3.4.4. Métodos analíticos**

Como ya se ha mencionado antes, la cromatografía líquida HPLC y los métodos de espectrometría y espectroscopia UV y visible son muy útiles en la evaluación de la estabilidad de un principio activo. En el caso de las proteínas, existen otras opciones para analizar su composición y estabilidad.

#### **3.4.4.1. Fluorescencia** <<Avis, 1993, 157>>

Es un método muy útil para analizar la conformación y composición de las proteínas, ya que el método permite identificar la presencia de triptofano y tirosina, además de otras moléculas que contengan anillos de fenilo.

#### **3.4.4.2. Electroforesis** <<Bontempo, 1997, 154-157>>

Es la migración de partículas cargadas en un medio líquido al ser aplicado un campo eléctrico sobre el mismo. La carga, tamaño y fuerza iónica determina la velocidad a la cual las moléculas se desplazan. La electroforesis permite de este modo separar y analizar de un modo muy eficiente el contenido de una solución de proteínas. Existen diferentes tipos de electroforesis:



- a) De gel de poliacrilamida: Se emplea para la determinación de pesos moleculares por referencia con una serie de sustancias estándares. Se basa en el uso de dodecil sulfato de sodio como agente detergente, el cual enmascara la diferencia de cargas entre proteínas con lo que el desplazamiento de estas en el medio esta dado por el tamaño de la partícula (Figura 3-19).

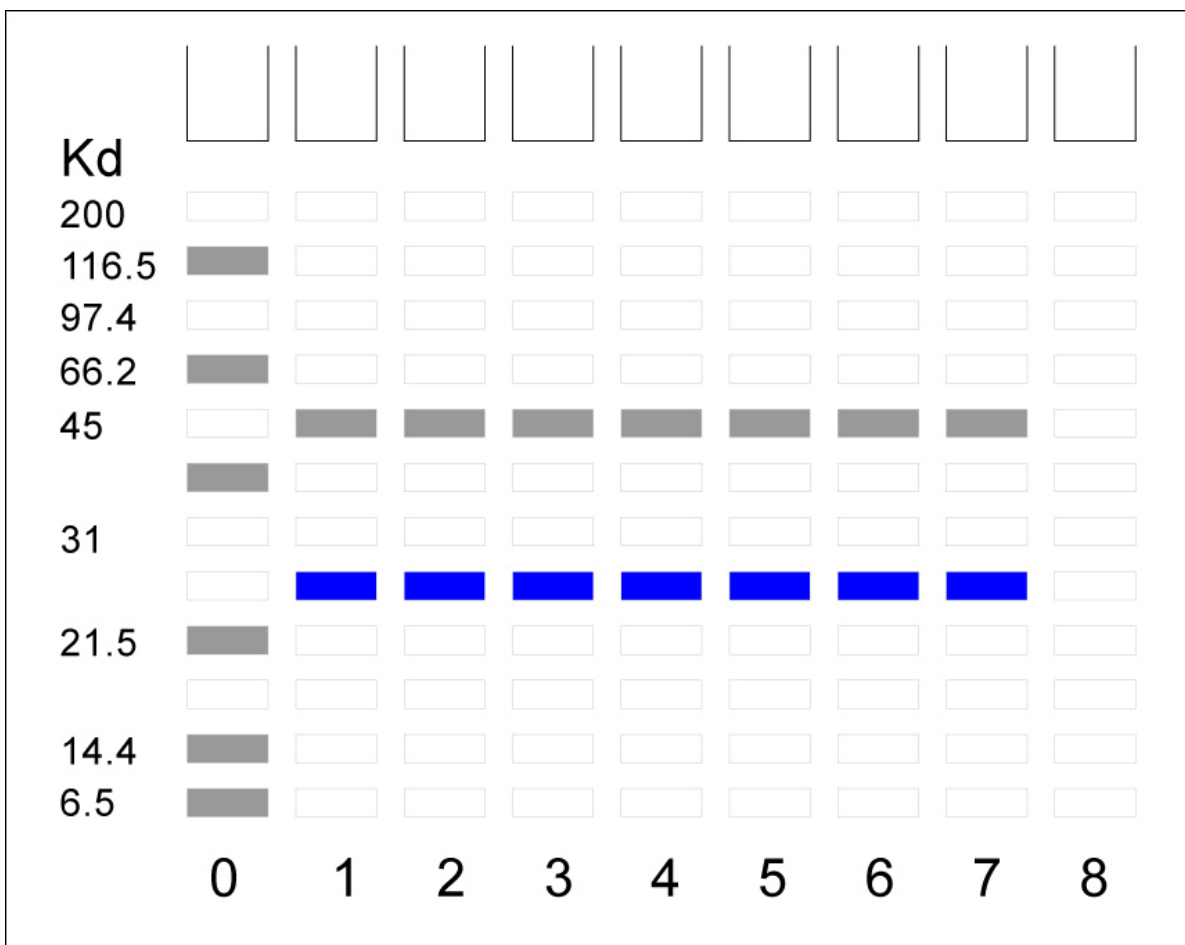


Figura 3-19. Ejemplificación de una electroforesis de gel de poliacrilamida. La columna 0 corresponde a estándares marcadores de peso molecular, mientras que las columnas 2 a la 7, corresponden a la muestra utilizada. Los números expresados a la izquierda representan el peso molecular de cada una de las filas.

- b) Enfocado Isoeléctrico. (Isoelectric Focusing): Es ampliamente empleado en la determinación de heterogeneidad en la industria farmacéutica.

- c) Western blots: Constituye una extensión de la electroforesis de gel de poliacrilamida, en la cual, las proteínas analizadas son transferidas a una membrana de nitrocelulosa. Normalmente se emplea para la detección de anticuerpos.

#### **3.4.4.3. Calorimetría** <<Brown, 1987, 122>>

Ya se ha mencionado anteriormente el fundamento de la calorimetría de rastreo diferencial. Este método es útil para la determinación de cambios tales como el nivel de desnaturalización de una proteína o variaciones en su estructura. Otro tipo de calorimetría puede ser realizado mediante el método de bomba calorimétrica (Figura 3-20), el cual mide la combustión de una muestra.

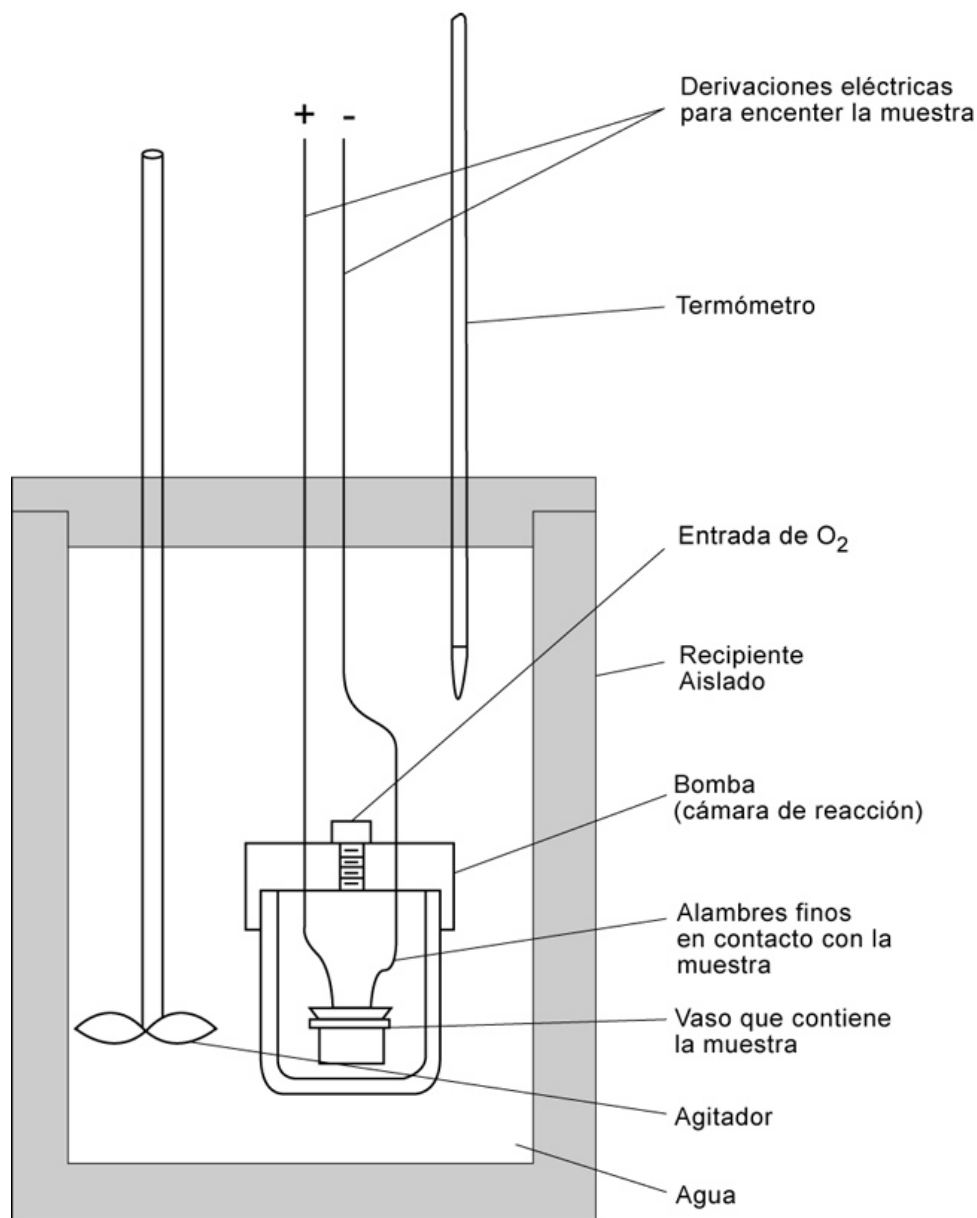


Figura 3-20. Esquema descriptivo de una bomba calorimétrica. (Brown, 1987. Pp. 122)

### 3.5. Consideraciones de preformulación sobre los sistemas de envasado y empaquetado disponibles

Tanto para la realización de las pruebas, como para el posterior desarrollo del medicamento, es importante el uso del material y tipo de envase adecuado para contener al principio activo y al fármaco durante la realización de las pruebas

antes mencionadas. La selección de tal envase suele ser un proceso lento y demandante, pero es fundamental para asegurar que las pruebas no habrán de verse afectadas por posibles interacciones entre las distintas sustancias y el material del que el envase está hecho.

Contra lo que puede llegar a creerse y como puede apreciarse en el capítulo seis de esta tesis, los envases utilizados para el contenido de fármacos parenterales no son del todo inertes, y dependiendo de las propiedades del mismo, tanto en su diseño como en los materiales de los cuales está hecho, es susceptible a sufrir igualmente de degradación, así como de desgaste de su superficie al ser sometido a distintas sustancias y condiciones de manejo y almacenaje.

## Referencias

1. Guideline for Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics (1997). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). December. **2004**.  
<http://www.fda.gov/cder/guidance/old028fn.pdf>
2. Guidance For Industry. Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (Draft) (1998). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). December. **2004**.  
[www.fda.gov/cder/guidance/1707dft.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/1707dft.pdf)
3. Ahuja, S. (1992). "Chromatography of Pharmaceuticals". Washington, USA. American Chemical Society.
4. Ahuja, S. y Scypinsky, S. (2001). "Handbook of Modern Pharmaceutical Analysis". California, USA. Academic Press.
5. Allen, L. V., Popovich, N. G. y Ansel, H. C. (2005). "Ansel's Pharmaceutical Dosage forms and Drug Delivery Systems". Pennsylvania.
6. Avis, K. E., Lachman, L. y Lieberman, H. A. (1993). "Parenteral Drugs". Volume I. 2nd Edition. NY, USA. Marcel Dekker Inc.
7. Bontempo, J. A. y al, Et (1997). "Development of Biopharmaceutical Dosage Forms". Ney York, USA. Marcel Dekker Inc.
8. Brown, T. L. y LeMay, H. E. (1987). "Química: La ciencia Central". México D. F. Prentice-Hall Inc.
9. Carstensen, J. T. (1995). "Drug Stability". 2nd Edition. New York, USA. Marcel Dekker Inc.
10. Colthup, N. B., Daly, L. H. y Wiberly, S. E. (1990). "Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy". 3rd Edition. California, USA. Academic Press.
11. Ford, J. L. y Timmins, P. (1989). "Thermal Pharmaceutical Analysis". England. Ellis Horwood Limited.
12. Gennaro, A. R. (2000). "Remington Farmacia". 1. 20a. Buenos Aires, Argentina. Editorial Médica Panamericana.
13. Maron, S. H. y Prutton, C. F. (2003). "Fundamentos de Fisicoquímica". México D. F. Grupo Noriega Editores.
14. McMurry, J. (1994). "Química Orgánica". 3ra Edición. México D. F. Grupo Editorial Iberoamericana.
15. Ohannesian, L. y Streeter, A. J. (2002). "Handbook of Pharmaceutical Analysis". New York, USA. Marcel Dekker Inc.
16. Pradeau, D. (1998). "Análisis químicos Farmacéuticos de Medicamentos". México D. F. Limusa.
17. Rácz, I. (1989). "Drug Formulation". Hungary. John Wiley and Sons.
18. Sarabia, M. M. (2001). Desarrollo de un Programa en Ambiente Multimedia para Estabilidad de Fármacos y Medicamentos. Tecnología Farmacéutica. 2001, UNAM. FES-Cuautitlán.

Capítulo  
IV

# Formulación de Parenterales Inyectables de Bajo Volumen

#### **4.1. Introducción**

Los parenterales inyectables de pequeño volumen conforman un amplio porcentaje de los parenterales totales producidos en la actualidad en la Industria Farmacéutica. Cualquiera que sea la forma específica del medicamento (solución, suspensión, emulsión, etc.), sus características deben apegarse a las especificadas por las distintas definiciones de inyectables establecidas por la Secretaría de Salud en México y por la FDA y la USP en los Estados Unidos.

Las diferencias entre los inyectables de gran y pequeño volumen radican principalmente en las aplicaciones para las que están mayormente orientados, siendo que mientras que los de gran volumen son empleados principalmente para terapias sostenidas y donde se requiere administrar constantemente el fármaco al paciente en una misma inyección, los de pequeño volumen están diseñados para la administración de pequeñas dosis en inyecciones separadas. Este hecho, aparentemente simple, marca una gran diferencia en la forma en la que cada tipo de inyectable es concebido y diseñado.

#### **4.2. Principios de formulación**

Para la realización del proceso de formulación de un inyectable es necesario contar con un extenso conocimiento de las Ciencias Básicas (química, física, físico-química) y de las áreas de las Ciencias y Tecnologías Farmacéuticas (biofarmacia, análisis químico cuantitativo y cualitativo, farmacología, bioquímica, etc.). Así mismo, debe contarse con información previa acerca del principio o principios activos que habrán de ser incluidos en la formulación, los excipientes que se crean compatibles o sean considerados como viables para su uso en una misma formulación y los posibles envases que puedan ser utilizados para contención.

La información referente al principio activo y excipientes debe incluir desde sus propiedades particulares hasta los resultados de todas las pruebas previas a las cuales hayan sido sometidos, tanto individualmente como en conjunto. Por su parte, acerca de los envases, debe de contarse con toda la información por parte de los fabricantes, con respecto a su composición y sus perfiles de desempeño con respecto a diferentes valores de pH, a su estabilidad química y estructural y a su permeabilidad. En ocasiones, cuando ésta información no esté disponible por aspectos de secreto industrial, deberán realizarse pruebas a los distintos envases para determinar tales perfiles.

#### **4.2.1. Vía de administración** <<Avis, 1993, 174>>

La vía de administración es probablemente el primer paso a considerar en la mayoría de los casos. La concentración del principio activo, sus propiedades fisicoquímicas y el volumen de fármaco a ser administrado son aspectos que son delimitados por el lugar y la forma en la que se dará la administración. Por ejemplo, es sabido mientras que para la vía intravenosa, es posible administrar grandes volúmenes de medicamento, para las vías extravasculares, el volumen suele no ser mayor a unos cuantos mililitros (10 ml para vía Intratecal, 3 ml para intramuscular, 2 ml para subcutánea y 0.2 ml para intradérmica). Por otra parte, la necesidad de un proceso de absorción del principio activo influirá en la búsqueda del solvente, la concentración y pH adecuado.

#### **4.2.2. Vehículo** <<Vila Jato, 2001, 50-55,154-159>>

Como se verá más adelante, existen muchas razones para considerar al agua como el vehículo a seleccionar en la mayoría de los casos. Su compatibilidad con los fluidos existentes en los tejidos, la baja irritación que produce, su buena



reología, su elevada constante dieléctrica y su carácter anfótero la convierten en la primera opción a probar en el proceso de formulación. Por otro lado, el agua puede causar la degradación del principio activo, además de ser no un buen solvente para sustancias no polares. En ocasiones el agua requerirá del uso de cosolventes y en otros deberá ser sustituido por solventes semipolares o no polares <<Avis, 1993, 175; Banker, 2002, 392>>.

Las suspensiones por su parte, no requieren que el principio activo se encuentre disuelto en el vehículo, pero si se requiere que puedan controlarse los tamaños de partículas y la posible formación de sedimentos y la floculación de las partículas suspendidas <<Banker, 2002, 225>>. Esto tiene una gran importancia en el caso de los inyectables partiendo del hecho de que estos deben pasar con fluidez a través de una aguja con un grosor determinado, que limitará el tamaño de partícula permisible <<Turco, 1979, 33,34>>.

Finalmente, las emulsiones requieren que el principio activo pueda mantenerse en solución o suspensión en alguna de las dos fases que componen al vehículo (normalmente es la fase discontinua). En este caso, deben tenerse especialmente en consideración dos aspectos: el tamaño de las gotas de la fase discontinua (el cual debe ser menor a una micra) y la solubilidad de la misma para con el principio activo <<Banker, 2002, 394>>.

#### **4.2.2.1. Tipos de vehículo**

##### **4.2.2.1.1. Acuoso**

El agua empleada para parenterales es denominada “Agua para Inyectables” y debe cumplir con una serie de normas y estándares para poder ser empleada. Las distintas farmacopeas establecen las características y estándares

con los que el agua para inyectables debe cumplir para poder ser empleada (los cuales pueden variar significativamente entre sí), así como los cuidados que deben tenerse para preservarla. Este tema es tratado con mayor detalle en el capítulo VII pero puede mencionarse a grandes rasgos que el agua debe ser libre de sales y metales pesados, su pH debe ser neutro o muy levemente ácido o básico, no debe contener microorganismos, pirógenos o toxoides. Debe ser transparente y no mostrar precipitados o turbidez <<Banker, 2002, 392>>.

Existen variedades del agua para inyectables como el agua para inyectables estéril y la bacteriostática, de las que se trata con mayor detalle en el capítulo VII.

#### **4.2.2.1.2. Miscible** <<Avis, 1993, 192; Banker, 2002, 392,393; Gennaro, 2000, 911>>

Como ya se ha mencionado, cuando no es posible utilizar al agua únicamente, es recomendable hacer uso de cosolventes que permitan mantenerla como el vehículo principal a la vez que disminuyen la constante dieléctrica del medio en el que habrá de solubilizarse al principio activo. Para esto suelen emplearse solventes semipolares miscibles en agua tales como butanol o acetona. Tales solventes suelen formar micelas entre el agua y el principio activo, de modo que pueden permanecer solubles (Figura 4-1). Es recomendable que tales solventes sean utilizados en la concentración mínima posible puesto que suelen ser irritantes.

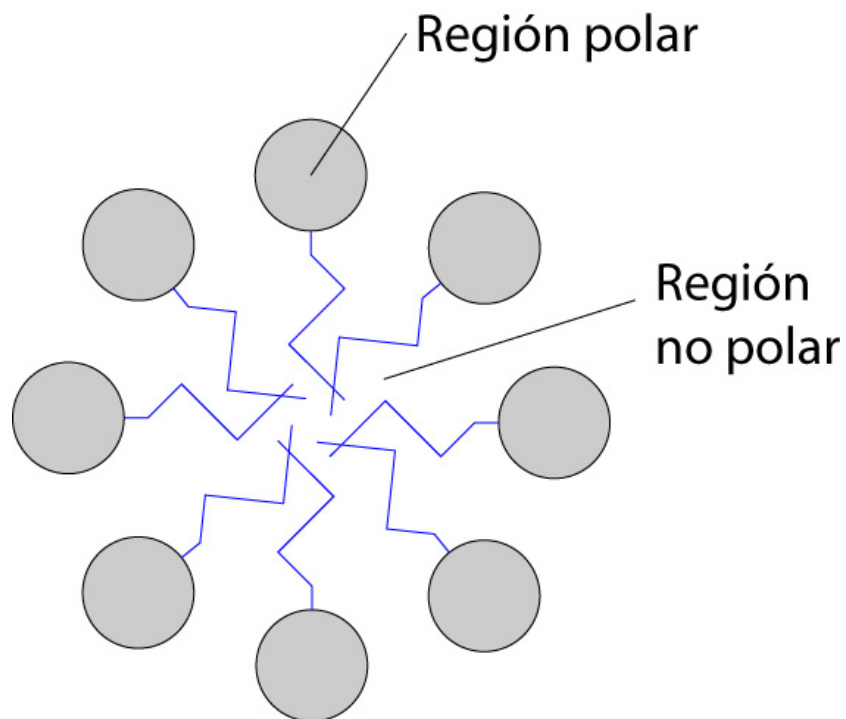


Figura 4-1. Estructura de una micela. Las moléculas se agrupan y orientan de modo que puedan encontrarse difundidas en un medio polar.

**4.2.2.1.3. No acuoso** <<Avis, 1993, 192; Banker, 2002, 392,393; Gennaro, 2000, 911,912>>

Los solventes no acuosos utilizados para parenterales suelen ser sustancias oleosas tales como aceites de semilla de algodón, cacahuate, maíz u olivo. Suelen ser emplearse para su uso en principios activos que no pueden ser solubilizados en agua, tal como es el caso de los esteroides. Entre las mayores desventajas de tales vehículos está su capacidad para generar respuestas alérgicas en algunos pacientes, por lo que es necesario indicar en las etiquetas de los distintos inyectables el tipo de aceite que es utilizado como vehículo. Por otra parte, estos aceites son muy resistentes a la degradación por oxidación gracias al contenido de agentes antioxidantes naturales, pero son lábiles al contacto con la luz. La inyección de aceites suele ser dolorosa, por lo que se busca que este tipo de vehículos sean utilizados lo menor posible.

#### 4.2.2.2. Solubilidad y solubilización

El término de solubilidad se refiere a la cantidad máxima de una sustancia que a una temperatura determinada es solubilizada en un solvente específico y se mantiene en solución sin recristalizar o precipitar <<Gennaro, 2000, 243>>. Esta es una propiedad muy importante en los principios activos, pues aquellos que habrán de ser formulados en solución deben encontrarse en concentraciones por debajo de su punto de saturación de modo que se asegure que la solución se mantendrá estable. Por ello es necesario conocer la solubilidad del principio activo y de los excipientes en el líquido que habrá de ser utilizado como vehículo.

Cuando un principio activo no es lo suficientemente soluble en agua como para obtener la concentración necesaria, existen una serie de cambios que pueden realizarse tanto en el principio activo como en el medio de disolución para mejorar la solubilidad. La modificación del pH, la adición de cosolventes, la formación de complejos y sales y el uso de Tensoactivos son algunas de las opciones <<Avis, 1993, 175>>.

##### 4.2.2.2.1. Formas de Expresar la solubilidad <<Gennaro, 2000, 243,244>>

La solubilidad puede expresarse en términos de porcentaje o de concentración. Cuando se habla en términos de porcentaje se establece una relación de masa/volumen y utiliza la expresión “gramos por cada 100 mililitros”, de modo que una solución al 10% corresponderá a una solución de 10 g de soluto en 100 ml de solvente. Para expresar la solubilidad en términos de concentración, se utiliza el concepto de molaridad, la cual se define como la cantidad de milimoles existentes en cada mililitro de solución, aunque también puede expresarse como moles sobre litro (Tabla 4-1). El término “mol” significa “molécula gramo” o “átomo gramo” y se refiere al número de gramos que pesa una cantidad de moléculas o

átomos equivalentes al número de Avogadro ( $6.0221367 \times 10^{23}$  unidades). De este modo, un mol de agua, cuyo peso molecular es de 18, pesará 18 gramos.

La USP por su parte, establece una relación inversa, refiriéndose a la solubilidad como la cantidad de mililitros de un solvente necesarios para disolver un gramo de sustancia <<USP 28, 2004, 2875>>.

<b>Término</b>	<b>Cantidad Relativa (partes) de solvente requeridas para disolver una parte de soluto</b>
Muy soluble	<1
Altamente soluble	1-10
Soluble	10-30
Moderadamente soluble	30-100
Levemente soluble	100-1000
Muy poco soluble	1,000-10,000
Practicamente insoluble	>10,000

Tabla 4-1. Expresiones de solubilidad. (USP 28, 2004, Pp. 2875)

#### 4.2.2.2.2. **Medición de solubilidad** <<Avis, 1993, 177; Gennaro, 2000, 248,249>>

Existen varios métodos para medir la solubilidad, algunos pueden ser utilizados para determinar la solubilidad de una mezcla de sustancias en un solo solvente o en una mezcla de solventes. Para determinar la solubilidad de una sustancia pura y única en un solo solvente, se hace uso de la técnica de solubilidad de fase. En esta técnica son agregadas cantidades crecientes de la sustancia evaluada en un volumen de solvente a una temperatura sostenida de  $30 \pm 0.1^\circ\text{C}$  y agitación constante. A la vez que la sustancia es agregada, se toman muestras del líquido sobrenadante para determinar la concentración del soluto. Esto se sigue realizando hasta llegar a una concentración constante. Cabe hacer notar, que la relación entre la concentración y el porcentaje de soluto existente en

el solvente, es una relación lineal, de modo que cualquier irregularidad en tal relación es un indicativo de la presencia de alguna impureza en la solución.

#### **4.2.2.2.3. Oposición a la solubilidad** <<Avis, 1993, 178>>

Para que la solubilidad sea posible, el solvente debe ser capaz de vencer las fuerzas existentes entre las moléculas que componen los agregados de la sustancia a ser disuelta a la vez que establece fuerzas con tales moléculas de manera que estas se mantengan en la solución. Para que una solución sea posible, debe de existir una afinidad entre la sustancia y el solvente. Los factores principales que influyen en la solubilidad de una sustancia son la polaridad, el pH, su estructura química, la temperatura y la presencia de agentes solubilizantes.

#### **4.2.2.2.4. Efecto de la polaridad** <<Wingrove, 1984, 56-60>>

Es la tendencia en una molécula a que la carga generada por los electrones en uno o más de los enlaces que la conforman se encuentre orientada hacia alguno de los átomos que forman el enlace. También es llamada como momento dipolar y está relacionada con la constante dieléctrica de la sustancia. Los principios activos con una constante dieléctrica elevada son altamente polares, y por tanto, son altamente solubles en solventes igualmente polares. Los electrolitos por ejemplo, suelen ser altamente polares y por lo tanto, son altamente solubles de agua, que es igualmente un solvente altamente polar. Por otro lado, muchos compuestos orgánicos son parcial o totalmente insolubles en agua por poseer constantes dieléctricas mucho menores y son más solubles en solventes semipolares como butanol o acetona. Finalmente existen sustancias con constantes dieléctricas cercanas al cero, que requieren de solventes no polares tales como cloroformo o benceno (Figura 4-2).

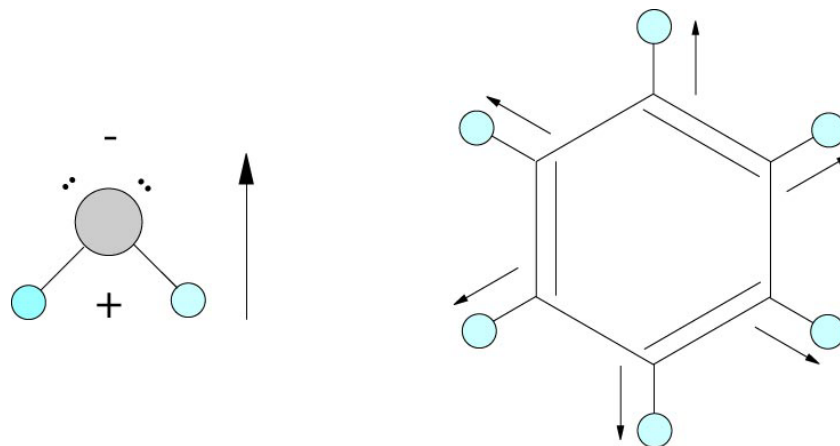


Figura 4-2. Esquematización de la polaridad en moléculas polares y no polares. A la izquierda, el agua muestra una polaridad producida por la orientación de sus átomos de hidrógeno y la carga de electrones del oxígeno en extremos opuestos. A la derecha, el benceno, no polar, muestra un equilibrio de cargas producido por la simetría de su estructura y su resonancia.

Como ya se ha mencionado, en la gran mayoría de los casos es recomendable hacer uso del agua como el solvente en un inyectable dada la baja irritabilidad que genera en los tejidos y a su afinidad con los fluidos de los mismos. Hacer uso de un solvente no polar puede ser altamente tóxico e irritante y el uso de un aceite disminuye enormemente la velocidad de absorción. En tales casos, lo mejor es hacer uso de cosolventes que permitan mantener al agua como el vehículo principal a la vez que disminuyen la constante dieléctrica del medio en el que habrá de solubilizarse al principio activo.

Aunque teóricamente las sustancias no polares solo son solubles en solventes no polares, en la realidad esto no ocurre siempre. La polaridad de una sustancia puede verse afectada por distintas fuerzas que el solvente puede ejercer sobre los distintos átomos que la conforman, modificando la orientación de los electrones en el enlace. En el caso del agua los puentes de hidrógeno generan una fuerte interacción dipolo-dipolo en la que la carga positiva del hidrógeno crea un puente con los átomos con carga negativa, como lo es el oxígeno. El resultado es un cambio en la polaridad, tanto al interior de la molécula, como entre las moléculas que conforman el agregado de la sustancia, con lo que se logra su solubilidad. Otros grupos funcionales que también pueden formar puentes son los carboxilos,

los hidroxilos, las aminas y las amidas y en menor medida, los enlaces S – H y C – H. Los ácidos también forman puentes de hidrógeno muy fuertes como veremos mas adelante.

#### 4.2.2.4.1. Fuerzas intermoleculares <<Maron, 2003, 736,737>>

Las fuerzas intermoleculares tienen un efecto sobre las cargas eléctricas teóricas de las moléculas de solventes y solutos que modifican la afinidad de éstas para ser solubilizar o ser solubilizadas. En términos generales, tales fuerzas pueden clasificarse en cuatro tipos:

- a) Orientación: Es producto de las atracciones y orientaciones que las moléculas con dipolos permanentes ejercen entre si por acción de los dipolos mismos. La fuerza de orientación puede determinar por la ecuación 4-1:

$$f_o = \left( \frac{4\mu^4}{kT} \right) \frac{1}{r^7} \quad (\text{Ec. 4-1})$$

donde:

$\mu$  = Momento dipolar

$f_o$  = Fuerza de atracción por orientación

$k$  = Constante de Boltzmann

$T$  = Temperatura absoluta

$r$  = Distancia de separación de moléculas

Los dipolos permanentes suele inducir la polarización en moléculas vecinas.



- b) Inducción: Esta se produce por la fuerza de inducción que es ejercida por las moléculas vecinas, como aquellas con dipolos permanentes de las que ya se ha hecho mención. La determinación de la fuerza de atracción por inducción puede hacerse por la ecuación 4-2:

$$f_i = (12\alpha\mu^2) \frac{1}{r^7} \quad (\text{Ec. 4-2})$$

donde:

$f_i$  = Fuerza de atracción por inducción

$\alpha$  = Polarizabilidad de la molécula

- c) Dispersión: Señalado por F. London, esta fuerza es generada por la formación de pequeños dipolos con una orientación específica que suelen tener una duración intermitente de solo unos instantes y que es a su vez, producida por las vibraciones de las nubes de electrones. Estos dipolos crean nuevos dipolos en las moléculas vecinas para interactuar unos con otros y generar las atracciones moleculares. Esta fuerza se expresa con la ecuación 4-3:

$$f_d = \left( \frac{9hv_0\alpha^2}{2} \right) \frac{1}{r^7} \quad (\text{Ec. 4-3})$$

$f_d$  = Fuerza de atracción por dispersión

$h$  = Constante de Planck

$v_0$  = Frecuencia específica para la oscilación de la distribución de carga.

- d) Repulsión: Surge de la interacción entre las nubes electrones y núcleos entre las distintas moléculas cuando estas están muy próximas entre sí. Esta fuerza se expresa por la ecuación 4-4:

$$f_r = -\frac{B}{r^n} \quad (\text{Ec. 4-4})$$

donde:

B = Es una constante para una sustancia dada

n = Es un valor que oscila entre 10 y 13

#### 4.2.2.2.5. Efecto del pH <<Avis, 1993, 183-185>>

El pH tiene un efecto sobre varias de las propiedades de los principios activos, tales como su coeficiente de partición, su solubilidad, y estabilidad, por lo que es de gran importancia al momento de la formulación. La razón de su influencia es que la mayoría de los principios activos poseen alguna naturaleza ácida o básica aunque sea muy débil, y por tanto, puede encontrarse tanto en su forma disociada o no disociada. Ejemplos de esto son algunas sustancias orgánicas como las antihistaminas y los alcaloides que contienen un nitrógeno básico en su estructura. Un aumento del pH en el medio genera la precipitación de tales compuestos.

Para poder establecer la relación entre el pH y la solubilidad de un principio activo existen fórmulas tanto para ácidos como para bases.

Para los ácidos la solubilidad está determinada por la ecuación 4-5:

$$S = S_0 + K_a \frac{S_0}{[H^+]} \quad (\text{Ec. 4-5})$$

donde:

S = Solubilidad total del principio activo en ambas especies.

S<sub>0</sub> = Solubilidad de la especie no dissociada.

K<sub>a</sub> = Constante de acidez (ionización).

[H<sup>+</sup>] = Concentración de iones hidronios.

Despejando la ecuación anterior para determinar el pH, tenemos la ecuación 4-6:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{S - S_0}{S_0} \quad (\text{Ec. 4-6})$$

donde:

pH = Logaritmo negativo de la concentración de iones hidronios.

pK<sub>a</sub> = Logaritmo negativo de la constante de acidez (ionización).

Para el caso de las bases, las ecuaciones respectivas son, para la solubilidad (Ec. 4-7):

$$S = S_0 + K_b \frac{S_0}{[\text{OH}^-]} \quad (\text{Ec. 4-7})$$

donde:

K<sub>b</sub> = Constante de basicidad (ionización).

[OH<sup>-</sup>] = Concentración de iones hidroxilos.

y para el pH (Ec. 4-8):

$$\text{pH} = \text{pK}_w - \text{pK}_b + \log \frac{S - S_0}{S_0} \quad (\text{Ec. 4-8})$$

donde:

$pK_w$  = Logaritmo negativo de la constante de ionización del agua = 14

$pK_b$  = Logaritmo negativo de la constante de basicidad (ionización)

**4.2.2.2.6. Efecto de la estructura molecular** <<Brown, 1987, 346-348; McMurry, 1994, 43-47; Wingrove, 1984, 56-60>>

La estructura molecular de los principios activos influye en su solubilidad. Existen factores que establecen ésta influencia:

- a) Simetría: Entre mayor sea la simetría de una molécula, esta tendrá una mayor facilidad para orientarse de modo que se entrelace con las demás moléculas, lo que facilitará a su vez la formación de agregados cristalinos. Adicionalmente, un cristal formado por moléculas simétricas será más estable que los formados por moléculas asimétricas.
  
- b) Polaridad: Como ya se mencionó, la polaridad de un principio activo determina su solubilidad en distintos tipos de solventes. La polaridad puede ser producto tanto del efecto inductivo de cada uno de los átomos que conforman el enlace, como de la influencia de los enlaces establecidos entre otros átomos de la misma molécula. De este modo, una molécula que en su carga global es neutra, en realidad cuenta con dos enlaces que generan dos polaridades que se contrarrestan entre sí. A este fenómeno se le llama efecto dipolar.
  
- c) Resonancia: Las moléculas resonantes, suelen mostrar más de una estructura y más de un equilibrio de cargas. Usualmente las distintas estructuras suelen estar en equilibrio conformando un híbrido de resonancia. Sin embargo, cada una de las estructuras resonantes es formada por existencias muy cortas. Cuando una de las estructuras resonantes es más o menos polar que la otra, la solubilidad de cada

estructura será distinta. Esto es aprovechado por el solvente para solubilizar la estructura que sea más afín al solvente mismo. Una vez en solución, el solvente conserva estable a la estructura resonante que es soluble, manteniendo a la solución.

#### 4.2.2.2.7. Efecto de la temperatura <<Brown, 1987, 350-352>>

Un principio activo puede mostrar tres tipos de comportamientos con respecto a la temperatura dependiendo del diferencial de calor de solución al momento de solubilizarse. El diferencial de calor o  $\Delta H$  representa la razón de cambio con respecto al calor de solución del principio activo en forma de soluto a una concentración específica y esta expresado en  $\text{KJ mol}^{-1}$  o  $\text{Kcal mol}^{-1}$ . Dependiendo de si el  $\Delta H$  es positivo, neutro o negativo, una sustancia puede mostrar distintos comportamientos con respecto al calor al momento de solubilizarse (Figura 4-3):

- a) Endotérmico: La solubilización es endotérmica cuando muestra un calor de solución positivo  $\Delta H$ , es decir, la solubilización absorbe calor del medio para poder realizarse, de modo que un aumento de la temperatura facilitará y acelerará la formación de la solución, mientras que una disminución la retardará y dificultará. Este es el comportamiento de la mayoría de las sustancias.
  
- b) Exotérmico: La solubilización es exotérmica cuando muestra un calor de solución negativo  $-\Delta H$ , es decir, la solubilización genera calor en el medio para poder realizarse, de modo que un aumento de la temperatura retardará y dificultará la formación de la solución, mientras que una disminución la facilitará y acelerará.

- c) Sin actividad térmica: Por último, existen solubilizaciones que muestran una actividad mínima o nula, por lo que el valor de  $\Delta H \cong 0$ . En este caso, la solución de la sustancia ocurrirá hasta una concentración y a una velocidad determinada, independientemente de la variación de la temperatura en el medio.

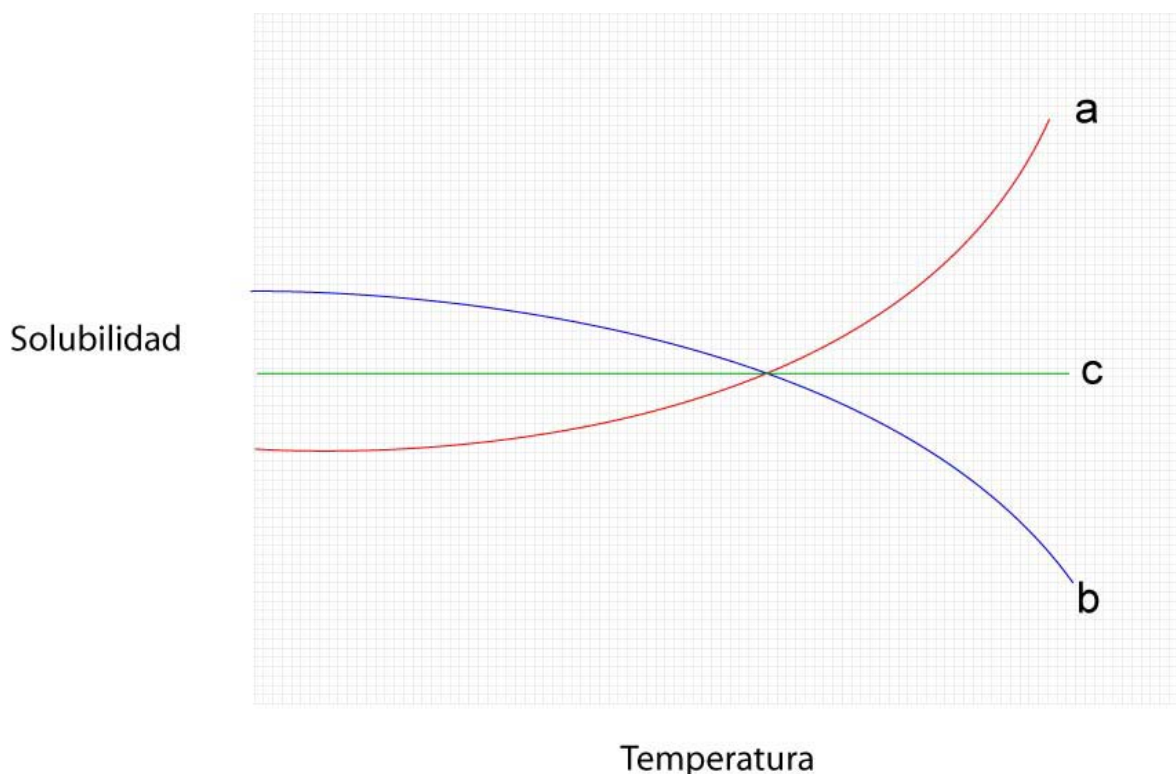


Figura 4-3. Perfil de solubilidad de distintas sustancias respecto a la temperatura. a) endotérmico, b) exotérmico, c) sin actividad térmica.

Es posible la determinación de  $\Delta H$  con el uso de la ecuación 4-9:

$$\log S = \frac{\Delta H}{2.303R} \times \frac{1}{T} + c \quad (\text{Ec. 4-9})$$

donde:

S = Solubilidad total del principio activo

- $\Delta H$  = El diferencial de calor  
R = Constante de proporcionalidad de los gases  
T = Temperatura absoluta (en grados Kelvin)  
c = Constante

#### 4.2.2.2.8. **Uso de tensoactivos como solubilizadores** <<Avis, 1993, 189>>

Los tensoactivos son agentes que actúan sobre la solubilidad al disminuir las fuerzas entre el solvente y el soluto a partir de la disminución de la tensión superficial existente entre ambos. Para esto, es necesario que se utilicen pequeñas cantidades en las soluciones que puedan adsorberse a cada una de ambas fases y puedan integrarlas. Es importante mencionar que el uso de cantidades mayores de tensoactivos no necesariamente aumenta la solubilidad en el medio, siendo que existe la posibilidad de que altas concentraciones de tensoactivos deriven en la formación de agregados en forma de micelas y en la posible precipitación de estas.

Existen dos tipos de tensoactivos: iónicos y no iónicos:

- a) Tensoactivos iónicos: Son utilizados para aumentar la solubilidad de sustancias normalmente hidrofóbicas. Las moléculas de estos tensoactivos suelen constar de una zona polar y una no polar, las cuales forman micelas alrededor de las moléculas de la sustancia no polar orientándose de tal modo que la región no iónica de la molécula del tensoactivo se adsorba a la molécula del soluto mientras que la región iónica se orienta hacia el solvente polar. Sin embargo, este tipo de tensoactivos no suele ser empleado en parenterales por ser propenso a destruir los distintos tejidos.

- b) Tensoactivos no iónicos: Suelen aprovechar propiedades que los hacen ser solubles en líquidos polares aún siendo moléculas no polares. Estas propiedades están basadas en su  $pK_a$ , momento dipolar y otras propiedades que ya se han mencionado. Al igual que los tensoactivos iónicos, conforman micelas que rodean a la molécula del soluto, facilitando su solubilidad.

#### **4.2.3. Sustancias adicionales (aditivos o excipientes) <<Banker, 2002, 388>>**

Tanto los parenterales de pequeño, como los de gran volumen requieren de la inclusión de otras sustancias que mejoren las características del fármaco. El uso de antioxidantes, agentes quelantes, amortiguadores del pH, agentes solubilizadores y agentes antimicrobianos entre otros, es común en la mayoría de éste tipo de inyectables. Tales aditivos ayudan a mejorar la estabilidad, absorción y/o solubilidad del principio activo, pero por otra parte, implican una serie de consideraciones adicionales que deben hacerse dadas las posibles interacciones de estas sustancias con el principio activo, entre sí mismas y las posibles reacciones adversas que pueden generar en el paciente.

##### **4.2.3.1. Soluciones reguladoras de pH (amortiguadores)**

Como se ha mencionado, el pH tiene una gran importancia sobre la estabilidad, la solubilidad, el coeficiente de partición y por tanto, sobre la velocidad de absorción, de ahí la importancia de poder mantenerlo estable. El pH puede verse alterado por la degradación que el fármaco pueda sufrir durante su esterilización en la autoclave y durante almacenamiento por interacciones con el envase, otros excipientes, exposición a la luz y calor prolongado <<Banker, 2002, 390-391>>.



Los amortiguadores deben ser lo suficientemente fuertes para mantener el pH del medicamento estable, a la vez que deben permitir una transición suave al contacto con el pH de los tejidos y/o de la sangre al momento de la administración. Para que esto sea posible es deseable que el pH del medicamento sea tan cercano como sea posible al del sitio de administración, siendo que mientras que en la sangre el pH es de 7.4 <<Houssay, 1980, 692>>, en la piel oscila entre 4.2 y 5.6 <<Barry, 1983, 16>>por mencionar algunos ejemplos. Por otra parte, el regular el pH de modo que se ajuste al pH del tejido en el que será administrado debe ser acorde con el hecho de que el principio activo puede tener un  $pK_a$  lo suficientemente alto o bajo como para afectar su solubilidad si el pH se ajusta al del tejido, así que debe buscarse el pH óptimo. Por último, un medicamento demasiado ácido o básico puede generar irritación o daño en los distintos tejidos, así que existen límites en cuanto al pH permisible en un inyectable, los cuales varían según distintas farmacopeas, sin embargo se considera que un rango entre 3 y 10.5 es aceptable para un inyectable intravenoso, mientras que de 4 a 9 lo es para las demás vías de administración <<Avis, 1993, 195>>.

Para poder establecer la importancia del pH sobre la estabilidad y solubilidad de un principio activo específico, es necesario realizar pruebas que proporcionen el perfil de estabilidad con respecto al pH y el perfil de estabilidad con respecto a la solubilidad.

Para el perfil de estabilidad con respecto al pH se practican ensayos en los que el principio activo es puesto en soluciones con distintos pH's a temperatura constante. De cada uno de los ensayos se toman muestras para determinar la concentración del principio activo a distintos intervalos de tiempo. Con los resultados obtenidos se pueden trazar gráficas que esquematizan el cambio de concentración con respecto al pH y permiten identificar el óptimo para la estabilidad del principio activo. Un ejemplo de cómo el pH afecta la estabilidad de un fármaco es el ácido acetilsalicílico o ASA (Figura 4-4). El ASA tiene una mayor

estabilidad en un intervalo de pH de 3 a 9, mientras que en pH's inferiores a 3 está sujeto a la catálisis ácida y a pH's por encima de 9, a la catálisis básica <<Sarabia, 2001, 72>>.

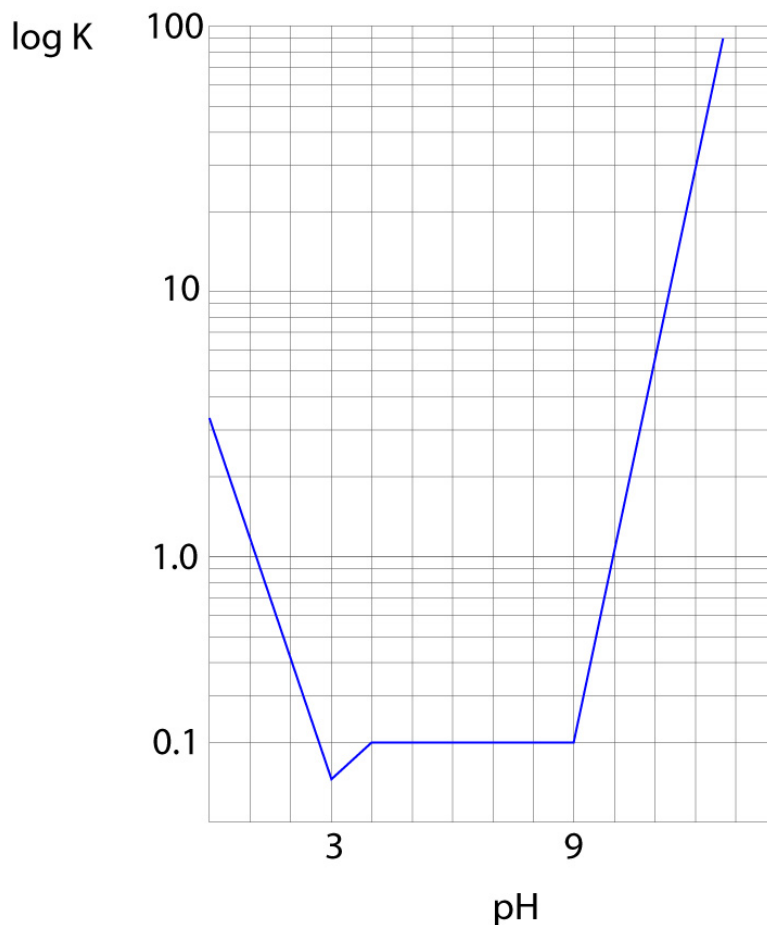


Figura 4-4. Influencia del pH sobre la velocidad de degradación del ASA.

Para el perfil de solubilidad, se realizan varios ensayos en los que el principio activo es puesto en solución en solventes ajustados por medio de amortiguadores a distintos valores de pH y temperatura constante a fin de determinar el pH óptimo a partir de la realización de una gráfica con los datos obtenidos. Extrapolando ambas gráficas es posible obtener el intervalo de pH óptimo. Después de esto, el siguiente paso es encontrar el amortiguador más adecuado para el principio activo, para lo que se requiere de obtener el valor de la capacidad del amortiguador o  $\beta$ , que indica su resistencia a los cambios de pH que puedan ser

generados por la adición de un ácido o una base. El cálculo de  $\beta$  se obtiene por la ecuación 4-10:

$$\beta = \frac{dB}{dpH} = 2.303C \frac{K_a H^+}{(K_a + H^{2+})} \quad (\text{Ec. 4-10})$$

donde:

$dB$  = Diferencial en la concentración de ácido o base en el sistema

$dpH$  = Diferencial de pH en el sistema

$C$  = Concentración molar del amortiguador en el sistema

$K_a$  = Constante de disociación del amortiguador

El valor de  $\beta$  suele ser el óptimo cuando el valor de  $pH - pK_a$  es igual a cero, por lo que podemos pensar que el buffer ideal deberá tener un  $pK_a$  con un valor de  $\pm 1$  con respecto al pH elegido para el fármaco. Los sistemas de amortiguadores suelen consistir de, ya sea un ácido o una base débil y su respectiva sal. Los amortiguadores utilizados en parenterales son normalmente citratos, glutamatos, acetatos y fosfatos.

Para poder determinar la proporción de ácido o base y de la sal respectiva requerida para obtener un pH determinado, se utiliza la ecuación de Henderson-Hasselbach (Ec. 4-11):

$$pH = pK_a + \log \frac{[sal]}{[ácido]} \quad (\text{Ec. 4-11})$$

Cuando un principio activo posee más de un  $pK_a$ , deben hacerse varias más consideraciones antes de escoger un amortiguador, de las cuales la más

importante es determinar el intervalo de pH en el cual la especie terapéuticamente activa existe.

Debe resaltarse el hecho de que los amortiguadores no son inertes y que por tanto, pueden interactuar químicamente con el principio activo, degradándolo. Es por tanto que deben hacerse las pruebas pertinentes a fin de evaluar su posible reactividad, tanto de la especie disociada como de la no disociada <<Avis, 1993, 195-199>>.

#### 4.2.3.2. Antioxidantes <<Avis, 1993, 200-203>>

Dependiendo de si el principio activo es un electrolito inorgánico o una molécula orgánica, la oxidación se define como la pérdida de electrones o la adición de un átomo de oxígeno o la remoción de un hidrógeno de la estructura de la molécula, respectivamente, alterando sus propiedades. Existen principios activos que son más propensos a este tipo de degradación dado su bajo potencial de oxidación. Existen distintos métodos para disminuir la propensión a la degradación oxidativa de un principio activo.

- a) Aumento de la capacidad oxidante: Dado que los agentes oxidantes no reaccionan con otros oxidantes, elevar el potencial de oxidación de un principio activo disminuye su reactividad y lo hace más estable. La forma más común de hacer esto es la disminución del pH del medio. Para poder visualizar esto tenemos la ecuación de Nernst:

$$E = E^{\circ} + \frac{RT}{2} \log \frac{[H^{+}][Ox]}{[Red]} \quad (\text{Ec. 4-12})$$

donde:

- E = El potencial en el medio a las concentraciones de ácido y principio activo dadas
- $E^{\circ}$  = El potencial de oxidación estándar del principio activo
- R = Constante de los gases
- T = Temperatura absoluta (expresada en °K)
- 2 = Representa el número de electrones transferidos en la reacción redox
- [Ox] = Concentración de la especie oxidante
- [Red]= Concentración de la especie reductora

Debe tomarse en cuenta el hecho de que los protones ( $H^{+}$ ) tienen por su carga misma, la capacidad de atraer electrones, es decir, se comportan como agentes oxidantes y aumentan por tanto el potencial de oxidación del principio activo en el medio.

- b) Adición de antioxidantes: Los antioxidantes funcionan a partir de la competencia para ser oxidados en lugar del principio activo. Para esto, se utilizan antioxidantes con potenciales de oxidación más bajos que los del principio activo mismo. Los antioxidantes más comunes son las sales de dióxido de azufre, y en algunos casos, el ácido ascórbico puede ser empleado como antioxidante. Debe tenerse especial cuidado en asegurarse que tanto la forma reductora, como la oxidante del antioxidante en cuestión, no tenga efectos degradantes o inactivantes sobre el principio activo, especialmente en el caso de los bisulfitos.
- c) Eliminación de oxígeno: La presencia de oxígeno en el aire que queda atrapado dentro del envase puede generar la oxidación del principio activo. Para eliminar este riesgo, se hace uso de un gas inerte como el nitrógeno, con el cual se desplaza al aire que contiene al oxígeno o se

satura la zona de llenado con nitrógeno, de modo que se elimine la presencia de oxígeno (Figura 4-5).

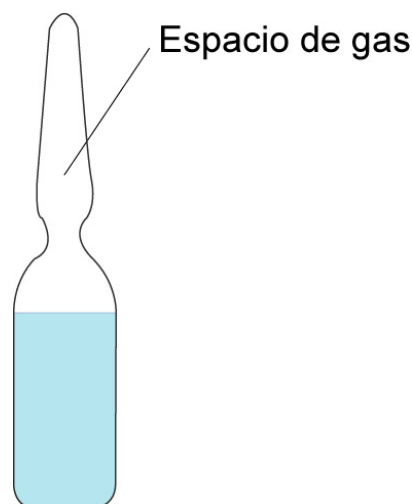


Figura 4-5. El espacio de gas que se encuentra en distintos medicamentos puede afectar la integridad del mismo si no se encuentra saturado con un gas inerte.

#### 4.2.3.3. Antimicrobianos

Los agentes antimicrobianos como su nombre lo indica tienen la finalidad de inhibir la actividad o la reproducción de microorganismos que puedan estar presentes en el fármaco por distintas razones. En el caso de los inyectables los alcoholes y los ésteres son ampliamente utilizados. Su uso está indicado en los siguientes casos <<Gennaro, 2000, 912>>:

- Fármacos envasados para dosis múltiples en los que se requiere que agujas penetren en más de una ocasión la tapa del envase.
- Fármacos envasados para dosis única que no fueron esterilizados en la fase final de elaboración.
- Equipos de administración, tales como jeringas, donde puede haber contaminación durante el manejo de los mismos en el proceso de llenado y administración.

- Fármacos que hayan de ser esterilizados por medios distintos al de autoclave a 121°C <<Avis, 1993, 204>>

Por otro lado, su uso está prohibido en parenterales de gran volumen, dadas las altas cantidades que habrían de ser necesarias y que podrían implicar una cierta toxicidad. Los agentes antimicrobianos presentan algunos inconvenientes como es su tendencia a unirse a macromoléculas, especialmente a tensoactivos y polímeros de elastómeros, disminuyendo su actividad . Además, dado que son irritantes en algunos casos, debe buscarse que la concentración empleada sea la mínima necesaria <<Avis, 1993, 204,205>>.

#### **4.2.3.4. Agentes isotónicos**

La isotonicidad es un factor altamente importante a considerar en la formulación. Es requerido que el medicamento posea una tonicidad similar a la de los fluidos tisulares presentes en el sitio de administración. Cuando la tonicidad del fármaco es menor a la de los fluidos, las células de los tejidos absorberán líquidos extracelulares en un intento por reestablecer el equilibrio, lo que puede producir el estallido de tales células. Por el contrario, si la tonicidad es mayor, las células expulsarán su líquido intracelular, lo que produce su encogimiento <<Avis, 1993, 207,208>>.

Cuando la isotonicidad no puede ser proporcionada por el principio activo, se debe hacer uso de agentes isotónicos que equilibren el tono en la medida de lo posible a fin de evitar daños en los tejidos. Los agentes más comúnmente utilizados para elevar la tonicidad son los cloruros de sodio y potasio, así como la dextrosa.

Existen varios métodos para medir la tonicidad:

- a) Del equivalente del Cloruro de Sodio <<Gennaro, 2000, 296,297; Helman, 1981, 388>>: Este método se basa en la comparación del suero sanguíneo con respecto al NaCl. Una solución de cloruro de sodio al 1% tiene un punto de congelación de -0.58°, mientras que la del suero es de -0.52°C. que equivale al punto de congelación de una solución de NaCl al 0.9%. Al cloruro de sodio se le otorga un valor de 1. Si por ejemplo, la solución de una sustancia al 1% tiene un punto de congelación de -0.058°C, su valor será de 0.1 y por tanto, si se requiere de hacer isotónica a una solución a la que se agrega 1 g de ésta misma sustancia por 100ml, se deberán agregar 0.8 g de cloruro de sodio (equivalentes a un valor de 0.8) para hacerla isotónica.

Para ilustrar este método se muestra el ejemplo del fosfato sódico de dexametazona (corticosteroide antialérgico y antiartrítico) para una formulación:

Fosfato sódico de dexametazona	0.1%
Agua para inyección	30 ml

Puesto que una solución isotónica de NaCl tiene una concentración de 0.9g/ 100 ml, en 30 ml, se requieren 0.27g de la sal. Por información obtenida de tablas, se sabe que 1 g de dexametazona tiene una equivalencia en tonicidad a 0.18 g de NaCl, por lo que para determinar la equivalencia de cloruro de sodio para este fármaco en la formulación tenemos:

$$\frac{0.18 \text{ g de NaCl}}{1 \text{ g de fármaco}} \times \frac{0.1 \text{ g de fármaco}}{100 \text{ ml}} \times 30 \text{ ml} = 0.0054 \text{ g de NaCl}$$



Si se requiere de un equivalente de 0.27 g de NaCl para la formulación, esto significa que deben agregarse 0.2646 g de cloruro de sodio a fin de hacerla isotónica (0.27 g - 0.0054 g equivalentes del fármaco).

- b) Método  $L_{iso}$  <<Avis, 1993, 209,211; Helman, 1981, 392,393>>: Para calcular la equivalencia de distintas sustancias a fin de determinar la cantidad de NaCl que debe ser agregada, se puede hacer uso de éste método en el que se utilizan valores ya preestablecidos para ciertas sustancias (Tabla 4-2). La ecuación 4-13 calcula el equivalente de cloruro de sodio para una solución específica:

$$E = 17 \frac{L_{iso}}{M} \quad (\text{Ec. 4-13})$$

donde:

M = Peso molecular de la sustancia

$L_{iso}$  = Valor preestablecido de equivalencia para sustancias determinadas

E = Es el valor de equivalencia expresado en g eq (gramos de NaCl equivalente)

Tipo de Compuesto	L <sub>iso</sub>	Ejemplo
No electrolito	1.9	Sucrosa
Electrolito débil	2.0	Fenobarbital
Electrolito divalente	2.0	Sulfato de Zinc
Electrolito univalente	3.4	Cloruro de sodio
Electrolito uni-divalente	4.3	Sulfato de sodio
Electrolito di-univalente	4.8	Cloruro de calcio
Electrolito uni-trivalente	5.2	Fosfato de sodio
Electrolito tri-univalente	6.0	Cloruro de aluminio

Tabla 4-2. Valores L<sub>iso</sub> Promedio. (Gennaro, 1985, P. 456)

Para ejemplificar este método puede tomarse a la cefalotina sódica. Esta tiene un peso molecular de 238 y puesto que es un electrolito univalente, le corresponde un valor L<sub>iso</sub> de 3.4, por lo que sustituyendo la ecuación 4-13 tenemos:

$$E = 17 \times \frac{3.4}{238} = 0.24 \text{ g/eq}$$

Dado que se han de agregar 2 g del fármaco en la solución, esto significa una equivalencia de 0.48 g/eq, por lo que se requerirán 0.42 g de NaCl para hacer la solución isotónica.

- c) Método de descenso crioscópico <<Gennaro, 2000, 295,296; Helman, 1981, 391,392>>: Utiliza parte de los fundamentos de los que deriva el método de equivalente de NaCl, en el sentido de que el descenso de la temperatura de congelación del agua es proporcional a la concentración

de NaCl que se encuentre disuelto en ella. Bajo esta premisa, se supone que el descenso en el punto de congelación que un fármaco ocasione en una solución, será proporcional a su tonicidad y por tanto, que servirá como indicativo para determinar la cantidad de NaCl que debe ser adicionada para lograr que la solución sea isotónica. Empleando el caso de la dexametazona tenemos que ésta desciende el punto de congelación del agua en  $0.05^{\circ}\text{C}$  en una solución con una concentración del 0.5%, por lo que una solución al 0.1% disminuirá en  $0.01^{\circ}\text{C}$  su punto de congelación. Esto significa que deberán de adicionarse el equivalente de NaCl necesario para disminuir la temperatura de congelación  $0.51^{\circ}\text{C}$  adicionales, es decir, el equivalente una solución 0.883%. Por lo tanto en 30 ml, se requiere de 0.265 g de cloruro de sodio.

Es importante señalar que este fundamento no es del todo preciso y que la relación entre el descenso del punto de congelación y la concentración no es del todo lineal por lo que el método no es del todo preciso.

Cuando el fármaco es hipertónico no existen agentes que puedan disminuir su tonicidad de modo que deben evitarse tales formulaciones en la medida de lo posible, sobre todo para los medicamentos administrables vía extravascular, ó en su defecto, debe buscarse el administrar el fármaco lentamente a fin de disminuir los efectos adversos, tales como dolor o irritación, aunque esto no siempre es posible.

Por último, es importante denotar que el término de isoosmolaridad no es equivalente al de isotonicidad. Estos pueden considerarse iguales únicamente cuando los líquidos y partículas disueltas en ambos lados de la membrana ejercen presiones osmóticas del mismo tipo.

## 4.2.4. Tipos especiales de inyectables

### 4.2.4.1. Suspensiones

Las suspensiones son sistemas múltifase de partículas dispersas de un modo heterogéneo en un vehículo líquido en el cual son insolubles. Su uso como inyectables está enfocado a las vías intramuscular y subcutánea. Son formas farmacéuticas altamente complicadas de preparar debido a la serie de variables que influyen sobre su elaboración y mantenimiento como formas farmacéuticas estables. Existen varios factores que deben ser considerados al momento de la formulación y elaboración de una suspensión inyectable.

- a) Tamaño de Partícula: Partiendo del hecho de que un inyectable debe ser administrado a partir del paso del mismo a través de una aguja, el diámetro interno de la misma es uno de los factores limitantes del tamaño de las partículas. Otros de los factores que influenciarán el tamaño, serán la solubilidad de las partículas en el vehículo utilizado y si ésta solubilidad puede ser afectada por la temperatura, la forma de los cristales y su tendencia a la conformación de agregados. Por otra parte, el tamaño de partícula determina el área de superficie expuesta para la solución del principio activo y por tanto, influirá en la velocidad solubilización, difusión y absorción <<Avis, 1993, 212,213; Banker, 2002, 393,394>>.
  
- b) Concentración: La concentración con la que un principio activo puede estar suspendido varía enormemente en cada caso, siendo que mientras que algunos no pueden estar en suspensión en concentraciones mayores al 5%, otros pueden estar suspendidos de manera estable aún en porcentajes mayores al 50%. Cuando un principio activo es suspendido en concentraciones superiores a las máximas tolerables se

da un proceso de agregado en el cual las partículas forman grumos. Este proceso es llamado floculación y puede derivar en la sedimentación de los agregados formados, los cuales a veces son muy estables y por tanto, difíciles de deshacer <<Avis, 1993, 213>>.

- c) Estabilidad: El hecho de que una suspensión haya sido correctamente elaborada y envasada, no garantiza que habrá de mantenerse de este modo durante su transporte y almacenamiento. La temperatura y los distintos momentos de agitación y reposo pueden afectar tanto el tamaño como la forma de los cristales, que a su vez pueden afectar la solubilidad, permitir la floculación y sedimentación y afectar la capacidad para poder ser inyectados con jeringas de calibres medianos <<Avis, 1993, 213>>.

La elaboración de una suspensión debe buscar que las partículas cumplan con las especificaciones requeridas y que el fármaco permanezca estable bajo condiciones normales. Uno de los procesos de fabricación consiste en la solubilización del principio activo y su esterilización por autoclave o filtración, luego de lo cual es agregado a un líquido no solvente capaz de desplazar al solvente con el fin de cristalizarlo. Una vez cristalizado, el solvente y el no solvente son eliminados por filtración o centrifugado y los cristales son lavados, secados y tamizados <<Avis, 1993, 213; Banker, 2002, 399>>.

#### **4.2.4.2. Emulsiones** <<Banker, 2002, 394>>

Las emulsiones son dispersiones heterogéneas de un líquido inmisible en otro. Existen dos tipos de emulsiones, las emulsiones agua/aceite, donde el agua es la fase discontinua, formando pequeñas gotas, las cuales se encuentran suspendidas en la fase oleosa, y las emulsiones aceite/agua donde el aceite es el

que se encuentra en forma de gotas. El principio activo normalmente se encuentra en solución en la fase discontinua. Esta forma farmacéutica implica varios retos e inconvenientes para su uso en inyectables pues requiere que las gotas de la fase suspendida sean de un diámetro muy pequeño (1 micra o menos) lo cual es muy difícil de obtener (Figura 4-6). Adicionalmente, no existen muchos tensoactivos que pueden ser empleados en inyectables dada la toxicidad de varios de ellos. Finalmente, toda administración de un vehículo oleoso puede ser dolorosa para el paciente.

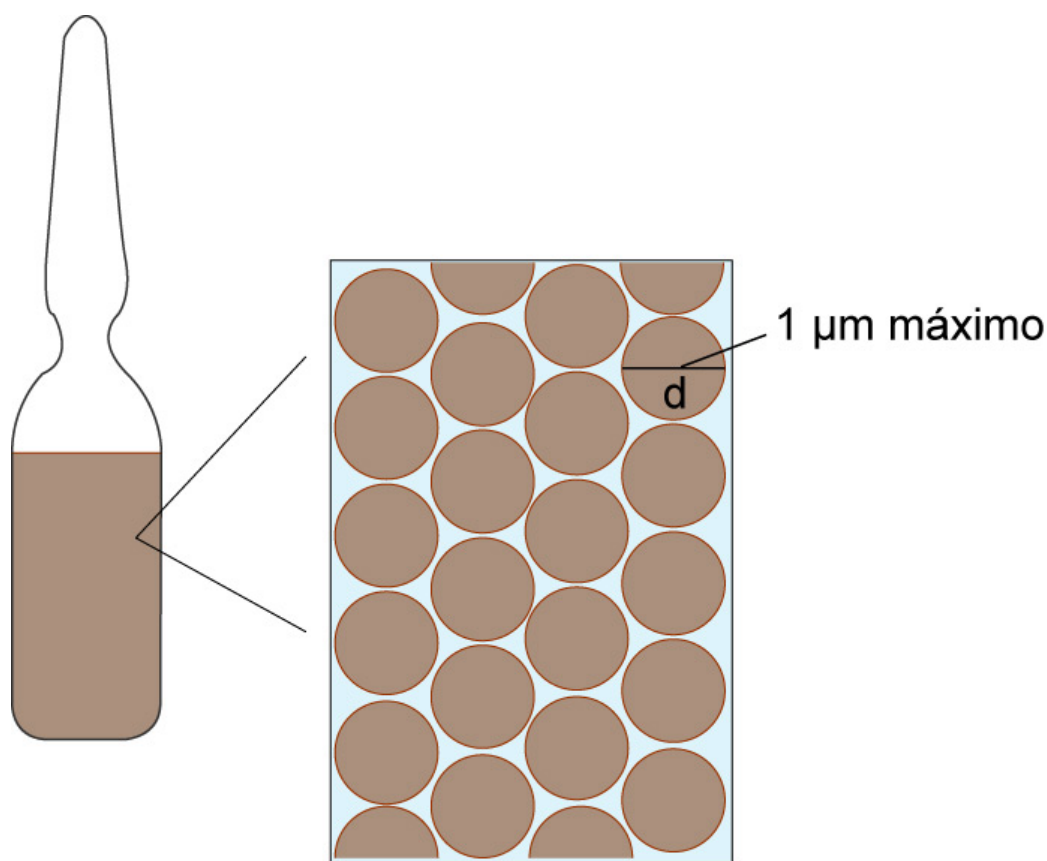


Figura 4-6. El tamaño máximo de una esfera de la fase discontinua en una emulsión es de gran importancia durante la formulación.

#### **4.2.4.3. Medicamentos para reconstitución** <<Banker, 2002, 394,395>>

Son inyectables estériles envasados en su forma seca. Esta forma farmacéutica es elegida cuando el principio activo puede verse rápidamente degradado por el solvente o vehículo con el que está formulado y puede emplearse de igual modo para la reconstitución tanto de soluciones como de suspensiones. Dado que a simple vista es imposible saber cual es la forma farmacéutica a la que será reconstituido el fármaco, debe indicarse en la etiqueta del envase si el fármaco está formulado para administrarse como solución o suspensión <<Avis, 1993, 215>>.

Existen dos variantes de ésta forma farmacéutica: los polvos secos y los liofilizados, los cuales difieren en su proceso de elaboración y en los criterios por los cuales un principio activo debe ser desecado bajo uno u otro procedimiento.

##### **4.2.4.3.1. Polvos**

Los polvos son elaborados bajo condiciones estériles del mismo modo que los demás inyectables. Dado que son formas secas, se debe tener cuidado durante su elaboración controlando la humedad controlada del ambiente, así como las cargas electrostáticas existentes a fin de facilitar su flujo durante el proceso y disminuir el riesgo de degradación, especialmente si el polvo es altamente higroscópico. Si el polvo absorbe demasiada humedad, es posible que forme agregados o que recristalice, afectando el tamaño de partícula y por tanto, el tiempo de disolución o el tamaño de las partículas suspendidas. La formación de hidratos es otro problema derivado de la absorción de humedad <<Avis, 1993, 215>>.

Existen dos importantes métodos de elaboración de polvos para inyectables:

- a) Cristalización: En el método de cristalización, el principio activo es primeramente solubilizado y filtrado, luego de lo cual es recristalizado por medio de un segundo solvente en el cual el principio activo no es soluble. El cristal formado es retirado de la fase líquida, procesado y evaluado para su posterior envasado <<Banker, 2002, 401>>.
- b) Secado por aspersión: El principio activo es cristalizado por medio del secado de una solución del mismo mediante su expulsión a presión por medio de un atomizador, generando pequeñas gotas, las cuales secan rápidamente, dejando únicamente el cristal con un tamaño uniforme <<Banker, 2002, 401,402>>.

#### 4.2.4.3.2. Liofilizados

La liofilización es el proceso por medio del cual, una sustancia es secada a una temperatura por debajo del punto de congelación del solvente que la contiene. Este método de secado es utilizado comúnmente en los casos en los que un principio activo no es lo suficientemente estable como para mantenerse en solución o suspensión por un periodo prolongado o cuando es económicamente conveniente transportar el fármaco en este modo, disminuyendo los costos y riesgos de transportación.

Este método ofrece varias ventajas con respecto a los polvos puesto que el método de elaboración asegura una mayor precisión en la cantidad de principio activo incluida en cada medicamento, ya que como veremos más adelante, el proceso de liofilización se realiza con el principio activo ya envasado. El proceso de liofilización puede resumirse a grandes rasgos en cinco pasos <<Avis, 1993, 217,218; Banker, 2002, 395,396; Rey, 2004, 227-236>>:



1. Disolución del fármaco en un solvente adecuado.
2. Esterilización de la solución mediante el uso de filtración.
3. Llenado de los envases con la solución estéril.
4. Congelación de los envases aún sin cerrar dentro de una cámara herméticamente sellada, con aplicación de presión de vacío.
5. Aplicación de calor por medio de las repisas hasta una temperatura levemente por debajo del punto de congelación y disminución de la presión de vacío en la cámara hasta obtener un secado aceptable.

El resultado de este proceso es un fármaco desecado en forma de una “pastilla”, de consistencia sólida formada en el fondo del envase. Esta pastilla será reconstituida en el momento previo a su uso. Es importante que posea ciertas propiedades a fin de asegurar su correcta reconstitución <<Avis, 1993, 218>>:

1. Debe conservar el tamaño y forma que tenía el fármaco antes de ser desecado.
2. Debe ser resistente al manejo de modo que no se desquebraje o pulverice durante su manejo, transporte o almacenamiento.
3. Debe poseer color y textura consistentes.
4. Debe estar lo suficientemente seco para no presentar degradación.
5. Debe ser lo suficientemente poroso para poder ser reconstituido rápidamente.

Puesto que todo fármaco es distinto, es importante conocer determinada información acerca del comportamiento del principio activo, de los excipientes y del medicamento en su conjunto a fin de elucidar el método adecuado de liofilización para cada caso. Tal información incluye la temperatura eutéctica, el efecto de la temperatura en la solubilidad, la temperatura de superenfriado, las propiedades térmicas de la solución, las propiedades de transferencia de calor de las repisas, envases, y del medicamento congelado, así como de las

características y capacidades del equipamiento a utilizar. Es importante mencionar que en la mayoría de los casos se adicionan otras sustancias al medicamento previo a su congelación con el fin de mejorar sus propiedades de liofilización de modo que la pastilla final tenga el cuerpo y consistencia adecuados. Ejemplos de estas sustancias son: manitol, lactosa, sucrosa, dextrano, sorbitol, sulfatos monobásicos y dibásicos de sodio, lactobionato de calcio, suero de albúmina bovina, y cloruro de sodio <<Avis, 1993, 218,219; Banker, 2002, 400,401; Rey, 2004, 215-217>>.

Esencialmente, la liofilización se basa en dos procesos principales: congelado y secado. Para el caso del congelado, es necesario tener en consideración los factores de tiempo y las distintas temperaturas de sublimación, eutéctica, y de superenfriado. El tiempo de congelación determina el tamaño de los cristales formados, siendo que a mayor tiempo, mayor será el tamaño de los cristales formados. El conocimiento de las distintas temperaturas por su parte, permite determinar cual será la temperatura mínima a la cual la forma farmacéutica ha de ser enfriada antes de comenzar la aplicación de calor y vacío en el secado. También es útil conocer tales temperaturas a fin de poder dar tratamiento térmico a sustancias que pueden permanecer con conformaciones amorfas después de haber sido secadas. Este tratamiento busca cambiar al fármaco a una conformación cristalina, más estable y que permita la formación de la pastilla deseada <<Banker, 2002, 396-398>>.

Por otra parte, el secado requiere de considerar la relación de presión-temperatura adecuada para el calentamiento del fármaco sin llegar a la sublimación del mismo. La temperatura máxima de calentamiento de la repisa debe siempre estar por debajo de la temperatura de licuefacción del solvente a la presión de vacío existente en la cámara. (no debe olvidarse que la temperatura de licuefacción del solvente variará con la presión).

Existen otros aspectos del proceso de secado como las diferentes temperaturas existentes dentro de la cámara pues mientras las repisas en las que los envases son colocados son calentadas para permitir la evaporación del solvente, las áreas refrigeradas dentro de la cámara recondensarán el vapor del solvente fuera ya de los envases a fin de reducir la presión de vapor en el interior y agilizar el secado.

Aunque la liofilización es un proceso de corta duración, existe el riesgo de degradación del principio activo a causa de los cambios de pH derivados del cambio de concentración que ocurre durante el secado. El uso de amortiguadores suele aminorar este problema.

Los productos liofilizados son normalmente envasados en ampollitas o viales. En ambos casos es prudente que sean resistentes a bajas temperaturas sin presentar agrietamientos. También es importante que estos envases tengan paredes regulares de modo que la transferencia de calor sea uniforme. Pueden ser empleados para medicamentos de dosis únicas y múltiples <<Rey, 2004, 278-282>>.

#### **4.3. Efectos de los envases en la formulación** <<Banker, 1990, 227-234; Banker, 2002, 519,520; Gennaro, 2000, 1473-1477 >>

Al momento de la formulación de un parenteral, es necesario considerar los posibles envases que pueden ser adecuados para su uso conjunto. Los envases no son entidades aisladas, sino que interactúan con el fármaco, proporcionan protección contra la luz, la humedad, contaminantes y oxígeno, entre otros. Por otra parte, pueden reaccionar con el fármaco, degradándose mutuamente. Es por esto, que deben evaluarse las posibles interacciones que pueden surgir entre el fármaco y los posibles envases, a fin de evitar o disminuir la degradación. Los materiales empleados en la fabricación de envases primarios para inyectables, de

los que se hablara con más detalle más adelante en este trabajo, son el vidrio, distintos tipos de plásticos y elastómeros o gomas, cada uno de los cuales representa distintos retos al proceso de formulación.

#### **4.4. Evaluación de la estabilidad**

Todo nuevo medicamento debe pasar por una serie de pruebas diseñadas para evaluar distintos parámetros. La estabilidad es uno de estos parámetros, el cual tiene gran importancia dada la necesidad de determinar el tiempo que un fármaco puede mantenerse estable, con un nivel de actividad terapéutica aceptable y sin la generación de productos de degradación tóxicos. Las pruebas de estabilidad son exigidas por las autoridades sanitarias de los distintos países, y varían de país a país, dependiendo de lo dispuesto por sus farmacopeas.

##### **4.4.1. Requerimientos regulatorios** <<Avis, 1993, 234-237>>

Las pruebas de estabilidad son requeridas para aprobar la comercialización de un medicamento. Estas pruebas varían en su formato y duración según las regulaciones de cada país, sin embargo, estas pueden llegar a tomar varios años a fin de determinar la “vida de estante” del medicamento y establecer el tiempo de caducidad.

##### **4.4.1.1. Fármacos nuevos (NDA y ANDA) según la FDA**

<<<http://www.fda.gov/cder/guidance/old028fn.pdf>, 1997, 40-43>>

Para el caso de los Estados Unidos, existen tres tipos de inyectables:

- a) NDA (New Drug Application) o Aplicación para nuevos medicamentos: Es el proceso de solicitud para la aprobación de un nuevo medicamento para su uso y comercialización. Tal proceso de aprobación exige la realización de varias pruebas, entre las que se incluyen las de estabilidad. Las pruebas de estabilidad se realizan tanto antes de la comercialización como durante la misma.
- b) ANDA (Abbreviated New Drug Application) o Aplicación abreviada para nuevos medicamentos: Es el proceso para la aprobación de comercialización de un medicamento que ya está siendo comercializado por una o mas compañías farmacéuticas. En este caso se busca solo la demostración de que se cumple con los parámetros de estabilidad dispuestos para dicho medicamento y cuando se solicita la extensión en el periodo de vida de anaquel del mismo (fecha de caducidad).
- c) Pre-1938: Existe un tercer tipo de inyectables llamado pre-1938 y que abarca los inyectables que fueron registrados antes de 1938. Estos medicamentos están exentos de cumplir con las pruebas de estabilidad.

#### **4.4.1.2. Pruebas previas a la comercialización**

<<<http://www.fda.gov/cder/guidance/old028fn.pdf>, 1997, 18,19,24-26;  
[www.fda.gov/cder/guidance/1707dft.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/1707dft.pdf), 1998, 7-11;  
<http://www.fda.gov/cder/guidance/4282fnl.pdf>, 2001, 4-6,11-13>>

Se deben realizar ensayos encaminados a demostrar la estabilidad del fármaco a fin de establecer una fecha de caducidad basándose en la medición de ocho atributos generales y dos particulares para el caso de los polvos y liofilizados determinados por los lineamientos de la FDA para parenterales de pequeño volumen.

Los atributos generales son:

- Apariencia
- Color
- Claridad
- pH
- Esterilidad
- Presencia de pirógenos
- Tamaño de partícula
- Actividad Terapéutica

Para el caso de los polvos y liofilizados:

- Humedad Residual
- Estabilidad reconstituida

Debe asegurarse que los medicamentos conserven su esterilidad durante el tiempo que son almacenados o transportados. También deben realizarse pruebas que cuantifiquen las concentraciones de los aditivos que formen parte de la formulación.

Los envases también deben ser evaluados a fin de que estos muestren estabilidad y la capacidad para preservar la esterilidad del medicamento mediante pruebas que varían según el tipo de envase y el material del que están hechos.

También deben evaluarse los efectos que el método de esterilización que haya sido empleado tenga sobre la integridad del medicamento.

Las pruebas de estabilidad a largo plazo requieren que tres lotes sean sometidos a temperatura constante de  $25^{\circ} \pm 27^{\circ}$  C con  $60\% \pm 5\%$  de humedad relativa por un periodo de tres meses con muestreos cada mes. Para las pruebas aceleradas se utilizan las condiciones de las que ya se ha hecho mención anteriormente en este trabajo. Si las pruebas aceleradas muestran una degradación significativa del medicamento, una prueba a  $30^{\circ} \pm 2^{\circ}$  C con  $60\% \pm 5\%$

de humedad relativa es necesaria. Las pruebas a largo plazo tienen una duración de un año como mínimo un año. Con muestreos cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo y anualmente a partir del tercer año.

En el caso de los fármacos reconstituibles, estos deben de ser sometidos adicionalmente a las mismas pruebas en su forma reconstituida.

Existe dos excepciones para estas condiciones de temperatura en pruebas aceleradas y de largo plazo que son las requeridas para evaluar los medicamentos que habrán de ser refrigerados y los que deberán almacenarse en congelación. En tales casos las temperaturas serán los mostrados en la tabla 4-3:

<b>Prueba</b>	<b>Condiciones</b>	<b>Periodo mínimo de prueba</b>
Refrigerados-Acelerada	25°C / 60% HR	6 meses
Refrigerados-Largo plazo	5°C ± 3°C Sin control de HR	12 meses
Congelados-Acelerada*	5°C ± 3° / Humedad ambiente	No especificado
Congelados-Largo plazo	-20°C ± 5°C	12 meses
Congelados-Largo plazo*	-15°C ± 5°C	No especificado

Tabla 4-3. Condiciones para pruebas de estabilidad a medicamentos refrigerados y congelados según los lineamientos Q1A de la ICH y la FDA. \*Únicamente según la FDA.

#### 4.4.1.3. Pruebas durante a la comercialización

Una vez que el medicamento se encuentra en el mercado, deben de seguirse las pruebas a fin de asegurar que su estabilidad concuerda con la mostrada por

las pruebas realizadas antes de la aprobación para su venta. En este caso, los estudios consisten en el uso de los primeros tres lotes fabricados para venta, colocándolos a temperatura ambiente y tomando muestras de los mismos cada tres meses hasta un total de veinticuatro, después de lo cual se toman muestras anualmente. Esta prueba debe realizarse para cada presentación o envase utilizado, es decir, sí por ejemplo, el medicamento se comercializa en dos volúmenes y con dos envases distintos, se deben realizar cuatro pruebas de tres lotes.

#### **4.4.2. Temperaturas de almacenamiento**

Los inyectables deben demostrar que son estables bajo condiciones normales de almacenamiento, para lo cual se realizan tres tipos de ensayo:

1. Las pruebas aceleradas iniciales que forman parte del proceso de formulación y que proporcionan un perfil de estabilidad del fármaco
2. Las pruebas previas a la comercialización y
3. Las pruebas durante a la comercialización

Las últimas dos pruebas numeradas deben hacerse a temperatura ambiente. El término de “temperatura ambiente” varía considerablemente en cada farmacopea, dado el distinto clima de cada país. No obstante, se puede considerar que el rango oscila entre los 15 y los 30°C. No suelen usarse temperaturas menores puesto que se busca evaluar al medicamento en condiciones que demanden de una excelente estabilidad. Con respecto a la humedad, esta también puede variar en cada caso, pero se puede pensar que una humedad de 75% es razonable. Estas consideraciones son importantes cuando se busca que un medicamento pueda ser comercializado en más de un país sin tener que ser reformulado.



#### 4.4.2.1. Soluciones

Las soluciones conforman la mayoría de los inyectables, a la vez que son los más propensos a la degradación. Como ya se ha mencionado, estos parenterales de pequeño volumen deben de ser evaluados en los ocho atributos especificados por los lineamientos de la FDA para este tipo de parenterales. Las pruebas para evaluar estos ocho atributos pueden variar dependiendo de lo dispuesto por las farmacopeas y de las características particulares del medicamento a ser aprobado.

Las regulaciones de Estados Unidos y México indican que un fármaco debe conservar al menos un 90% de su concentración inicial de principio activo antes de su fecha de caducidad. Así mismo, debe de tenerse por seguro que los productos de degradación no implican una cierta toxicidad del medicamento. Para cerciorarse de este hecho, pueden realizarse pruebas para determinar si existe una disminución de la dosis letal al 50% de los casos o  $LD_{50}$  o cual es la dosis máxima en la que el fármaco no es letal o  $LD_0$ .

#### 4.4.2.2. Sólidos Estériles

Los sólidos estériles tales como los polvos y los liofilizados suelen ser altamente estables dada la falta de solvente o vehículo y son normalmente resistentes a las condiciones de almacenamiento cuando se encuentran correctamente elaborados y envasados. En el caso de estos medicamentos, la humedad es siempre el factor más importante que puede dañar su estabilidad, por lo que una degradación anormal del fármaco puede ser indicativa de la presencia de solvente, derivado de un secado deficiente o un mal envasado.

#### 4.4.2.3. Suspensiones

Puesto que las suspensiones poseen propiedades y características propias, requieren de la evaluación de atributos adicionales a los indicados por los lineamientos de la FDA y utilizados para las soluciones. Entre las propiedades físicas particulares a evaluar, se encuentra su viscosidad, su reología, la suspendibilidad, el tamaño de partícula y por ende, su capacidad para ser inyectado eficientemente y sin taponamientos.

#### 4.4.3. Protocolo de Estabilidad <<<http://www.fda.gov/cder/guidance/old028fn.pdf>, 1997, 3; [www.fda.gov/cder/guidance/1707dft.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/1707dft.pdf), 1998, 26-28>>

Un protocolo de estabilidad es un plan detallado para la generación y análisis de datos acerca de la estabilidad de un fármaco o un medicamento, ya sea para establecer su estabilidad durante el proceso de formulación o la fecha de caducidad respectivamente.

El plan debe incluir la información acerca de las pruebas que habrán de ser realizada, el método detallado que será empleado y las propiedades del fármaco o medicamento que serán evaluadas. Normalmente esto abarca la siguiente información:

- Grado técnico y fabricantes del principio activo y de los excipientes
- Tipo, tamaño y número de lotes
- Tipo, tamaño y origen de los envases y tapas
- Parámetros de prueba
- Métodos de prueba
- Criterio de aceptación
- Tiempos y formas de muestreos

- Condiciones de almacenamiento
- Análisis estadístico
- Pruebas para reevaluar la fecha de caducidad
- Presentación de datos

Tales pruebas deberán incluir las propiedades o parámetros que las respectivas autoridades indiquen y deberán ser manufacturadas por el laboratorio fabricante. También debe incluir las condiciones en las que el fármaco y/o medicamento habrán de ser almacenados, así como si podrá conservarse a temperatura ambiente o si requerirá de refrigeración o congelación.

## Referencias

1. Guideline for Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics (1997). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). December. **2004**.  
<http://www.fda.gov/cder/guidance/old028fn.pdf>
2. Guidance For Industry. Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (Draft) (1998). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). December. **2004**.  
[www.fda.gov/cder/guidance/1707dft.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/1707dft.pdf)
3. Guidance for Industry. Q1A Stability of New Drug Substances and Products (2001). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). December. **2004**.  
<http://www.fda.gov/cder/guidance/4282fnl.pdf>
4. (2004). United States Pharmacopeia 28/National Formulary 23. The United States Pharmacopeial Convention. Philadelphia PE, USA, National Publishing.
5. Avis, K. E., Lachman, L. y Lieberman, H. A. (1993). "Parenteral Drugs". Volume I. 2nd Edition. NY, USA. Marcel Dekker Inc.
6. Banker, G. S. (1990). "Modern Pharmaceutics". 2nd. New York. Marcel Dekker Inc.
7. Banker, G. S. (2002). "Modern Pharmaceutics". 4th Edition. New York, USA. Marcel Dekker Inc.
8. Barry, B. W. (1983). "Dermatological Formulations". Ney York, USA. Marcel Dekker Inc.
9. Brown, T. L. y LeMay, H. E. (1987). "Química: La ciencia Central". México D. F. Prentice-Hall Inc.
10. Gennaro, A. R. (2000). "Remington Farmacia". 1. 20a. Buenos Aires, Argentina. Editorial Médica Panamericana.

11. Helman, J. (1981). "Farmacotecnia, Teoría y Práctica". Tomo II México D.F. Compañía Editorial Continental.
12. Houssay, A. B. (1980). "Fisiología Humana". 5a Edición. Buenos Aires, Argentina. El Ateneo.
13. Maron, S. H. y Prutton, C. F. (2003). "Fundamentos de Físicoquímica". México D. F. Grupo Noriega Editores.
14. McMurry, J. (1994). "Química Orgánica". 3ra Edición. México D. F. Grupo Editorial Iberoamericana.
15. Rey, L. y May, J. C. (2004). "Freeze Drying/Liophilization of Pharmaceutical and Biological Products". 2nd Edition. New York, USA. Marcel Dekker Inc.
16. Sarabia, M. M. (2001). Desarrollo de un Programa en Ambiente Multimedia para Estabilidad de Fármacos y Medicamentos. Tecnología Farmacéutica. 2001, UNAM. FES-Cuautitlán.
17. Turco, S. y King, E. (1979). "Sterile Dosage Forms". 2nd edition. Philadelphia, USA. Lea & Febiger.
18. Vila Jato, J. L. (2001). "Tecnología Farmacéutica". Volumen 1 Madrid, España. Síntesis.
19. Wingrove, A. S. y Caret, R. L. (1984). "Química Orgánica". México D. F. Harla.

Capítulo  
V

# Formulación de Parenterales Inyectables de Alto Volumen

**5.1. Introducción** <<Avis, 1993, 249,250; Gennaro, 2000, 937,938; Turco, 1979, 163-165,168>>

Los Parenterales de Gran Volumen tienen un uso ampliamente difundido en hospitales dadas las ventajas que ofrecen en la atención de pacientes que requieren de recibir tratamiento por periodos prolongados.

Los parenterales de gran volumen son denominados de éste modo por la USP refiriéndose a los medicamentos líquidos estériles envasados en presentaciones de 100ml o más. Por su parte, la FDA, extiende su definición, estableciendo que tales parenterales deben ser infusiones intravenosas, soluciones para irrigación, diálisis peritoneales, y unidades de colección de sangre con anticoagulante (Figura 5-1). En este trabajo solo son considerados los medicamentos diseñados para su uso como infusiones intravenosas. Los parenterales de este tipo difieren enormemente de los de pequeño volumen tanto en el uso que se les da, como en los criterios que influyen en el proceso de formulación, pues son empleados para:

1. Suministro de agua, electrolitos y carbohidratos simples (mono y disacáridos) necesarios para el cuerpo
2. Fungir como vehículo para fármacos compatibles con la infusión.
3. Suministrar nutrientes en pacientes que no pueden ser alimentados oralmente
4. Regular el pH del cuerpo
5. Elevar los niveles de plasma en sangre
6. Servir como diuréticos en pacientes que retienen líquidos
7. En terapia de diálisis en pacientes con mal funcionamiento renal
8. Suministrar agentes de contraste para mejorar la apreciación de diagnóstico en rayos X



Figura 5-1. Distintas presentaciones de parenterales de gran volumen en envases plásticos.  
([www.rommelag.com](http://www.rommelag.com), Abr. 4, 2004)

Como puede apreciarse, ninguna de las aplicaciones enlistadas implica el uso de principios activos como parte de la formulación, salvo en el caso en el que un fármaco es adicionado durante la administración, usando al líquido solo como un vehículo. Como se verá más adelante, este tipo de aplicación tiene varias implicaciones y limitaciones y es un factor que influye en la formulación de los parenterales de gran volumen.

La administración Intravascular es la única posible para los parenterales inyectables de gran volumen por lo que no existen consideraciones acerca de la absorción de fármacos o de los componentes de la fórmula (Figura 5-2). Sin embargo, dados los altos volúmenes de líquidos y la irritación que el inyectable puede ocasionar a los vasos sanguíneos, deberá de ser tomada en cuenta la velocidad de infusión, así como los riesgos de sepsis y de reacciones adversas causados por el paso libre del fluido al torrente sanguíneo.



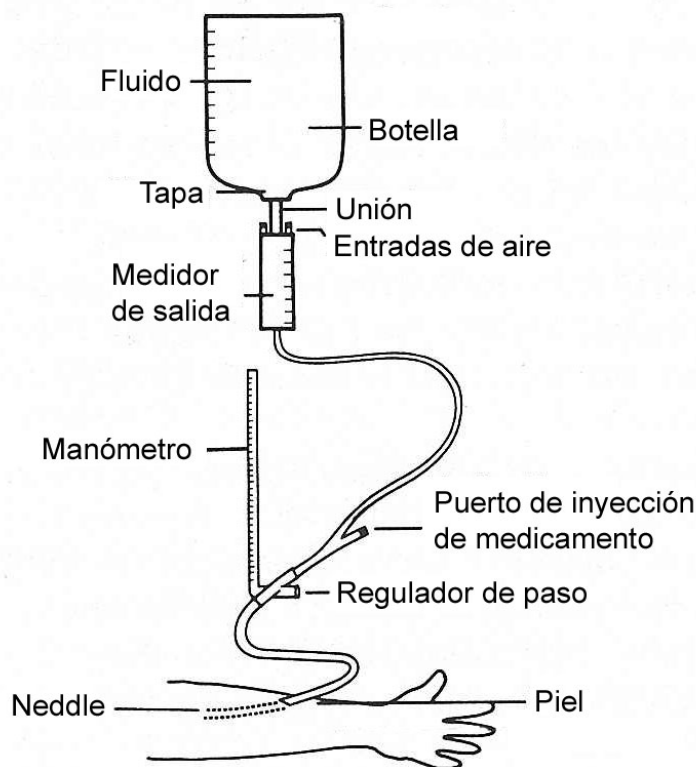


Figura 5-2. Diagrama básico de un dispositivo de infusión intravenosa. (Avis, 1993, Pp. 46)

## 5.2. Principios de formulación

El organismo requiere para su correcto funcionamiento del establecimiento y mantenimiento de varios equilibrios. El pH, la tonicidad, la osmolaridad, la correcta concentración de varios componentes en los distintos fluidos y el nivel de dichos fluidos, son factores que conforman tales equilibrios y deben ser considerados durante la formulación. Los parenterales de gran volumen agregan grandes cantidades de líquidos al organismo y con el, otros componentes que pueden alterar de manera positiva o negativa el equilibrio existente, de ahí, la importancia de entender la manera en la que el parenteral habrá de influir sobre dichos factores.

### 5.2.1. Tipos de compartimientos <<Avis, 1993, 251>>

En el capítulo dos, se presentan distintos modelos farmacocinéticos con los que se explicaba la forma en la que un principio activo era distribuido a lo largo de uno o más compartimientos en el organismo. Aunque de un modo simplista, tales modelos representan un hecho que ocurre en el organismo de un modo mucho mas complejo.

En el organismo existen varios compartimientos separados por distintas membranas, dentro de cada uno de los cuales existen diferentes sistemas constituidos por fluidos y compuestos en solución y/o en suspensión (Figura 5-3). Los compartimientos referidos son <<Houssay, 1980, 442,443>>:

- a) Intravascular. Este compartimiento comprende el interior de venas y arterias, por lo que es el que contiene a la sangre y a todos los componentes de la misma. Dentro de los elementos que componen el plasma sanguíneo se incluyen proteínas a las que pueden unirse los distintas distintos fármacos.
- b) Intracelular. Es el compartimiento comprendido por el interior de las distintas células. Aunque no es un compartimiento continuo se considera como único, en el cual existe una alta concentración de potasio, fosfatos y proteínas. En algunos casos, puede haber altas concentraciones de lípidos.
- c) Intersticial. Comprende el espacio extravascular sin incluir al interior de las células. Este compartimiento contiene altas cantidades de sodio y cloro.
- d) Extravascular. Es el compartimiento comprendido por la suma del intracelular y el intersticial.

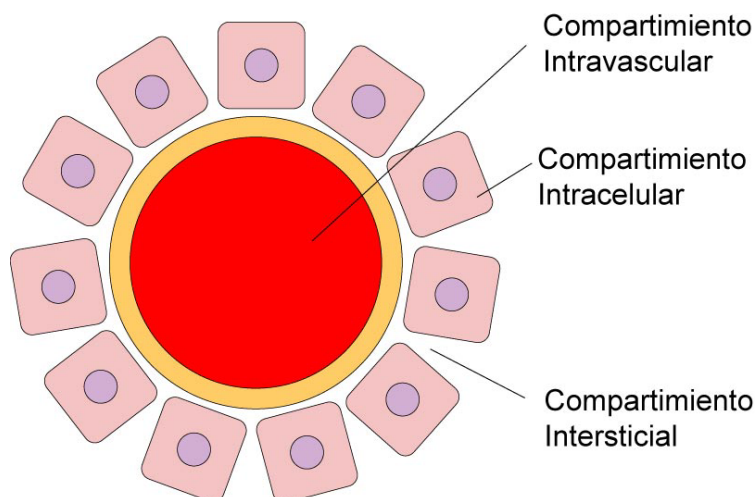


Figura 5-3. Diagrama de un corte diagonal de un vaso sanguíneo que muestra los distintos compartimientos.

En un buen estado de salud del organismo, todos estos compartimientos se encuentran en equilibrio de tonicidad y osmolaridad, de modo que puedan conservar sus concentraciones y niveles de fluidos. Por el contrario, un desequilibrio producto de enfermedad, trauma o como resultado de un procedimiento quirúrgico, debe ser atendido. Por ello, la formulación de los parenterales de gran volumen debe estar enfocada en el reestablecimiento de tales equilibrios considerando los factores mencionados.

## 5.2.2. Parámetros a considerar en la formulación

### 5.2.2.1. Parámetros fisiológicos

#### 5.2.2.1.1. Osmolaridad y tonicidad <<Avis, 1993, 252; Houssay, 1980, 2,3,14,15>>

La osmosis es el paso recíproco de líquido y solutos entre dos o más compartimientos a través de una membrana semipermeable. Tal flujo está dictado por la búsqueda de un equilibrio entre ambos sistemas de modo que cuando existe un desequilibrio, existirá un desplazamiento de líquido hacia el compartimiento con la mayor concentración de soluto al mismo tiempo que los

solutos que puedan atravesar la membrana pasarán al compartimiento con la menor concentración, todo esto en la búsqueda de un equilibrio iónico. La osmolaridad se expresa en miliosmoles (mOsmol) sobre litro y establece la resistencia del sistema al desplazamiento entre compartimentos. Para calcularla se emplea ecuación 5-1:

$$\text{mOsmol} = \frac{\text{g / litro de solución}}{\text{PM del soluto}} \times 1000 \times \# \text{ de iones} \quad (\text{Ec. 5-1})$$

De este modo es posible calcular la concentración de un soluto requerida en un compartimiento para mantener una relación de osmolaridad que sea isotónica con respecto a los demás compartimentos. La osmolaridad del plasma del cuerpo humano es de 306 miliosmoles sobre litro. La tonicidad, como ya se ha visto, está relacionada con la osmolaridad por lo que es importante que ésta última se mantenga en equilibrio de modo que la tonicidad también se mantenga estable.

Es importante buscar la isotonicidad en las soluciones administradas con la finalidad de restaurar y mantener el equilibrio en los distintos compartimentos. Cuando una solución es hipotónica existe el riesgo de que distintas células se hinchen hasta el punto de estallar buscando la absorción del exceso de líquido. Por el contrario, en ocasiones pueden aplicarse soluciones hipertónicas en el organismo sin que esto signifique un problema debido a que el constante flujo de la sangre a través de los vasos sanguíneos permite una rápida dilución de la solución administrada. En estos casos, el factor a considerar será el que tan irritante puede ser el soluto o el vehículo para los vasos cercanos al sitio de administración, a fin de tomar las precauciones de controlar la velocidad de infusión y alternar su sitio.

### 5.2.2.2. Parámetros fisicoquímicos

#### 5.2.2.2.1. pH <<Avis, 1993, 255; Banker, 2002, 407>>

El pH puede influir en la estabilidad de la solución, en su solubilidad, en la interacción de la solución con las paredes internas del envase y finalmente, en la degradación de algunos de los componentes de la fórmula. Por otro lado, el pH debe estar comprendido dentro de un rango aceptable para su infusión dentro del torrente sanguíneo, de modo que no genere daños en los tejidos cercanos al sitio de administración y que no produzca un cambio brusco en la sangre en cuanto a su pH o la degradación de sus componentes. Por su parte, la sangre suele ser un amortiguador de pH bastante eficiente, dado su constante flujo, lo que permite la dilución de la infusión a medida que es administrada. En general, se considera admisible un rango de pH de 3 a 10.5 para los parenterales de gran volumen cuando no es necesario administrarse por periodos prolongados, mientras que para formulaciones que deben ser empleadas en grandes cantidades, debe acercarse en la medida de lo posible al pH fisiológico (7.4). Cuando se requiere de hacer uso de un amortiguador que mantenga la estabilidad de la solución, debe buscarse la concentración mínima necesaria a fin de disminuir el riesgo de toxicidad y de facilitar a la sangre el reajuste del pH.

#### 5.2.2.2.2. Solubilidad <<Vila Jato, 2001, 154-159>>

La mayoría de las preparaciones existentes en la actualidad están dadas en concentraciones por debajo de su máxima solubilidad por lo que normalmente esto no es un problema. Sin embargo, es prudente tener en cuenta ciertas consideraciones a fin de asegurar una correcta solubilización de cada uno de los componentes:

- Realizar la solución en una temperatura que permita un proceso rápido, sencillo y que no represente el riesgo de degradar a sus componentes.
- Buscar el pH óptimo para solubilizar cada uno de los componentes
- Agregar primero los componentes menos solubles a fin de facilitar el proceso.<sup>9</sup>

### 5.2.2.3. Parámetros Físicos

#### 5.2.2.3.1. Luz y temperatura <<<http://www.fda.gov/cder/guidance/old028fn.pdf>, 1997, 20>>

Los parámetros físicos más importantes a considerar son la luz y la temperatura, cuyos efectos deben evaluarse en las soluciones formuladas a fin de determinar si existe el riesgo de degradación de algunos componentes y establecer las medidas que pueden ser tomadas para evitar o disminuir los efectos negativos. A este respecto, las consideraciones suelen ser las mismas que las realizadas para los parenterales de pequeño volumen.

#### 5.2.2.3.2. Vehículos <<Avis, 1993, 255; Turco, 1979, 164; Vila Jato, 2001, 171-174>>

El vehículo universal para éste tipo de parenterales es el agua para inyección. No suelen usarse cosolventes (con excepción del etanol) dado que se administran grandes cantidades de solución, por lo que otros solventes orgánicos resultarían tóxicos. En algunos casos se pueden emplear emulsiones, en las cuales el agua para inyección es la fase continua y lípidos como triglicéridos, fosfolípidos de huevo y glicerina pueden ser usados como la fase oleosa.

---

<sup>9</sup> Los aminoácidos son especialmente sensibles a los cambios de pH y llegan en varios casos, dada su naturaleza ácida, a modificar el pH del medio, afectando la solubilidad de otros componentes por lo que un amortiguador puede ser necesario.

#### **5.2.2.3.3. Envases** <<Avis, 1993, 256>>

Los envases deben ser seleccionados de modo que sean resistentes a la naturaleza ácida o básica de la solución que sea formulada con el fin de evitar la reacción o desgaste de las paredes internas.

Se emplean tanto envases de vidrio o de plástico para los parenterales de gran volumen, y elastómeros como tapas para ambos casos. Los envases y tapas deben ser evaluados a fin de asegurarse que el envase y material elegidos sean adecuados para su uso con la solución que está siendo formulada.

Tales evaluaciones deben estar enfocadas a determinar si existe interacción entre la solución y las paredes internas del envase que puedan derivar en una erosión que produzca la liberación de partículas o lo solubilice en el vehículo, en la absorción de uno o más solutos hacia el envase o en la reacción entre envase y solutos que implique la degradación de estos últimos.

Durante el proceso de formulación es importante recibir en la medida de lo posible por parte del fabricante, las especificaciones de los envases y de los materiales con los que son fabricados con respecto a su composición, resistencia a la esterilización, intervalos de pH y exposición a la luz, entre otros, a fin de poder determinar los envases más adecuados para ser evaluados experimentalmente. En ocasiones, los fabricantes pueden colaborar en la selección de los envases basados en información proporcionada por los equipos de formulación y algunas veces en que las pruebas sean realizadas por ellos mismos. Esto ocurre principalmente en los casos en los que el fabricante de envases no está en condiciones de facilitar información acerca de la formulación del envase por considerarse secreto industrial.

**5.3. Estabilización de parenterales inyectables de gran volumen** <<Avis, 1993, 257>>

Al igual que con otras formas farmacéuticas, las soluciones para este tipo de parenterales pueden requerir de aditivos que permitan estabilizarlas y preservarlas en condiciones adecuadas durante el tiempo que permanezcan almacenadas, previas a su administración. Sin embargo, en el caso de los parenterales de gran volumen debe tomarse en cuenta el hecho de que muchas de las soluciones están destinadas a su uso en tratamientos terapéuticos que pueden tomar largos periodos de tiempo y consecuentemente requieren de la administración de grandes cantidades de dichas soluciones. El uso de todo aditivo deberá estar sujeto al hecho de que no debe ser tóxico al ser administrado en tales condiciones, que no debe ser acumulable de modo significativo en el organismo, y que las concentraciones máximas alcanzables en el mismo no representen un riesgo para el paciente. Los agentes quelantes por ejemplo, suelen ser utilizados en cantidades muy bajas en solo algunas soluciones, mientras que los amortiguadores suelen ser ácidos o bases que tienen una función de ajuste de pH más que la de su estabilización. Para el caso de los antioxidantes, estos son empleados solo en muy bajas concentraciones en soluciones de azúcares o de aminoácidos y solo pueden ofrecer una protección parcial, de modo que se deben tomar precauciones adicionales, como el uso de nitrógeno para desplazar el oxígeno del envase o recubrimientos que impidan el paso de oxígeno por permeabilidad.

**5.4. Electrolitos, carbohidratos, y preparaciones nutritivas** <<Avis, 1993, 258; Turco, 1979, 164-174,247-256>>

Dependiendo del tipo de tratamiento al que se esté enfocando, existen distintos tipos de preparaciones, cada una con características propias acerca de su composición, elaboración, condiciones de manejo y estabilidad. Existen soluciones



que pueden combinar dos tipos de componentes, pero esto no es común y no se aplica a todos los casos puesto que tales combinaciones no siempre son compatibles. <<Avis, 1993, >>

Por ejemplo, Hi-Bumin® AL 5% (albúmina humana) no debe mezclarse con otros medicamentos como los hidrolizados de proteína, mezclas de aminoácidos y soluciones que contengan alcohol. El Amsalip® (Emulsión inyectable de Aceite de soya, lecitina de huevo, glicerol) no se debe mezclar en el mismo frasco que contiene la emulsión con electrolitos, vitaminas ni otro tipo de aditivos o soluciones de nutrición parenteral, debido al riesgo de afectar la estabilidad de la emulsión, o bien, realizar dicha mezcla siempre y cuando su estabilidad haya sido establecida. Se debe tener especial cuidado en la adición de calcio y magnesio. El Procalamine® (solución de aminoácidos al 3% y glicerina al 3% con electrolitos) combina aminoácidos con electrolitos pero no incluye lípidos en su formulación<<<http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm/default.htm>, 2003>>.

#### **5.4.1. Soluciones de electrolitos** <<Avis, 1993, 258,259; Turco, 1979, 166,167,171,172>>

Las soluciones de electrolitos tienen la función de reestablecer el balance de pH y de concentración de iones en los distintos compartimentos a la vez que de rehidratar al organismo. Existen varias fórmulas ya establecidas de electrolitos, algunas de las cuales incluyen carbohidratos como dextrosa para aportar calorías cuando existen cuadros de diarrea o vómito. Las preparaciones de electrolitos suelen incluir:

- a) Cloruro de sodio: Reestablece la pérdida de sal fisiológica durante un cuadro de deshidratación.
  
- b) Acetato de sodio: El acetato funciona como un agente alcalinizante que restituye el pH del organismo en caso de acidez metabólica.

- c) Gluconato de sodio: Actúa como precursor del iones carbonato, los cuales actúan como reguladores del pH, estabilizándolo.
  
- d) Cloruro de potasio: Ayuda a reestablecer los niveles de potasio normales en el organismo que pueden verse afectados por deshidratación o por el estrés en el paciente por encontrarse hospitalizado.
  
- e) Cloruro de magnesio: Restituye los niveles de magnesio en el organismo.
  
- f) Lactato de sodio: Es metabolizado en el hígado para generar glucógeno y posteriormente agua y carbono, con lo que alcaliniza el organismo.
  
- g) Cloruro de calcio: Restituye los niveles de calcio en el organismo.

#### **5.4.2. Soluciones de carbohidratos** <<Avis, 1993, 168,169; Turco, 1979, 259,260>>

Las soluciones de carbohidratos cumplen la función de proveer al organismo con el aporte calórico necesario cuando existen cuadros de deshidratación acompañados con vómito, o diarrea que impidan una correcta digestión en el paciente. La más común de las preparaciones es la de dextrosa al 5%, la cual puede dar un aporte de 170 calorías por litro de solución. En varias ocasiones esto no es suficiente, por lo que existen adicionalmente preparaciones de dextrosa que pueden llegar a concentraciones de hasta 70% para pacientes que requieren de permanecer en cama por periodos muy prolongados. Siendo fácil de absorber y poco irritante, puede administrarse hasta un litro cada dos horas en el caso de las concentraciones bajas. Otra preparación que se ha popularizado es la de fructosa, que se emplea en lugar de las soluciones de glucosa. Se asimila más fácilmente que la dextrosa y puede ser empleada en formulaciones junto con ésta última.

En cualquier caso, es requerida la adición de cloruro de sodio para asegurar la isotonicidad de la solución.

#### **5.4.3. Preparaciones nutritivas** <<Avis, 1993, 169,171; Turco, 1979, 260-262>>

Además de la restitución de electrolitos y el aporte calórico de carbohidratos, el organismo requiere de otros nutrientes cuando no está en condiciones de ser alimentado oralmente. Las preparaciones nutritivas incluyen también a aminoácidos, minerales, ácidos grasos y vitaminas que aportan parte de los requerimientos del paciente. Cada uno de estos componentes en la solución implica problemas particulares en cuanto a su solubilización y estabilización que deben ser resueltos sin afectar a los demás componentes. En algunos casos esto no es posible, por lo que se administran preparaciones separadas.

Para los ácidos grasos se ha requerido de superar problemas relacionados con la estabilidad de la emulsión, el tamaño de las gotas de la fase discontinua, la toxicidad de los tensoactivos a utilizar y la formación de ácidos grasos libres antes de conseguir una emulsión adecuada para su uso en parenterales.

Actualmente se utilizan los aceites de frijol de soya y cártamo para la elaboración de emulsiones, que están compuestos de ácidos grasos tales como el palmítico, linoléico, esteárico, mirístico, araquídico y behénico. También se emplea yema de huevo, que es rica en fosfolípidos. Como agente tensoactivo se emplea glicerina y agua para inyección para la fase acuosa continua. El tamaño de las gotas debe ser menor a 0.3 micras de modo que no implique problemas de flujo y absorción o genere la obstrucción de vasos sanguíneos.

Para el caso de los aminoácidos, existen varias formulaciones que combinan aminoácidos esenciales y no esenciales, adaptando los contenidos a los distintos cuadros y terapias que puedan ser empleadas en cada caso. En algunas

formulaciones por ejemplo, se omite el contenido de algunos aminoácidos cuando el paciente presenta deficiencias o insuficiencias renales o hepáticas que afecten el metabolismo. Por el contrario, debe de asegurarse que se reciban los aminoácidos esenciales que el paciente requiera a fin de lograr una nutrición óptima. Los aminoácidos deben de ser administrados junto con un aporte de carbohidratos de modo que no sean empleados para la generación de energía sino para la producción de proteínas.



Figura 5-4. Los pacientes que requieren de hospitalización prolongada deben ser alimentados vía intravenosa en varios casos. (<http://www.sutterroseville.org>, Abr. 16, 2005)

### 5.5. Nutrición parenteral <<Avis, 1993, 262-263; Turco, 1979, 173,174,247-256>>

En los casos en los que un paciente debe de permanecer alimentado por largos periodos de tiempo, los ajustes a las formulaciones deben ser hechos de modo que estén a la altura de las circunstancias. Uno de los ajustes es la concentración de los componentes de la solución puesto que, mientras que una preparación de dextrosa al 5% puede ser conveniente en los casos en los que se busca la hidratación del organismo, puede ser contraproducente en pacientes que

requieren de guardar cama por periodos prolongados, por lo que pueden emplearse concentraciones de hasta 70%. Un cambio en la concentración de los solutos en la solución supone un cambio en la osmolaridad y en la tonicidad de la misma, por lo que en estos casos debe advertirse la importancia de variar la velocidad de infusión y buscarse el alternar los sitios de administración a fin de disminuir la irritación.

Otro factor a considerar es la necesidad de emplear mas de un tipo de solución, varias veces de manera simultanea para proporcionar una nutrición completa al organismo. En tales casos existen dos opciones, las cuales dependerán de la duración y tipo de tratamiento.

- a) Administración por venas periféricas: Esta alimentación se da en los casos en los que los pacientes requieren de ser alimentados por infusión por un periodo relativamente corto (días o semanas) y que estarán en condiciones de alimentarse vía oral. En estos casos suelen emplearse soluciones en concentraciones isotónicas. Suele ser necesaria la infusión de varias soluciones de modo simultaneo.
  
- b) Administración por venas centrales: Se emplea para los casos en los cuales los tratamientos son muy extensos y requieren de guardar cama, por lo que no es conveniente sobrehidratarlos. Las soluciones empleadas en estos casos suelen ser más concentradas y por tanto, suelen tener osmolaridades elevadas, haciéndolas hipertónicas. Dada la hipertonicidad de las soluciones, deben tomarse precauciones que eviten o minimicen el riesgo de irritación.

Una desventaja actual en la formulación de soluciones nutritivas es la incapacidad para elaborar una sola preparación que contenga todos los grupos incluidos (electrolitos, vitaminas, minerales, aminoácidos, ácidos grasos y carbohidratos). Esto se debe a la interacción química entre los distintos solutos al

momento de la esterilización. Ocurre principalmente entre los aminoácidos y para los ácidos grasos con los carbohidratos, especialmente la dextrosa, pues ocurre la reacción de Maillard en el momento de la esterilización. Para poder minimizar el problema se emplean equipos de administración con forma “Y” con dos agujas para los envases de modo que puedan ser administrados simultáneamente.

#### **5.6. Evaluación del producto en condiciones extremas** <<Avis, 1993, 263-272>>

Es necesario realizar pruebas que ayuden a evaluar el desempeño de la solución y el envase en conjunto bajo condiciones que sobrepasan las que normalmente pueden encontrarse durante el manejo, transporte y almacenaje. Las pruebas más importantes de este tipo son:

- a) De esterilidad: Con el fin de cerciorarse de que la solución fue correctamente esterilizada ya dentro del envase, se realizan pruebas en las cuales se emplean algunas de las soluciones ya envasadas y esterilizadas a las cuales se les inoculan microorganismos altamente resistentes al calor. El tipo y nivel de microorganismos es el necesario para establecer que las probabilidades de que hayan sobrevivido después de una esterilización adecuada sea menor a una en un millón. También se evalúa la influencia del diseño del envase en la esterilización de modo que zonas como la boca del envase no sean obstáculo para alcanzar la temperatura adecuada. La resistencia al calor y el efecto que éste tiene sobre el envase y la solución se analizan sometiendo a ambos a dos o tres ciclos de esterilización, analizando posteriormente los posibles cambios químicos y físicos.
  
- b) Resistencia al impacto: En esta prueba se dejan caer a los envases llenos y dentro del envase secundario desde una altura de 1.5 m a fin de evaluar su resistencia.

- c) Cambio de temperatura: Los envases llenos se someten a cambios bruscos de temperatura a fin de evaluar su resistencia al agrietamiento, deformación o cambios en su conformación molecular.

Además de estas pruebas, existen otras tantas que dependen del material o materiales que componen al envase. Dichas pruebas están especificadas por la USP y otras farmacopeas e incluyen pruebas químicas, físicas, biológicas y de toxicidad que se realizan con respecto a las partículas que puedan ser liberadas por el envase y la tapa hacia la solución. Estas pruebas son de gran importancia pues aportan evidencia de la estabilidad del medicamento al momento de su aprobación.

**5.6.1. Evaluación de la estabilidad** <<<http://www.fda.gov/cder/guidance/old028fn.pdf>, 1997, 18,19,24-26; [www.fda.gov/cder/guidance/1707dft.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/1707dft.pdf), 1998, 7-11>>

Las pruebas permiten establecer la vida de anaquel y estimar la fecha de caducidad de un lote, también proporcionan información acerca de los factores ambientales a los que el medicamento es especialmente susceptible y el tipo de daño que tal factor ejerce sobre el envase y/o la solución. En el caso de las pruebas realizadas a los parenterales de gran volumen, éstas son similares las de los de pequeño volumen. La evaluación debe incluir como adicionalmente los parámetros de detección y cuantificación de extractos provenientes del envase y el volumen real de los mismos.

Las pruebas relacionadas con el envase están encaminadas a analizar los posibles cambios en el mismo y en la solución tales como: modificación de pH y/o concentración de uno o más componentes; desgaste de las paredes del envase y presencia de partículas del mismo en la solución; el nivel de degradación de los solutos, la pérdida de volumen y oxidación de la solución, entre otras. Las pruebas

a realizar dependerán en ocasiones del tipo de envase a ser empleado, de modo que un envase de vidrio será sujeto a un análisis distinto al de uno de plástico.

Las pruebas de estabilidad aceleradas y de largo plazo deben ser las mismas que para los parenterales de bajo volumen, con condiciones y tiempos de muestreo iguales (Tabla 5-1).

Prueba	Condiciones	Tiempo de duración
Prueba Acelerada	40° C ± 2° C/75% ± 5% Humedad relativa	6 meses
Prueba a largo plazo	25° C ± 2° C/60% ± 5% Humedad relativa	12 meses
En caso necesario: Prueba intermedia	30° C ± 2° C/60% ± 5% Humedad relativa	12 meses

Tabla 5-1. Condiciones para la distintas pruebas de estabilidad.

**5.6.2. Condiciones de procesamiento que afectan la formulación** <<Avis, 1993, 268,269>>

Si bien las distintas etapas del proceso de fabricación de cualquier forma farmacéutica implican una serie pasos necesarios para la producción adecuada del producto, también representan un reto durante la etapa de formulación. Cada una de las operaciones presenta distintos inconvenientes y limitantes que influyen en la formulación misma. Del mismo modo, en toda etapa de fabricación se requiere que el producto en proceso cumpla con un control de calidad, el cual debe de ser establecido en la formulación del producto y del cual dependerá que el lote no sea desechado y pueda pasar a la siguiente etapa. Entre los factores



que deben considerarse en la elaboración de parenterales de gran volumen pueden mencionarse:

- Control de Calidad de:
  - Materias primas: El nivel de pureza de los excipientes así como sus propiedades (tamaño de partícula, conformación cristalina, etc.) pueden alterar los tiempos y temperatura de disolución, entre otros.
  - Envases: Los envases interactúan en mayor o menor grado con las soluciones pudiendo degradarlas. Se habla con mas detalle de este aspecto más adelante.
  - Otros insumos (filtros, indumentaria desechable, etc.): Puesto que el proceso de formulación debe contemplar las condiciones de producción, así como los pasos de la misma, el uso de algunos insumos estará sujeto a los requerimientos para la fabricación. Por el contrario, en ocasiones la formulación deberá ajustarse a criterios de costo y por tanto, al uso de ciertos insumos.
  
- Validación de procesos:
  - Solubilización
  - Envasado
  - Esterilización
  
- De instalaciones:
  - Diseño de la línea de producción: Puesto que la infraestructura requerida para la fabricación de parenterales no puede ser fácilmente modificada, la formulación debe ser hecha de modo que se adapte a las condiciones de producción disponibles.
  - Condiciones de asepsia: Preservar la asepsia significa seguir una serie de procedimientos, los cuales requieren de tiempo que en ocasiones obliga a redimensionar el tamaño de los lotes que pueden ser terminados en una sesión de operaciones en las instalaciones.

- **Equipamiento:** El tamaño y el tipo de equipos con los que se cuenta en una máquina influye directamente en la formulación de un parenteral.

Cada uno de estos factores y muchos otros influirán en el producto final y por tanto deben ser correctamente considerados desde un principio.

### **5.6.3. Consideraciones en el uso del inyectable como vehículo para otros medicamentos** <<Turco, 1979, 277-283>>

Es una práctica común en la farmacia hospitalaria el uso de los parenterales de gran volumen como vehículos para la administración de otros fármacos vía Intravascular. Aunque no se cuenta con cifras exactas, se estima que entre un 60 y un 80% de los parenterales de gran volumen sirven para este propósito. En estos casos, debe tenerse en cuenta las siguientes consideraciones:

- Los parenterales de gran volumen han sido formulados con el propósito principal de servir en el tratamiento de cuadros de deshidratación y desnutrición, así como para mantener niveles adecuados de fluidos, electrolitos y nutrientes en pacientes que se encuentren bajo condiciones que les impidan alimentarse oralmente.
- Que el agregado de cualquier sustancia en la solución de tales parenterales puede alterar sus propiedades hasta el grado de hacerla inservible para su uso.
- Que si bien las soluciones pueden ser compatibles con ciertas sustancias hasta determinadas concentraciones, no es la función para la que están formuladas y por tanto no es requisito para su aprobación el que puedan usadas como vehículo para tales sustancias.
- Deben realizarse pruebas para cada solución con el fin de determinar cuales fármacos son compatibles con ellas. Para los fármacos que no son compatibles, éstos deben ser señalados en el empaque y en la etiqueta del

envase a fin de que el personal hospitalario esté al tanto de las restricciones de su uso como vehículo.

Como parte de los estudios que deben realizarse para la aprobación de un parenteral de gran volumen, deben realizarse pruebas de compatibilidad de la solución con un listado de fármacos, los cuales varían según el tipo de solución del que se trate y del envase en el que esté contenida. Un cambio de envase de un medicamento ya aprobado se considera como un medicamento nuevo y debe estar sujeto a las mismas pruebas. Cuando existan varias presentaciones de la misma solución pero en distintas concentraciones de los componentes, se emplea la formulación con la mayor concentración para el estudio a fin de ahorrar tiempo y recursos realizando menos pruebas. Si tal formulación es aprobada, las demás lo serán también; en caso contrario, deberán realizarse estudios adicionales.

Los estudios de compatibilidad deben de cumplir con los siguientes aspectos:

1. Desarrollo y uso de un método analítico específico para la cuantificación del fármaco adicionado en presencia de productos de degradación.
2. La concentración del fármaco adicionado en la solución debe ser como máximo, la misma que se encontraría en una práctica hospitalaria normal.
3. La concentración inicial del fármaco y de la solución antes de la adición debe de ser mínimo del 90% de la especificada en las fórmulas respectivas.
4. La mezcla deberá ser almacenada por 24 horas a temperatura ambiente.
5. Se deben de muestrear las mezclas en tiempo cero y a las 24 horas para analizar la concentración del fármaco y el pH de la mezcla y debe realizarse una examinación visual de la misma en búsqueda de cambios de coloración, grumos o precipitados.
6. Los mismos exámenes visuales deberán ser realizados en periodos de 6 horas
7. Si los análisis de valoración muestran que la concentración del fármaco ha disminuido a un nivel del 85% o menor después de 24 horas, deberá

repetirse la prueba, ésta vez con análisis de concentración a las 0, 4 y 8 horas a fin de analizar la cinética de degradación.

En ocasiones, el examen visual puede por si mismo manifestar una incompatibilidad entre el fármaco adicionado y la solución por la formación de precipitados, cambio de coloración o turbidez. Tal incompatibilidad puede deberse tanto a la interacción del principio activo y/o de sus aditivos con la solución, alterando su pH, reaccionando con los solutos, etc. Si es del interés del fabricante del parenteral de gran volumen hacer compatible a la formulación con ciertos aditivos (por el aumento en las ventas que esto puede significar), la información arrojada por estos estudios puede ser de gran utilidad al momento de reformular la solución y/o cambiar el envase.

#### **5.6.4. Revisión** <<Avis, 1993, 272-273>>

Como ya se ha hecho mención antes, la formulación de un nuevo parenteral enfrenta retos que van más allá de la búsqueda de la composición en las concentraciones correctas para la obtención del efecto terapéutico deseado. En ocasiones, el proceso de elaboración de un parenteral plantea verdaderos retos que deben ser abordados y superados en la etapa de formulación. Por ejemplo, lograr la solución de un componente poco soluble puede requerir del calentamiento del solvente, la alteración de pH o la formación de algún complejo que aumente su solubilidad. Adicionalmente deben considerarse las posibles reacciones que tales operaciones puedan generar en otros componentes, y por tanto, en el orden en el que deben agregarse para evitar tales efectos.

Todas las acciones que puedan ser requeridas para sortear este tipo de obstáculos deben ser previstos basados en la información sobre las propiedades de cada uno de los componentes de la formulación de modo que no surjan

imprevistos que impliquen retrasos, aumento de los costos de formulación e incluso la cancelación del proyecto.

**5.7. Desarrollo de la formulación** <<[www.fda.gov/cder/guidance/6419fnl.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/6419fnl.pdf), 2004, 4-6; Avis, 1993, 280>>

El desarrollo de un nuevo medicamento, no importando la forma farmacéutica o vía de administración, requiere de un proceso de formulación que involucra una gran cantidad de aspectos:

- La coordinación de varios equipos de trabajo
- La disponibilidad de recursos materiales, logísticos, económicos y humanos
- La recavación previa de extensa información técnica y científica concerniente a todos los procesos, materiales, maquinaria, y regulaciones existentes relacionadas con el desarrollo del proyecto.

Adicionalmente a estos factores es necesario mantener un control de los pasos a tomar durante el desarrollo de la formulación de modo que toda la información generada sea correctamente procesada y puedan tomarse las decisiones adecuadas con respecto al próximo paso a seguir. Para asegurar dicho control se han desarrollado métodos que permiten diseñar y visualizar el proceso de formulación de un modo más eficiente y estructurado.

**5.7.1. La lista de revisión (checklist)** <<Avis, 1993, 274>>

La lista de revisión es un procedimiento sencillo en el cual se incluyen de un modo general y sin grandes detalles, todas las actividades que puedan considerarse necesarias para el desarrollo de la formulación. La intención del listado de revisión es poder visualizar a grandes rasgos las implicaciones que

cada etapa tendrá en el proceso de formulación. Una de las ventajas de este proceso es que los desarrolladores pueden agregar todo paso o etapa que consideren necesaria, hacer cambios o eliminar pasos que encuentren innecesarios, todo esto antes de comenzar la estructuración del proceso. Otra de las ventajas es que una lista de revisión principal puede derivar en listas de revisión secundarias que incluyan los factores a considerar para uno de los pasos de la lista primaria. De este modo, se ramifican distintos niveles de listas de un modo similar a un cuadro sinóptico, se ordenan y enumeran los pasos incluidos y comienza de este modo la estructuración del proceso y la delegación de responsabilidades.

#### **5.7.2. Matriz** <<Avis, 1993, 274>>

La matriz constituye la estructuración y esquematización de los distintos grupos y fases que componen el proceso de formulación, de modo que la forma en la que se encuentran organizados y el lugar que cada grupo de trabajo ocupa en el proceso sea visible para todos los demás grupos (Tabla 5-2). Esto permite una mayor comunicación entre los distintos éstos, una mayor conciencia del lugar que ocupan en el proceso y una mayor claridad en cuanto a las responsabilidades que atañen a cada uno. La secuencia numérica en las celdas de la matriz no solo establece el orden en el que el proceso esta secuenciado sino que da nombre a cada uno de los grupos de trabajo, con lo que simplifica la nomenclatura de los mismos.

En la tabla 5-2 puede apreciarse un ejemplo de un sistema de matriz. Cualquiera de los miembros del grupo de trabajo 4 por ejemplo, es capaz de saber cual es la función de los otros 14 equipos sin necesidad de entrar en complejos organigramas de trabajo o distinguir entre complejos nombres de departamento y puede comunicarse rápida y directamente con cualquier otro grupo de trabajo, acortando tiempos y simplificando las tareas.

Consideración	FASE		
	Laboratorio	Planta Piloto	Planta de Producción
Producto final	1	6	11
Componentes	2	7	12
Planta y equipamiento	3	8	13
Procesamiento	4	9	14
Pruebas y controles	5	10	15

Tabla 5-2. Ejemplificación de un sistema de matriz para la formulación de un medicamento.

### 5.7.3. Análisis de ruta a seguir <<Jeannin, 1986, 608-622>>

También llamado “critical path”, es un método de esquematización y estructuración que busca establecer de un modo ordenado, la secuencia de pasos a seguir para el desarrollo de la nueva formulación. Este método consiste en una especie de diagrama de flujo, estructurado en un orden cronológico en el cual se detallan los procesos y pasos a seguir, el o los grupos de trabajo que están a cargo de tales pasos, los tiempos que tomará cada uno de estos procesos y el tiempo total acumulado igual a la suma del tiempo de cada uno de los pasos anteriores (Figura 5-5). Este método utiliza tanto a las listas de revisión como a la matriz para poder conformar la secuencia de acciones y tiene como función principal la de buscar rutas de procesos que puedan acortar los tiempos, sean más sencillas y ahorren recursos, así como también que ofrezcan un menor riesgo de presentar retrasos o costos inesperados.

La ruta a diseñar se basa en la elaboración de tres interrogantes:

¿Qué actividad debe completarse antes de poder comenzar la actividad en cuestión?

¿Qué otras actividades pueden ser hechas mientras la actividad en cuestión es realizada?

¿Qué actividades no pueden comenzar hasta que la actividad en cuestión concluya?

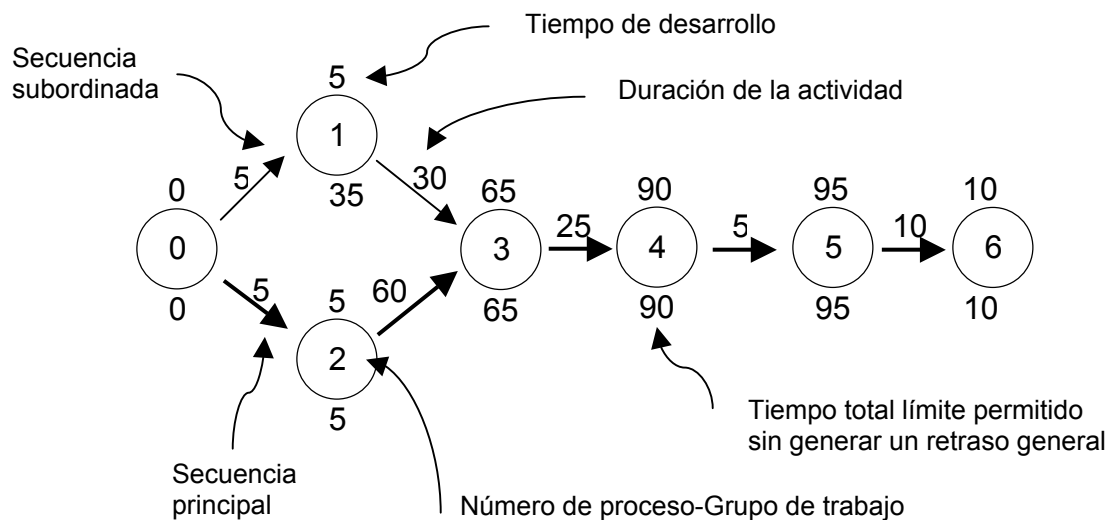


Figura 5-5. Esquema descriptivo de un análisis "Critical Path".



## Referencias

1. Guideline for Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics (1997). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). December. **2004**. <http://www.fda.gov/cder/guidance/old028fn.pdf>
2. Guidance For Industry. Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (Draft) (1998). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). December. **2004**. [www.fda.gov/cder/guidance/1707dft.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/1707dft.pdf)
3. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (2003). Thomson-PLM, UNAM. Enero. **2005**. <http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm/default.htm>
4. Guidance for Industry. PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance (2004). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). December. **2004**. [www.fda.gov/cder/guidance/6419fnl.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/6419fnl.pdf)
5. Avis, K. E., Lachman, L. y Lieberman, H. A. (1993). "Parenteral Drugs". Volume I. 2nd Edition. NY, USA. Marcel Dekker Inc.
6. Banker, G. S. (2002). "Modern Pharmaceutics". 4th Edition. New York, USA. Marcel Dekker Inc.
7. Gennaro, A. R. (2000). "Remington Farmacia". 1. 20a. Buenos Aires, Argentina. Editorial Médica Panamericana.
8. Houssay, A. B. (1980). "Fisiología Humana". 5a Edición. Buenos Aires, Argentina. El Ateneo.
9. Jeannin, C., Mangeot, A. y Verian, A. (1986). "Ingeniería Farmacéutica". México D. F. El Manual Moderno.

10. Turco, S. y King, E. (1979). "Sterile Dosage Forms". 2nd edition. Philadelphia, USA. Lea & Febiger.
11. Vila Jato, J. L. (2001). "Tecnología Farmacéutica". Volumen 1 Madrid, España. Síntesis.

Capítulo  
VI

# Envases para Medicamentos Parenterales Inyectables

## 6.1. Envases de vidrio

### 6.1.1. Introducción <<Dean, 2000, 210,211>>

Los egipcios ya utilizaban este material desde hace tres mil años, para la elaboración de tarros en los que conservaban ungüentos y perfumes. En materia de medicamentos parenterales, el vidrio fue el primer material con el que se envasaron preparaciones para éste uso con la invención de la ampolleta de Limousin <<Turco, 1979, 5>>. Desde entonces, el vidrio ha evolucionado en su composición con el fin de lograr la fabricación de envases de vidrio que satisfagan las características requeridas para contener productos inyectables.

Es importante mencionar que aún con la llegada del plástico a la Industria Farmacéutica como material de envasado, el vidrio se ha conservado como la primer opción para la gran mayoría de las presentaciones y formas farmacéuticas parenterales. Esto obedece a que sigue cumpliendo con la mayoría de las propiedades buscadas en un empaque farmacéutico modelo. El vidrio es económico, puede ser manejado a grandes velocidades en las líneas de producción, es altamente inerte al fármaco contenido, tiene una muy buena presentación y proporciona una gran protección y hermeticidad.

### 6.1.2. Naturaleza del vidrio <<Avis, 1993, 361,362; Dean, 2000, 211-213; Helman, 1981, 1533-1535>>

El vidrio es un producto inorgánico elaborado a base de dióxido de silicio, el cual se obtiene de la arena común. Su estructura molecular no se conoce con exactitud, debido a que esta suele ser muy irregular (Figura 6-1). Se produce a partir de la fundición de la arena y algunos compuestos inorgánicos, tales como óxidos y dióxidos, y orgánicos como los carbonatos.

Una vez que la masa fundida se enfría, los átomos se reacomodan en un patrón irregular, no cristalino. Lo que ocurre en cambio es una conformación rígida similar a la del hielo de agua en el cero absoluto ( $0^{\circ}$  K), en el cual el movimiento molecular se ha detenido por completo. Es ésta conformación amorfa la que le da su propiedad de transparencia.

El dióxido de silicio, compuesto principal que conforma a la vidrio, funde a  $1700^{\circ}\text{C}$ , sin embargo, agregando carbonato de sodio, la temperatura se abate a  $800^{\circ}\text{C}$ , obteniéndose un vidrio soluble en agua.

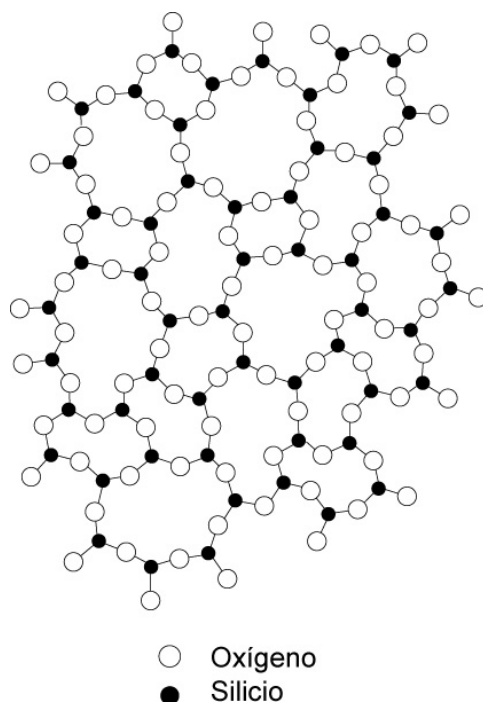


Figura 6-1. Estructura y conformación molecular de la sílice vitrosa. (Helman, 1981, Pp. 1534)

La adición de carbonato de potasio estabiliza al vidrio, el cual debe fundirse a  $1500^{\circ}\text{C}$  lo que permite que los tres componentes reaccionen entre si. Este es el vidrio común que todos conocemos.

Los aditivos suelen darle al vidrio algunas propiedades adicionales, como color u opacidad, modificar su resistencia o durabilidad.

### **6.1.3. Clasificación** <<USP 28, 2004, 2397>>

Aunque el vidrio puede parecer en primera instancia un material inerte, la realidad es que puede reaccionar con varias sustancias. Esto es especialmente importante cuando se piensa en la fabricación de envases para inyectables. Es por eso que la elección de los tipos de vidrio que pueden ser empleados para la fabricación de contenedores debe apegarse a las regulaciones y legislación vigentes.

La USP posee una tabla de clasificación de los tipos de vidrio que pueden ser utilizados en la Industria Farmacéutica (Tabla 6-1).

Según la Clasificación de la USP existen cuatro tipos. De estas, la I, III y la NP corresponden a vidrio como tal, sin tratamientos adicionales, mientras que el Tipo II especifica un tratamiento en su superficie interna que mejora su resistencia a los fármacos que en el se contengan, pero que en general, posee la misma composición que el vidrio Tipo III. El vidrio NP está hecho con los mismos componentes que los tipos II y III, pero su calidad es menor y por tanto no es apto para su uso con Parenterales (de ahí las iniciales “NP”).

Tipo	Descripción General	Prueba realizable	Capacidad de contenedor	Fármacos Envasables
I	Vidrio de Borosilicato de alta resistencia	Vidrio pulverizado	Todas	Parenterales de pequeño volumen sin importar su pH. Parenterales de gran volumen levemente alcalinos o cuando es importante una alta resistencia térmica.
II	Vidrio tratado de Carbonato de Calcio-Carbonato de Sodio	Ataque de agua	Todas	Parenterales de gran volumen: Especialmente soluciones intravenosas y de irrigación. También anticoagulantes y componentes sanguíneos. Parenterales de pequeño volumen de naturaleza neutra o ácida.
III	Vidrio de Carbonato de Calcio-Carbonato de Sodio	Vidrio pulverizado	Todas	Parenterales de pequeño volumen que hayan demostrado no ser afectados anteriormente al envasarse y almacenarse en contenedores de vidrio Tipo III. Especialmente soluciones o suspensiones en aceite vegetal o polvos secos estériles para reconstitución y soluciones acuosas neutras.
IV ó NP	Vidrio de Carbonato de Calcio-Carbonato de Sodio de uso general	Vidrio pulverizado	Todas	Jarabes, elíxires, tinturas, extractos, cremas, bálsamos, lociones, tabletas, cápsulas y demás productos secos.

Tabla 6-1. Descripción general de los 4 tipos de vidrio especificados por la USP para la fabricación de envases utilizados en la Industria Farmacéutica. (Avis, 1993, Pp. 364-365)

### 6.1.3.1. Vidrio tipo I <<Avis, 1993, 364-366; Dean, 2000, 213; Helman, 1981, 1535,1536>>

El Vidrio Tipo I posee la más alta calidad y resistencia de todos los tipos existentes. Su alto contenido de óxido de aluminio ( $Al_2O_3$ ) lo hace particularmente resistente a fármacos alcalinos. Este tipo de vidrio contiene un bajo contenido de óxido de sodio ( $Na_2O$ ), que normalmente ejerce la función de disminuir la temperatura de fundición del vidrio. Para compensar su bajo nivel de  $Na_2O$ , se utiliza óxido de boro ( $B_2O_3$ ) que es un agente no alcalino que baja la temperatura

de fundición (Figura 6-2). Esto es especialmente importante, pues facilita su manejo y moldeo, de manera que pueden elaborarse todas las formas de envases para parenterales con el.

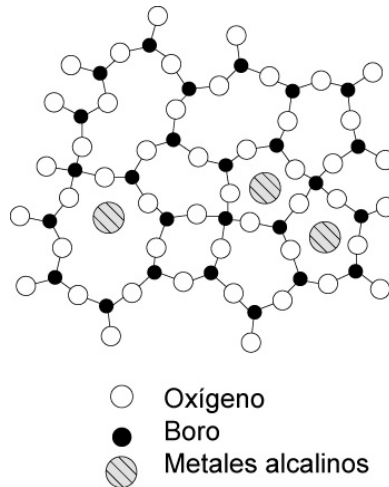


Figura 6-2. Estructura y conformación molecular de vidrio de boro alcalino. (Helman, 1981, Pp. 1534)

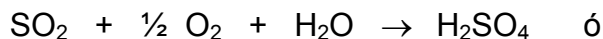
### 6.1.3.2. Vidrio tipo II <<Avis, 1993, 364-367; Dean, 2000, 213; Helman, 1981,1536>>

Este tipo de vidrio es el mismo que el utilizado para los envases Tipo III, con la diferencia de que es sometido a un tratamiento dirigido a disminuir su desgaste y reactividad con los fármacos. El tratamiento consiste en la inyección de un gas a la superficie interna del envase cuando este ha sido apenas moldeado y se encuentra a 550°C.

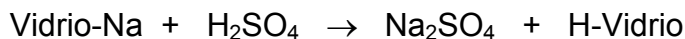
Existen 3 variantes del tratamiento dado a los envases Tipo II.

- a) Gas Sulfurado: Consiste en la inyección de gas que contenga  $\text{SO}_2$  o  $\text{SO}_3$ . Se cree que el azufre reacciona con la humedad ambiental que se haya próxima a la superficie interna del envase formando ácido sulfúrico. El ácido formado reacciona con los álcalis que se encuentran en la superficie, dándose así un intercambio iónico.



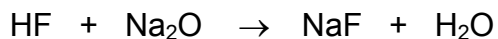
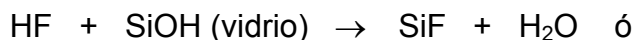


El ácido reacciona:



El remanente no se adhiere al envase y es fácilmente enjuagable.

- b) Gas Fluorizado: Se utiliza un gas que contenga Fluor tal como el 1,1,-difluoroetano (DFE). No se conoce a ciencia cierta el mecanismo de reacción de este proceso, pero se cree que el calor genera un ión  $\text{F}^-$  o un ácido HF, un dióxido y agua. Se cree que el ácido reacciona con los átomos de oxígeno sin puentes o con el sodio.



El residuo resultante es mínimo (0.05 ppm de  $\text{F}^-$ ) por lo que no requiere de lavado posterior.

- c) Tratamiento ácido: En esta variante, la superficie del envase se descaliza por acción de un ácido gasificado, como el HCl.

El tratamiento se considera exitoso si el envase pasa la prueba de ataque de agua a 121°C.

**6.1.3.3. Vidrio tipo III** <<Avis, 1993, 364,365,367; Dean, 2000, 213; Helman, 1981, 1536,1537>>

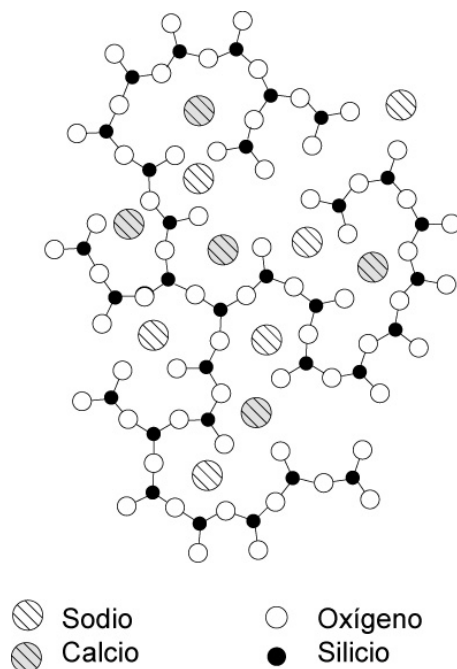


Figura 6-3. Estructura y conformación molecular del vidrio de carbonatos sódico y cálcico (Tipo II, III y IV). (Helman, 1981, Pp. 1534)

Este tipo de vidrio no recibe tratamiento alguno, su composición es similar a la del Tipo I, pero su contenido de algunos óxidos alcalinos es mas alta, por lo que su reactividad es mayor (Figura 6-3). Se recomienda para el envasado de fármacos que ya hayan sido probados con este tipo de envases y que hayan demostrado una reactividad nula o dentro de los parámetros admisibles.

Dada su mayor reactividad no se recomienda su uso con fármacos que requieran de una esterilización por calor húmedo (autoclave).

**6.1.3.4. Vidrio tipo NP** <<Helman, 1981, 1537>>

Estos envases no son aptos para su uso con parenterales, muchas veces su calidad llega a superar levemente los estándares del tipo III, sin embargo no se

emplea para los mismos propósitos. Se utiliza principalmente para cosméticos, medicamentos orales y algunos alimentos.

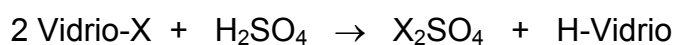
**6.1.4. Pruebas realizables en envases de vidrio** <<USP 28, 2004, 2398; Avis, 1993, 364,365,367>>

**6.1.4.1. Prueba de pulverizado**

Esta prueba esta dirigida a la determinación de álcalis libres en el vidrio para poder establecer así que tan reactivo puede ser a distintas preparaciones farmacéuticas.

La prueba consiste en la pulverización de una muestra de vidrio hasta conseguir 10 g de este que puedan atravesar un tamiz # 40 pero queden retenidos en un tamiz # 50. Estos 10 g son sometidos a titulación volumétrica con una solución de ácido sulfúrico 0.02 N utilizando rojo de metilo como agente indicador.

La reacción de titulación es:



donde X es un álcali libre.

Una solución 0.02 N de ácido sulfúrico equivale a una concentración 0.01 M, de modo que 2 milimoles de X reaccionarán con 1 milimol de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, por lo que cada mililitro de ácido empleado en la titulación equivale a 0.02 milimoles de álcali libre presentes en los 10 g de vidrio pulverizado.

Los resultados aceptables para esta prueba se muestran en la tabla 6-2:

Tipo	Capacidad de contenedor	Vol. Máx. De Ácido Sulfúrico Permisible (ml)
I	Todas	1.0
III	Todas	8.5
IV o NP	Todas	15.0

Tabla 6-2. Valores aceptables para cada uno de los tipos de vidrio en la prueba de pulverizado.  
(USP, 1999, Pp. 114)

Por último, existen preparaciones de vidrio pulverizado para su uso como estándares. Al vidrio Tipo I corresponde el estándar SMR 622, mientras que al Tipo III corresponde el SMR 623.<sup>10</sup>

#### 6.1.4.2. Prueba de ataque de agua a 121°C <<USP 28, 2004, 2398>>

El propósito de la prueba de ataque de agua es medir la capacidad que tiene el envase Tipo II de resistir el desprendimiento de partículas y el desgaste de su superficie interna bajo condiciones más intensas que las que experimentaría en un proceso de esterilización por calor húmedo (autoclave).

La prueba consiste en el llenado de uno o varios envases con agua hasta llegar a un 90% de su capacidad. Los envases son tapados de manera hermética y sometidos a la autoclave por 60 minutos a una temperatura de 121°C. Una vez terminado el tiempo, el o los envases son retirados del autoclave y el agua es extraída hasta reunir 100 ml. El agua extraída es entonces titulada con solución de ácido sulfúrico 0.02 N utilizando rojo de metilo como indicador. Los valores máximos se muestran en la tabla 6-3.

<sup>10</sup>SMR son las siglas del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología de EU (National Institute of Standards and Technology).

<b>Tipo</b>	<b>Capacidad de contenedor</b>	<b>Vol. Max. de Acido Sulfurico Permissible (ml)</b>
II	Pequeño Volumen	0.7
II	Gran Volumen	0.2

Tabla 6-3. Valores máximos permisibles en la titulación del agua contenida en un envase de vidrio, posterior a la prueba de ataque de agua. (USP, 1999, Pp. 115)

Como se establece anteriormente en la tabla 6-1, el vidrio tipo II es fabricado con el uso de carbonatos. Para evitar que estos carbonatos reaccionen con el contenido del envase, se da un tratamiento químico en su superficie interior. Puesto que los carbonatos son alcalinos, reaccionarán con el ácido sulfúrico en la titulación. Un volumen mayor de ácido sulfúrico será indicativo de mayor presencia de carbonatos en el agua que fueron desprendidos de la superficie interna del envase. El criterio para determinar la cantidad de álcalis que reaccionan se usa el mismo razonamiento que para la prueba de pulverizado.

#### **6.1.5. Naturaleza física** <<Avis, 1993, 367,368>>

##### **6.1.5.1. Protección de la luz** <<USP 28, 2004, 2397>>

Existen fármacos que por su composición, son sensibles a la luz. En tales casos es recomendable el uso de envases protectores que disminuyan el paso de luz a su interior. La USP establece que los envases que ostenten la denominación de resistentes a la luz deben impedir el paso de al menos el 90% de la radiación comprendida en una longitud de onda entre los 290 y los 450 nm. Sin embargo, existe una mayor permisividad para los envases de 50 ml o menos dependiendo de su tamaño y forma de sellado. Esto es debido al interés por mantener un balance

entre proveer de protección al fármaco y tener la posibilidad de revisar su contenido, además de que tales presentaciones utilizan envases con paredes más delgadas.

El método mas recomendado para lograr proteger al fármaco de la luz, es el uso de envases hechos de vidrio color ámbar. Aunque existen envases de vidrio Tipo II con coloración ámbar, estos son utilizados para uso veterinario principalmente. La coloración ámbar se consigue gracias a la interacción de sulfuros con iones de fierro que proporcionan una absorción de la luz ultravioleta. Los envases de vidrio Tipo I también están disponibles con coloración ámbar proporcionada por la interacción del fierro con manganeso o titanio.

#### **6.1.5.2. Permeabilidad**

Los envases parenterales de todos los tipos deben ser herméticos. No deben poseer porosidad, permeabilidad y el sellado de su tapa debe ser también hermético.

#### **6.1.5.3. Capacidad** <<USP 28, 2004, 2203>>

La USP especifica que los envases de una dosis no deben contener más de un litro de contenido y que los envases de dosis múltiples no deben contener mas de 30 ml a menos que la monografía del fármaco indique lo contrario. Esto es válido para los medicamentos inyectables únicamente.

## **6.1.6. Manufactura**

### **6.1.6.1. Fundido** <<Avis, 1993, 369>>

La fabricación de vidrio requiere de la fundición conjunta de varias materias primas crudas, de las cuales el arena es la principal. Dependiendo del tipo de vidrio a producir, a la mezcla de materiales se anexan distintos óxidos y carbonatos que determinarán sus propiedades particulares. Todos los materiales deben estar disponibles en su forma granulada, con un tamaño de grano bien especificado y correctamente pesados. Los materiales son puestos juntos, conformando lotes que se someten a un proceso de mezclado que mejore su distribución y facilite la reacción entre ellos en el proceso de fundición.

La mezcla es colocada en un horno ya calentado a una temperatura de 1500°C. Normalmente estos hornos funcionan como líneas de producción continua, que funden y liberan los distintos lotes agregados de manera constante.

Puesto que los materiales empleados determinan las propiedades del vidrio, es fácil analizar la composición de este tomando muestras y analizando su comportamiento físico. Dado que todos los lotes fueron correctamente pesados y que la temperatura del horno es homogénea y controlada, la mayor parte de los defectos en la fabricación del vidrio están relacionados con una baja homogeneidad en el vidrio producido, que es perceptible por la presencia de contrastes en la coloración o brillo del vidrio. También puede haber la formación de burbujas, lo cual es perceptible a simple vista.

### **6.1.6.2. Formado y procesado**

Existen dos procesos por medio de los cuales se elaboran los envases de vidrio para parenterales; uno de ellos se basa en soplado y amoldado y el otro en

moldeado y sellado de tubos de vidrio con el uso de flama soplada. Todos los tipos de vidrio pueden ser empleados para ambos procesos.

**6.1.6.2.1. Recipientes moldeados por soplado** <<Avis, 1993, 369-372; Dean, 2000, 216-219>>

El método más común consiste en la elaboración de cada envase en cámaras individuales (Figura 6-4). A este método se le llama IS o Individual System (sistema individual). Este proceso está dividido en un mínimo de tres etapas:

1. Premoldeado. Se introduce un trozo de vidrio fundido en un primer molde vacío donde la boca y una pequeña hendidura en la misma han de ser formadas. Inmediatamente después, se realiza un primer soplado con la finalidad de crear una cavidad dentro del trozo, al mismo tiempo que este se infla y toma la forma completa del primer molde.
2. Soplado. Una vez terminado el primer soplado, el envase aún fundido, es transferido a un segundo molde, donde se realiza un segundo soplado para tomar su forma definitiva. El envase ya amoldado y lo suficientemente frío como para mantenerse rígido, es transferido a una banda de movimiento, que lo trasladará a una cámara de templado. Si el envase está destinado a ser tratado para servir como un Tipo II, el tratamiento se realiza justo antes de que el envase sea templado. A estas alturas del proceso el molde aún se encuentra arriba de los 550°C.
3. Templado y enfriado. El templado consiste en la introducción del molde en una cámara donde es recalentado por un tiempo predeterminado y posteriormente enfriado en forma controlada, de modo que todos los envases se contraigan y enfríen al mismo tiempo. El templado se realiza buscando que el envase sea calentado a una temperatura suficientemente



alta como para poder aliviar la tensión molecular y mantenida hasta que la tensión haya sido liberada en su mayor parte. Con esto, se busca que el reordenamiento de las moléculas de cómo resultado un vidrio más estable y resistente. Una vez que el vidrio se ha enfriado de manera controlada se evalúa el material tanto visual como mecánicamente en busca de defectos de fabricación, se permite que continúe su enfriamiento de forma no controlada hasta alcanzar la temperatura ambiente.

Adicionalmente, existen muestreos que se toman de cada lote, a los que se les realizan distintas pruebas (de templado, resistencia a cambios de temperatura, calidad de forma y acabados de capacidad real).

Los envases con tratamiento para Tipo II son adicionalmente probados con ataque de agua a 121°C. En el caso de no aprobar, son recalentados y nuevamente tratados, esta vez con sulfato de amonio y reevaluados a fin de asegurar su calidad.

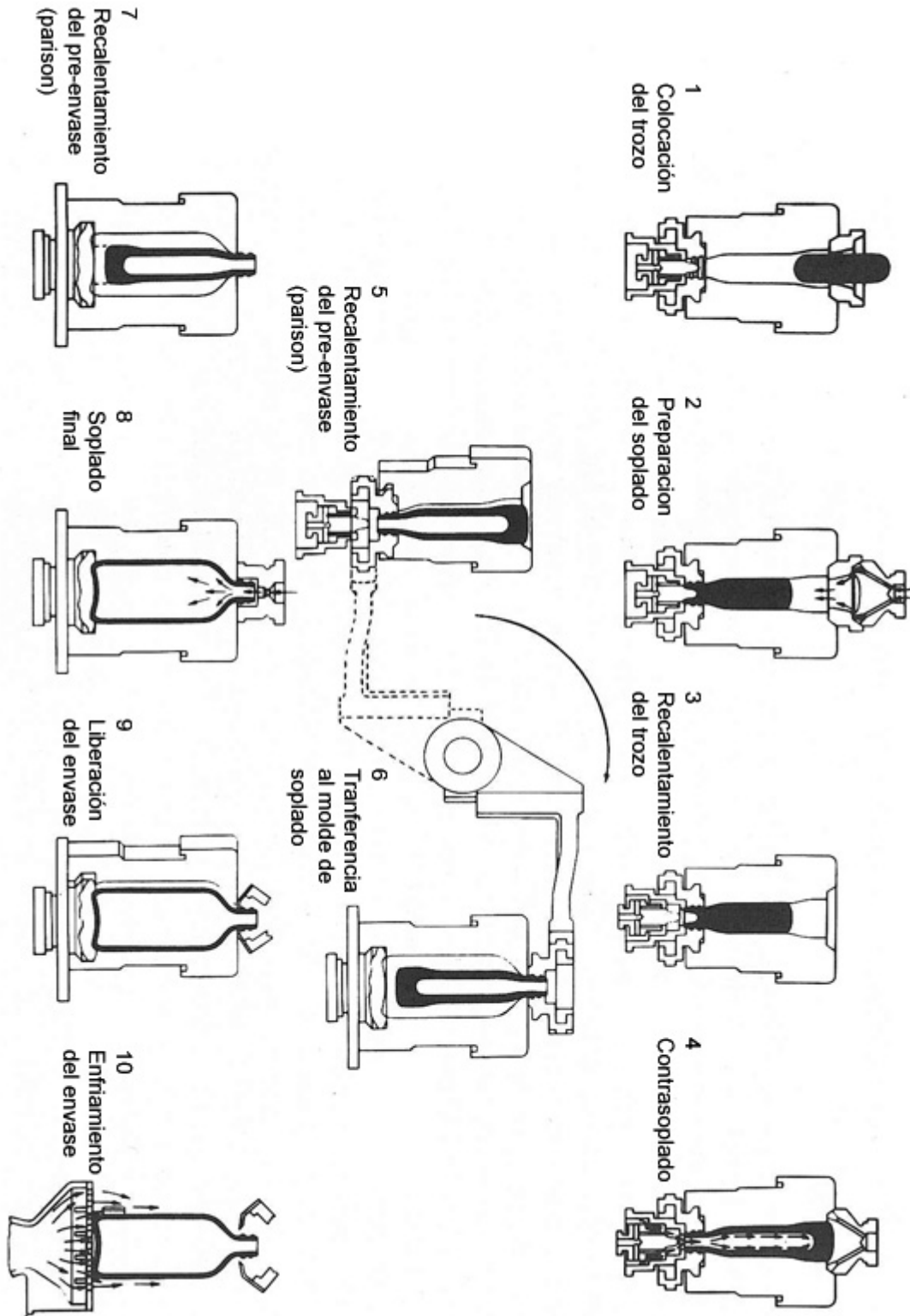


Figura 6-4. Proceso de fabricación de envases de vidrio por el método de soplado. (Avis I, 1993, Pp. 370)

**6.1.6.2.2. A partir de tubo de vidrio** <<Avis, 1993, 372,374; Dean, 2000, 219,220>>

La formación de tubo de vidrio se realiza vertiendo dentro de una cámara ubicada en el extremo final del horno, un chorro de vidrio fundido sobre un tubo refractario inclinado en rotación lenta y constante, haciendo que el vidrio fundido se esparza uniformemente sobre la superficie del tubo, a la vez que se desplaza hacia el extremo inferior. Al mismo tiempo que rota, una corriente de aire es soplada través del tubo refractario, de modo tal que cuando el vidrio fundido llega al extremo inferior, conserva la forma de tubo deseada. El tubo de vidrio formado es jalado fuera de la cámara por otro aparato (Figura 6-5).

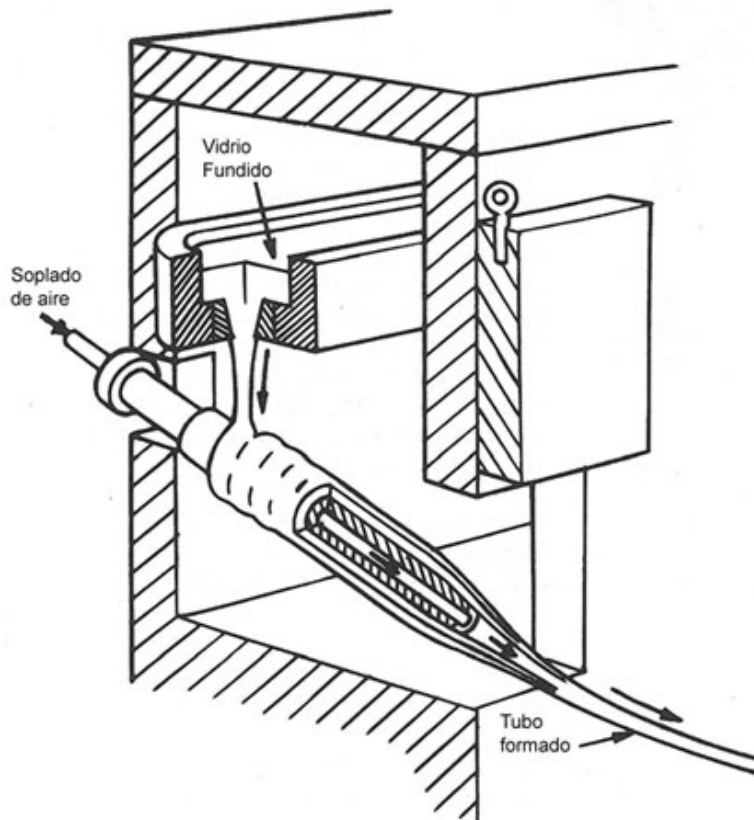


Figura 6-5. Estructura interna de una cámara para la fabricación de tubo de vidrio. (Avis I, 1993, Pp. 372)

Una vez producido el tubo, el siguiente paso es el cortado y formado de los envases individuales. Esta parte del proceso varía dependiendo del tipo de envase

a ser formado, pero esencialmente consiste en el uso de pequeños sopletes que por medio de flamas pequeñas pero de gran intensidad, calentarán el vidrio a fin de cortarlo, moldeado, formar y sellar el fondo del envase, y en última instancia, sellarlo (Figura 6-6). En el caso de la fabricación de viales, jeringas y cartuchos, el proceso es asistido con el uso de prensas que ayudan a dar el acabado necesario en la boca o en los extremos abiertos de los mismos (Figura 6-7).

El envase terminado es lavado para eliminar las trazas del humo formado por el calentamiento y en muchos casos, un tratamiento adicional con sulfuro de amonio o solución de flúor es empleada para mejorar su resistencia química.

Los envases fabricados con esta técnica suelen tener paredes más delgadas y su fabricación más uniforme en términos de tamaño, les permite ser empleados para sistemas de liberación controlada de medicamentos. Pueden fabricarse jeringas y cartuchos, cosa que no es posible con la técnica de soplado.

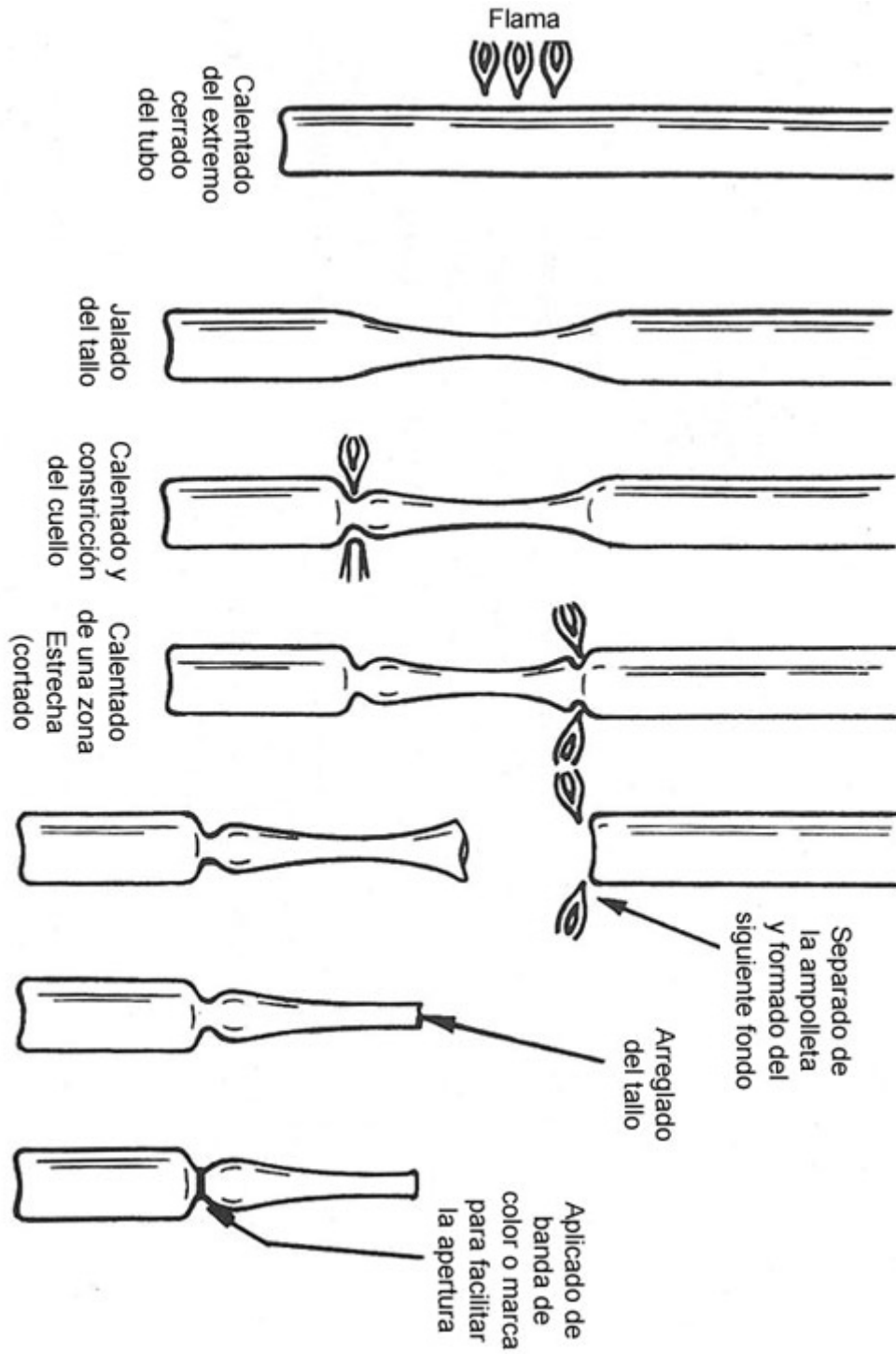


Figura 6-6. Proceso de fabricación de ampolletas por medio de tubo de vidrio. (Avis, Vol I, 1993, Pp 374)

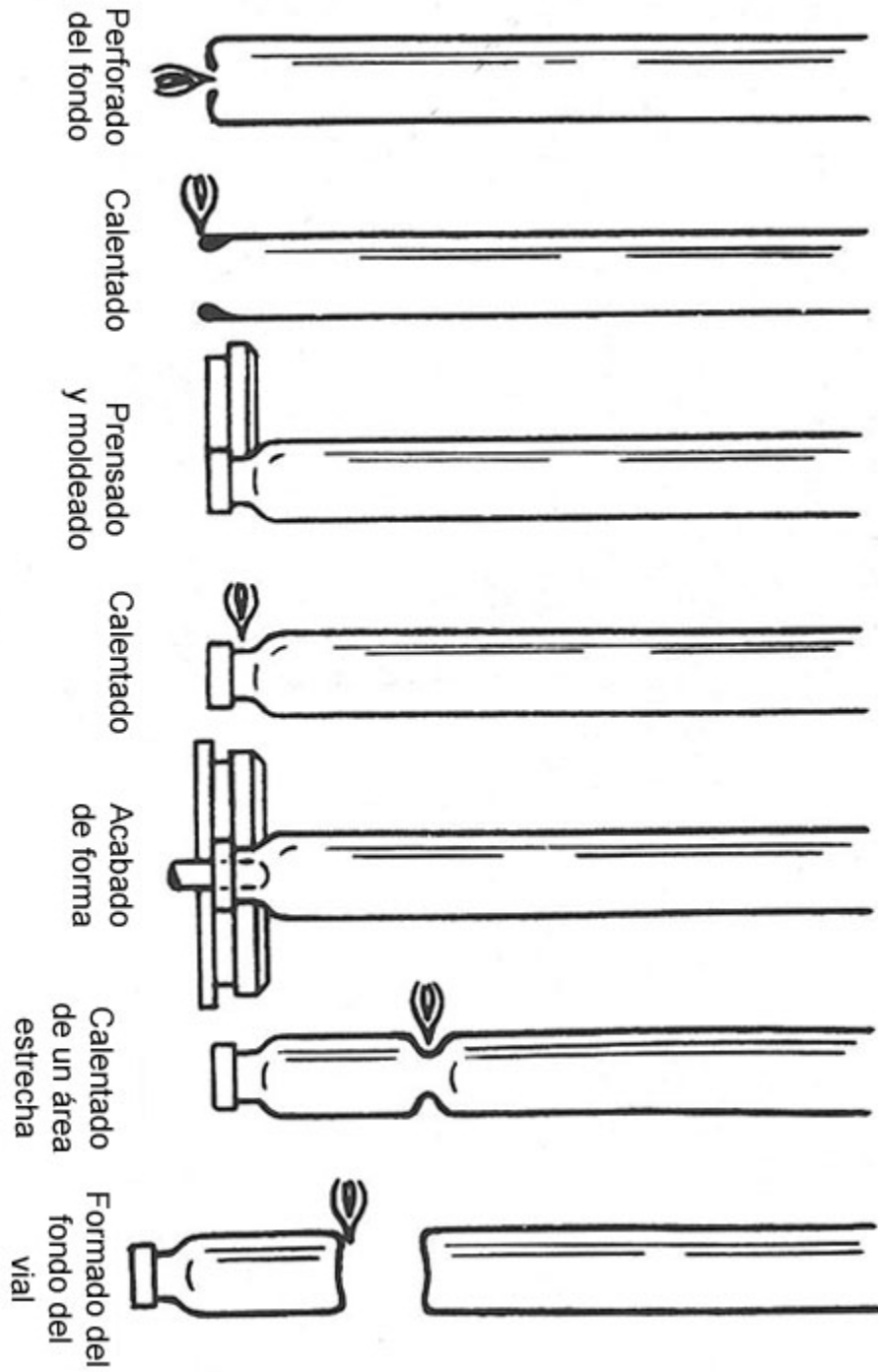


Figura 6-7. Proceso de fabricación de viales por medio de tubo de vidrio. (Avis, 1993, Pp. 374)

### 6.1.7. Comportamiento químico <<Avis, 1993, 376-379>>

Como toda materia prima, el vidrio esta expuesto a la posibilidad de reaccionar con distintas sustancias. En el caso de los envases parenterales, la principal preocupación esta dada en lo que respecta a las reacciones ácido-base.

#### 6.1.7.1. Resistencia a ácidos

Los envases de todos los tipos son altamente resistentes al ataque de fármacos de naturaleza ácida. La reacción que puede ocurrir suele ser el intercambio entre la pared del envase y el líquido de iones  $\text{Na}^+$  por  $\text{H}^+$ . Esta reacción suele decrecer en la medida que las fuentes de  $\text{Na}^+$  disminuyen. También puede haber intercambios de iones  $\text{Mg}^+$  y  $\text{Ca}^+$  en menor medida. El vidrio Tipo III es particularmente susceptible por tener altos contenidos de óxido de sodio. El Tipo I es bajo en óxido de sodio, lo que lo hace una gran opción para fármacos ácidos.

Los fármacos neutros pueden reaccionar por medio de la hidrolización de la estructura del vidrio, solubilizandola. Conforme los componentes del vidrio se agregan a la solución, esta se va alcalinizando, lo que acelera aún más la reacción. Nuevamente, el vidrio Tipo I es una opción en estos casos, pues su alto contenido de  $\text{Al}_2\text{O}_3$  es resistente a la reacción con soluciones neutras o alcalinas.

El vidrio Tipo II por su parte, es tratado para ser más resistente a la reacción con ácidos lo que lo hace otra opción viable.

### **6.1.7.2. Resistencia a bases**

Las bases son mucho más reactivas con el vidrio, generando una serie de productos solubles e insolubles. Nuevamente, es la acción sobre el ión  $\text{Na}^+$  la que afecta en mayor medida la estabilidad del vidrio. El vidrio Tipo I ofrece la mayor resistencia a sustancias alcalinas.

### **6.1.7.3. Tratamiento para modificar la resistencia**

Para evitar el ataque ácido, se recurre normalmente a la modificación de la composición del vidrio en su fabricación, con una reducción del óxido de sodio en la fórmula y un aumento de óxidos más resistentes a reacción, como los de calcio o magnesio.

Para el caso de las sustancias neutras, se recurre igualmente a la modificación de la composición del vidrio en su fabricación, con una reducción del óxido de sodio en la fórmula y un aumento de óxidos más resistentes a reacción, como los de calcio o magnesio.

El tratamiento dado al vidrio Tipo II es la mejor opción cuando se trata del uso de vidrio a base de Carbonato de sodio y de calcio (Tipo III y NP).

### **6.1.8. El envase y la tapa en conjunto** <<Avis, 1993, 380-382; Dean, 2000, 498,499,504,505>>

En términos generales, existen dos maneras de sellar herméticamente un envase para inyectables.



- a) Por calor: En el caso de las ampollitas, el procedimiento consiste simplemente en el sellado a base de fundir el extremo abierto del envase (Figura 6-8). Este es un método completamente seguro y que no requiere de mayores consideraciones.
  
- b) Por tapones: La otra opción, que es la empleada para viales, botellas y aún jeringas y cartuchos, es el uso de un tapón fabricado a base de un elastómero, comúnmente llamado goma. En el caso de viales y botellas, el elastómero es asegurado con un anillo de aluminio, mientras que para las jeringas y cartuchos, el elastómero es usado como punta del émbolo y el envase es protegido con un empaque de plástico rígido para evitar su movimiento (Figura 6-9).

El uso de un elastómero implica una serie de consideraciones a tomar en cuanto al diseño, tamaños y materiales de fabricación. Un elastómero debe demostrar que será lo suficientemente inerte al contacto con el fármaco como para poder ser utilizado.

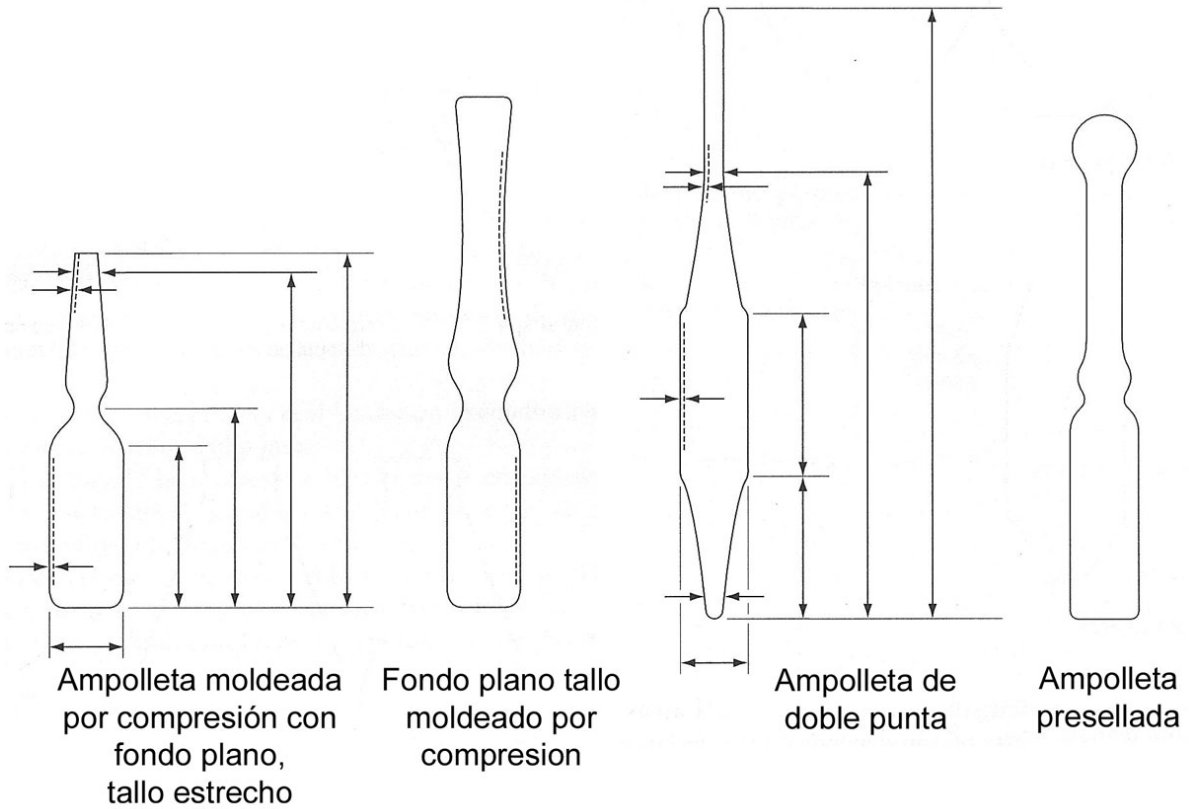


Figura 6-8. Distintos tipos de ampolletas de vidrio. Del lado izquierdo pueden apreciarse imágenes de ampolletas no selladas por calor. A la derecha, las ampolletas mostradas ya se encuentran selladas. (Dean, 2000, Pp 221)

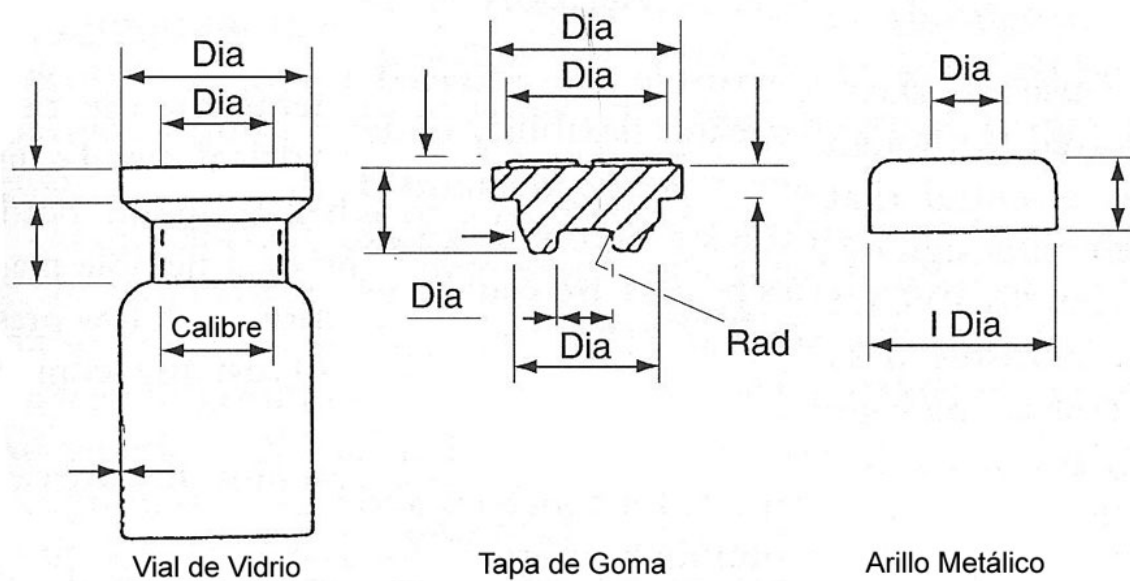


Figura 6-9. Conjunto de un envase conformado por vial de vidrio, tapa de goma y arillo metálico. (Dean, 2000, Pp. 245)

#### **6.1.8.1. Irregularidades del vidrio** <<Dean, 2000, 230-232>>

Es importante asegurar que los envases utilizados cumplen con los niveles de calidad requeridos. Deben evitarse la formación de rebabas, protuberancias, astillas y el desfase que puede existir cuando las dos partes que conforman el molde final no están bien ajustadas, dando lugar a un envase deforme. Todas estas precauciones deben tomarse durante la fabricación del envase a fin de evitar la salida de cualquier lote defectuoso.

También debe asegurarse que las medidas de la boca del envase son las adecuadas para el tamaño del tapón a emplear.

#### **6.1.8.2. Irregularidades en la tapa** <<Avis, 1993, 381,382; Dean, 2000, 511-513>>

Las tapas tienen las mismas consideraciones que los envases en cuanto a la no existencia de defectos de fabricación, diseño y tamaño, pero adicionalmente deben considerarse las propiedades más importantes de este tipo de materiales: el modulus, que es la medición de la resistencia a la deformación, la durometría o resistencia a la penetración, y la fuerza de compresión.

- a) Modulus: Si es muy alta, la tapa puede no adaptarse a las pequeñas imperfecciones en el vidrio; si es muy baja, se deformará fácilmente y podría incluso hundirse hacia el interior del envase.
  
- b) Durometría: Si es muy alta, la aguja tendrá dificultad para penetrar al interior del envase, si es muy baja, los orificios podrían hacerse demasiado grandes y no mantener la hermeticidad del medicamento después del primer pinchazo.

- c) Fuerza de compresión: Una fuerza baja es indicativo de que la tapa sufre una deformación permanente muy alta y no es capaz de mantener la fuerza sobre las paredes de la boca del envase para conservarlo bien sellado; si es muy alta el material no se deformará y será más difícil realizar el tapado del envase.

#### **6.1.8.3. Fallas de sellado**

Debe evitarse que el sello de aluminio empleado para mantener unido al envase con la tapa sea lo demasiado laxo como para no ejercer una fuerza sufriente para mantenerlos correctamente unidos o demasiado apretado, de modo que pueda hundir a la tapa en el envase.

#### **6.1.8.4. Efectos ambientales en las tapas** <<Avis, 1993, 382>>

Las tapas son especialmente susceptibles a tres factores: calor, tiempo y radiación.

Deben tomarse en cuenta consideraciones adicionales en la formulación de tapas que sean empleadas para el envasado de fármacos que requieren ser esterilizados por calor de modo que esto no afecte significativamente a la tapa.

El elastómero con el que están hechos las tapas suele sufrir un envejecimiento especialmente significativo en los primeros 6 meses posteriores a su fabricación. Este factor debe ser igualmente considerado.

Por último, la exposición a esterilización por uso de radiación (arriba de 2.5 Mrad), también tiene un efecto negativo sobre los elastómeros.

El oxígeno también puede degradar al elastómero en una menor medida.

**6.1.9. Control de calidad** <<USP 28, 2004, 2397,2398; Harburn, 1991, 24-34>>

Como se ha mencionado anteriormente, es necesario que los envases posean ciertas características y que cumplan con ciertos estándares de calidad. Entre los puntos considerados al momento de evaluar un lote de envases debe ponerse atención en ciertos puntos básicos (Tabla 6-4).

Categoría	Pruebas
Resistencia química	Prueba de Vidrio Pulverizado (aplicable a vidrios tipo I y III) Ataque de agua a 121 °C (aplicable a vidrio tipo II)
Perfil de Dimensiones	Altura Diámetro Variación de grosor de paredes Perpendicularidad Concentricidad de aperturas Terminado de la boca Diámetro interno del cuello Capacidad de sobrellenado
Integridad de Superficie	Ausencia de irregularidades Ausencia de despostilladuras Ausencia de fisuras o grietas superficiales
Calidad del Vidrio	Ausencia de impurezas Ausencia de Burbujas Ausencia de cuerpos cristalinos
Envase en Conjunto	Nivel de templado Resistencia a cambios bruscos de temperatura

Tabla 6-4. Relación de pruebas y características a evaluar durante el control de calidad de envases de vidrio. (Avis, 1993, Pp 393)

**6.2. Envases de plástico** <<Dean, 2000, 210,264>>

Si bien los envases de vidrio han dominado el mercado en la producción de envases para parenterales, esto cambió radicalmente en la década de 1950 con el

comienzo en la proliferación de plásticos en la Industria Farmacéutica. Tal proliferación ha alcanzado igualmente al mercado de los inyectables y actualmente se cuenta con una gran variedad de envases plásticos para estos.

### **6.2.1. Introducción** <<Avis, 1993, 389; Dean, 2000, 266; Jenkins, 1993, 106-108>>

Los envases plásticos ofrecen ventajas obvias sobre el vidrio como lo son una disminución del peso y una mayor resistencia al impacto. Sin embargo, también implican nuevos retos en cuanto a su formulación, diseño, elaboración y control de calidad. Entre las principales desventajas de los plásticos con respecto al vidrio podemos encontrar que son menos inertes y por tanto, tienden a reaccionar con mayor facilidad, no solo con el medicamento, sino con el aire (en especial con el oxígeno ambiental), la luz y otras sustancias con las que el envase puede estar en contacto. Otro grave obstáculo para los plásticos ha sido su menor capacidad para funcionar como una barrera eficiente que mantenga herméticamente contenido al fármaco, pues posee una cierta permeabilidad que permite el flujo de oxígeno y humedad. Existen otros muchos inconvenientes en el uso de plásticos que han tenido que ser solucionados a lo largo de los años y que hoy en día lo hacen una opción viable para una gran cantidad de fármacos inyectables.

Actualmente existe una gran variedad de plásticos en la Industria Farmacéutica. Es difícil establecer qué proporción de estos son para uso con parenterales, pero es evidente que existe una gran variedad de opciones para este tipo de medicamentos.

## 6.2.2. Fundamentos

### 6.2.2.1. Definición de Plásticos <<Avis, 1993, 389,390; Dean, 2000, 264,265>>

Los plásticos pueden ser tanto de origen natural como sintético. Son también conocidos como polímeros, que son largas cadenas orgánicas conformadas de moléculas más pequeñas llamadas monómeros. Los monómeros suelen estar enlazados en su mayoría por enlaces carbono-carbono con una serie de grupos funcionales orgánicos también enlazados a lo largo de la cadena. El proceso de formación se llama polimerización y consiste de una serie de reacciones que involucran presión, calor y distintos catalizadores. Los monómeros son moléculas orgánicas conformadas por C, H, O, N y halógenos (Flúor, Cloro y bromo).

### 6.2.2.2. Clasificación <<Avis, 1993, 390; Dean, 2000, 266,267>>

Existen a grandes rasgos, dos tipos de plásticos: Termoplásticos y Termoestables (Thermoset). Ambos tipos de plásticos poseen propiedades que los hacen similares en cuanto a su facilidad para formarse o moldearse. Sin embargo existe una diferencia fundamental. Los termoplásticos pueden ser refundidos varias veces conservando sus características químicas, de ahí que puedan ser reciclables. Los termoestables por su parte, son químicamente activos mientras están fundidos, pero con el uso de una reacción posterior de entrecruzado, el polímero toma una conformación tridimensional que lo hace más estable en muchos sentidos, pero que impide que pueda recuperar su forma original, de modo que no es igualmente reutilizable.

#### **6.2.2.2.1. Termoestables** <<Avis, 1993, 390,391; Dean, 2000, 266,267>>

Los plásticos termoestables están conformados principalmente por resinas de formaldehído, compuestos fenólicos, epóxidos, y poliésteres entrecruzados. Son utilizados en la Industria Farmacéutica, pero su uso en parenterales es prácticamente nulo, por lo que en adelante no se hará mas mención de este tipo de plásticos.

#### **6.2.2.2.2. Termoplásticos** <<Avis, 1993, 391,392; Dean, 2000, 267,268>>

Los termoplásticos son por sus características los preferidos para la fabricación de envases de parenterales. Dado que existen varias formas y presentaciones de termoplásticos disponibles, también existen muchas formas de compararlos y clasificarlos:

- a) Comerciales o Especializados: Los plásticos comerciales son aquellos que tanto en su estructura, como en su fabricación y moldeado, suelen ser producidos a un bajo costo. Un caso de esto es la producción de un vial o una bolsa para SSF (Solución Salina Fisiológica). Los plásticos especializados son aquellos que requieren características físicas y mecánicas muy específicas y que por el uso al que estarán destinados pueden requerir de un proceso complejo de moldeado. Un ejemplo de esto es el pico utilizado para penetrar una tapa de goma en una botella de SSF.
  
- b) Rígidos o Flexibles: Los plásticos pueden, dependiendo de su complejidad estructural y su grado de cristalinidad ser flexibles o rígidos.

En general, entre menor sea el largo de la cadena de monómeros que conforma al polímero, este será mas flexible. Igualmente, entre mayor



sean las cadenas y estas estén conformadas en una estructura de tipo cristalino, mayor será su rigidez.

- c) Transparentes u Opacos. Esta característica está relacionada con su estructura molecular. Los plásticos estructurados de modo cristalino tenderán también a ser menos transparentes que aquellos que poseen una estructura amorfa, caso similar a lo que ocurre con el vidrio. La transparencia es una propiedad deseable en los plásticos puesto que los hace más competitivos con respecto a vidrio y permite la visibilidad del medicamento.

### **6.2.2.3. Estructura básica de los polímeros** <<Avis, 1993, 392-394; Dean, 2000, 267,268>>

La estructura química de una molécula de polímero determina tanto sus características físicas y químicas como su estabilidad y resistencia al calor y al envejecimiento.

Los polímeros son fabricados en su gran mayoría por procesos que involucran calor, presión y la presencia de catalizadores. Normalmente estas reacciones se realizan controlando no solo sus condiciones sino a sus componentes. Por ejemplo, el polietileno está compuesto por gas etileno inyectado a una cámara en la cual reacciona creando cadenas. En ocasiones se puede buscar la mezcla de más de un tipo de monómero, lo que modificará las características del producto final y adicionalmente implicará un aumento en la complejidad para la elaboración del plástico. Cuando un polímero está compuesto por más de un monómero, a estos se les llama co-monómeros. Adicionalmente, los polímeros pueden estar conformados molecularmente en variantes que modificarán sus propiedades plásticas:

- a) Polímeros ramificados: Estos polímeros consisten de una cadena principal, la cual está ramificada más de un punto y que modificarán las características del plástico.
  
- b) Patrón: Cuando un polímero está compuesto por más de un tipo de monómero, existen patrones; secuencias en las que los distintos monómeros se enlazan, que pueden variar, alterando de este modo las características del plástico.

Los polímeros pueden variar en lo largo de sus cadenas haciendo que existan varios tamaños de estas en un mismo plástico. En ocasiones, la distribución de los distintos largos del polímero no es uniforme. Esto puede modificar enormemente las características del plástico aún entre dos plásticos con la misma estructura química.

La relación cristalino-amorfo puede existir, siendo posible encontrar regiones de cristalinas y amorfas dentro de un mismo plástico, lo que influenciará sus características finales. En base a esto es deseable en algunos casos combinar ambas estructuras de modo que pueda regularse el nivel de rigidez o transparencia, entre otros, en un mismo envase.

#### **6.2.2.4. Aditivos** <<Avis, 1993, 395; Dean, 2000, 294,295; Helman, 1981, 1575>>

En ocasiones, un polímero puede por si solo, dada la variedad infinita de estructuras posibles, ser lo suficientemente apto para el uso al cual se le ha destinado. En otras ocasiones, un plástico puede requerir de la adición de compuestos químicos que mejoren algunas de sus características y los hagan más aptos para su uso en la fabricación de envases para parenterales. Finalmente, hay ocasiones en las que un plástico requiere de un aditivo para poder ser mas manejable durante el proceso de fabricación del envase.

Actualmente existen aditivos con la finalidad de mejorar los plásticos, tanto en sus características orientadas al envase como a la producción del mismo.

Es importante indicar que los aditivos mismos, si bien pueden mejorar al plástico, también pueden acarrear problemas tales como la interacción con el medicamento o alterar las características del plástico a largo plazo.

#### **6.2.2.4.1. Antioxidantes** <<Avis, 1993, 395; Dean, 2000, 298; Helman, 1981, 1551>>

Los antioxidantes son utilizados para evitar, contrarrestar o disminuir la acción de degradación oxidativa generada por la presencia y formación de radicales libres.

Existen dos tipos de antioxidantes: Los primarios neutralizan a los radicales libres por la donación de protones. Para esto se hace uso de grupos funcionales  $\text{NH}_2$  u  $\text{OH}$ . Los secundarios descomponen los peróxidos formados dentro del plástico como parte de su proceso normal de envejecimiento.

El uso de antioxidantes es importante en varias etapas de la vida del plástico:

1. Fabricación. El plástico está expuesto a calor, luz y tensión mecánica. En presencia de oxígeno, esto da lugar a la formación de radicales libres.
2. Manejo y almacenamiento. Las condiciones de temperatura, humedad y luz afectan al plástico ya formado como envase durante el tiempo que está almacenado.
3. Interacción. El medicamento puede tener propiedades oxidativas que desgasten o disuelvan el plástico en contacto.

#### **6.2.2.4.2. Estabilizadores contra degradación por calor** <<Avis, 1993, 396>>

Estos aditivos ayudan a retardar y disminuir los efectos de degradación producidos por el calor y la luz a la que suelen estar expuestos los plásticos en su fabricación o ya como envases. Algunos de ellos son solubles acuosos, por lo que puede existir el riesgo de disolución en medicamentos de este tipo.

#### **6.2.2.4.3. Lubricantes** <<Avis, 1993, 396; Dean, 2000, 297>>

La función de estos es la facilitar el manejo de los plásticos a lo largo del proceso de producción. Evitan que el plástico se adhiera a superficies metálicas calientes, tales como planchas y rodillos. También evitan que se adhieran a otras capas del mismo plástico y abaten los costos al disminuir la temperatura de fundición y facilitar su elaboración. Durante el almacenamiento permiten que el plástico se mantenga integro y no se adhiera a otros plásticos o superficies.

Existen dos tipos; internos y externos. Los internos facilitan el movimiento a nivel molecular y permiten un mejor ordenamiento de las moléculas en su formación. Los externos suelen actuar en la superficie del plástico y su función es permitir que este se deslice sin adherirse a otras superficies.

#### **6.2.2.4.4. Plastificantes** <<Avis, 1993, 397; Dean, 2000, 295,296; Helman, 1981, 1551>>

Se utilizan para proporcionar una mayor resistencia, flexibilidad, reducir su fragilidad o suavizar a diferentes plásticos. Pueden ser monómeros líquidos, poliésteres y epóxidos viscosos y polímeros gomosos. Estos compuestos pueden ser altamente solubles en algunos fármacos.

#### **6.2.2.4.5. Selladores** <<Avis, 1993, 397; Dean, 2000, 296>>

Los selladores buscan mejorar las capacidades de barrera y de hermeticidad de los polímeros. Sin Embargo, suelen afectar la calidad del plástico por lo que no son muy utilizados.

#### **6.2.2.4.6. Colorantes** <<Avis, 1993, 397; Dean, 2000, 298; Helman, 1981, 1551>>

Los colorantes son utilizados en los casos en los que los polímeros diseñados tienen un color original no estético, que requiere por razones de presentación, ser enmascarado o cuando se busca dar protección al fármaco contra la luz. Existen dos tipos de colorantes; pigmentos y tintes. Estos últimos han demostrado que suelen desprenderse del plástico hacia la solución, mientras que los pigmentos se mantienen con una buena estabilidad, por lo que son la elección más común.

#### **6.2.3. Procesos de fabricación** <<Avis, 1993, 398; Dean, 2000, 303>>

A diferencia del vidrio, los envases plásticos cuentan con varios métodos de manufactura. Todos los procesos, sin embargo, utilizan los mismos principios:

- a) Calor: Funde las resinas plásticas para permitir su reacomodo molecular y el amoldamiento a su forma como envase.
- b) Presión: Ejerce las fuerzas requeridas para dar la forma deseada al plástico, tanto a nivel molecular como del envase mismo.
- c) Tiempo: Se requiere un control de los tiempos de cada parte del proceso; calentamiento, moldeado y finalmente, el enfriado.

Los procesos a seguir dependen del tipo de plástico a elaborar, el tipo de envase y el orden en el cual el envasado del medicamento y el empaclado están dispuestos en la fabricación del medicamento. En ocasiones, la forma farmacéutica es envasada inmediatamente después de que el envase ha sido fabricado (Figura 6-10) o incluso a mitad del proceso de fabricación (cuando se requiere del sellado del envase por medio de uso de calor). También puede ser necesario el uso de doble envasado de la forma farmacéutica (como ocurre con los envasados directamente en jeringas y que requieren de un “blister” como envase protector).



Figura 6-10. Envases plásticos de distintos tipos fabricados bajo la tecnología BFS,<sup>11</sup> un sistema que permite el llenado del envase inmediatamente después de que éste ha sido moldeado. ([www.rommelag.com](http://www.rommelag.com), Abr, 2, 2005)

<sup>11</sup> BFS son las siglas de Blow-Fill-Seal o Soplar, Llenar y sellar

**6.2.3.1. Extrusión de plásticos** <<Avis, 1993, 398-400; Dean, 2000, 319,320; Jenkins, 1993, 122-127>>

Como su nombre lo indica, el proceso consiste en la extrusión, es decir, el proceso en el cual el plástico es presionado mientras está en su forma fundida a través de una boquilla de troquel. El proceso es similar al que ocurre con una jeringa cuando un líquido es forzado a salir por la aguja al ejercer una presión sobre el embolo. Este proceso tiene 2 finalidades: buscar un acomodo particular de las moléculas de polímero y lograr una forma uniforme de plástico. Se utiliza principalmente para la elaboración de lamina, película y tubo plástico.

El proceso es hecho de un modo un tanto distinto al de una jeringa (Figura 6-11). La máquina de extrusión consiste en un tubo enorme llamado cañón. El cañón esta rodeado por un sistema de calentamiento que eleva la temperatura del tubo lo suficiente como para poder fundir el plástico. El plástico es ingresado a través de una tolva colocada en uno de los extremos del cañón y corre a lo largo del mismo siendo empujado por una barrena que se encuentra colocada en el interior y que es propulsada por un motor que se encuentra fuera del cañón. La barrena, ajusta perfectamente al grosor del cañón, de modo que pueda empujar eficientemente el plástico sin pérdidas al momento en el que este gira y las bandas lo empujan hacia la boquilla de troquel.

La boquilla de troquel se encuentra en el extremo final y su forma y tamaño variará, dependiendo de la forma que se deseé tome el plástico y del grosor del mismo (Figura 6-12).

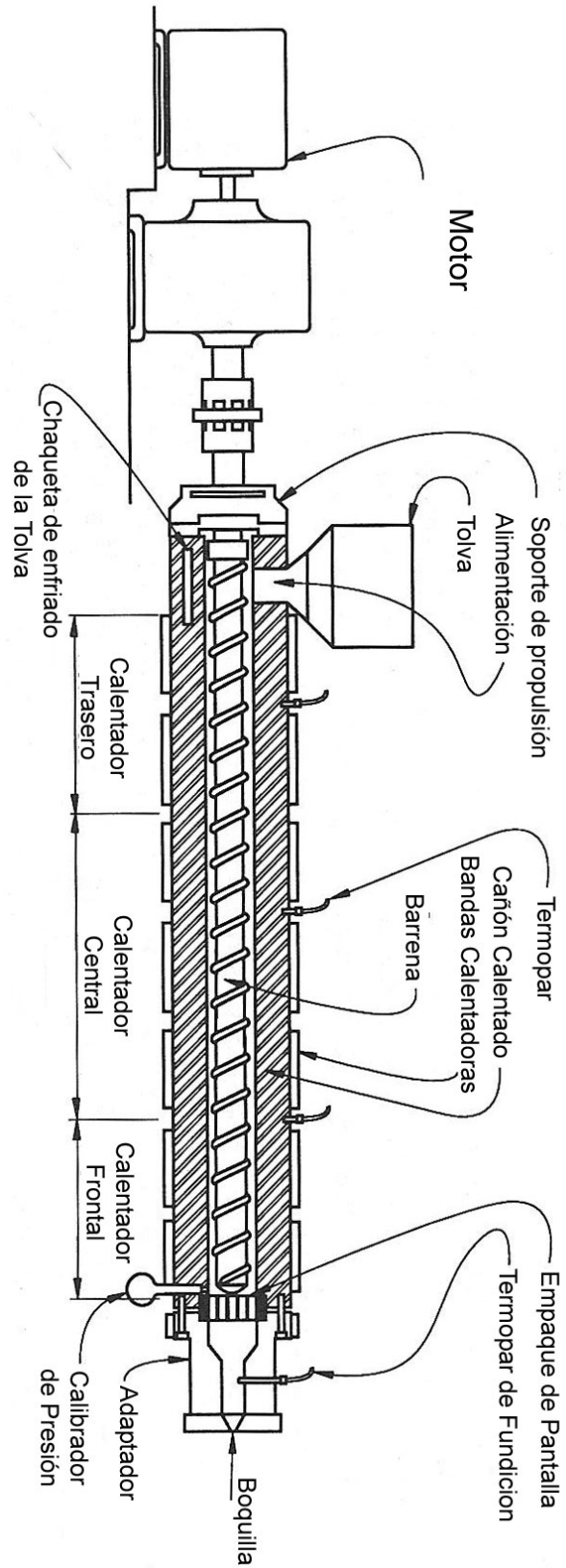


Figura 6-11. Estructura de un sistema de extrusión de plásticos por barrena. (Avis, 1993, Pp. 399)



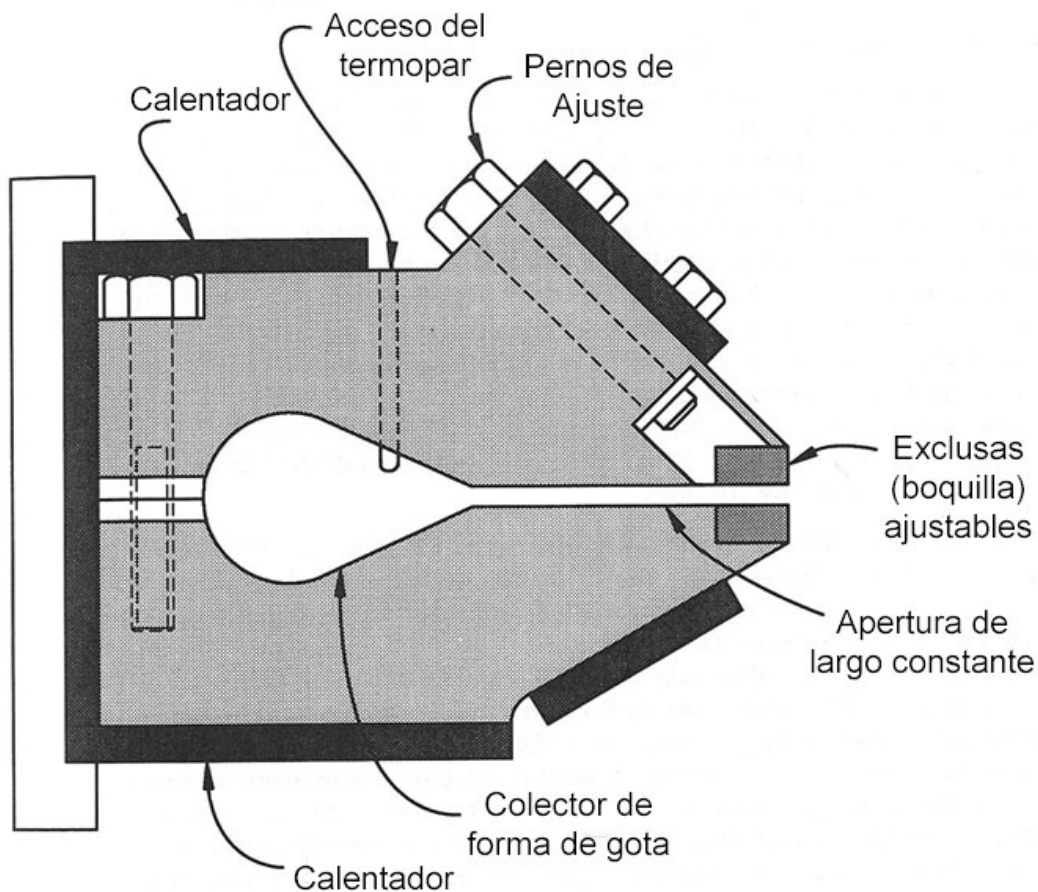


Figura 6-12. Estructura interno de una boquilla de extrusión de plástico. (Avis, 1993, Pp. 401)

**6.2.3.1.1. Extrusión de lámina y película soplada** <<Avis, 1993, 402; Jenkins, 1993, 130-133>>

Esta es una variante del proceso de extrusión, en la cual, el polímero es expulsado y formado a través de una boquilla de troquel de forma plana, de modo que el plástico adquiere la forma de una lamina o una película, dependiendo del grosor al que la boquilla esté ajustado.

Cuando se requiere que el plástico tome forma de película, se necesita de un proceso adicional de moldeado y enfriado, en el cual este es jalado y prensado a través de un sistema de rodillos, que moldean la película, dándole un acabado y grosor determinados a la vez que lo enfría su paso a través de ellos (Figura 6-13).

Una ventaja adicional de este proceso es el acabado satinado que la película obtiene con el paso por los rodillos.

El plástico obtenido con esta técnica se utiliza en los medicamentos parenterales principalmente para la elaboración de los envases de gran volumen (bolsas de infusiones para terapia intravenosa).

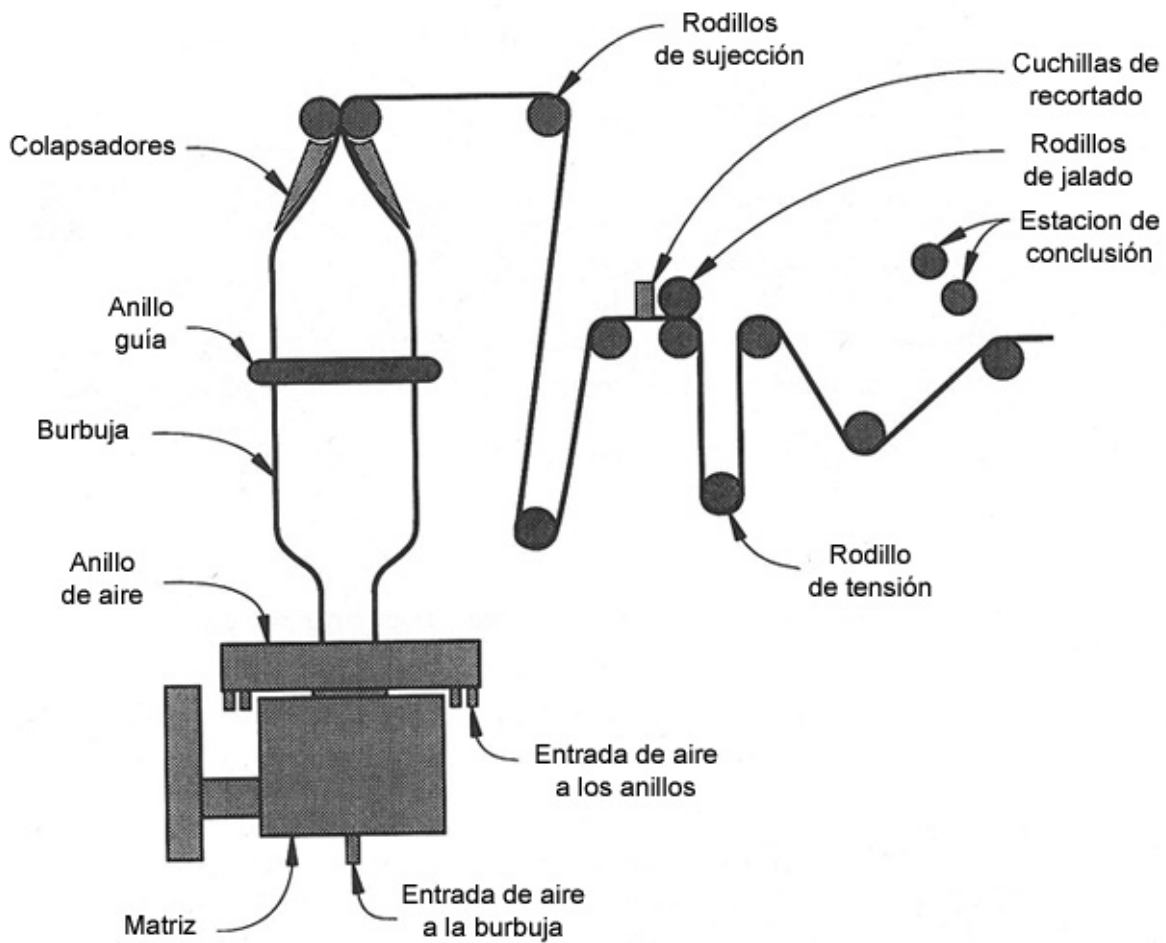


Figura 6-13. Diagrama de la conformación de un sistema de formación de película plástica. El plástico surge de la boquilla o matriz hacia un sistema de rodillos que van le dando la forma y orientación molecular deseada. (Avis, 1993, Pp. 403)

#### **6.2.3.1.2. Tubo de perfil** <<Avis, 1993, 400,401>>

Similar al proceso de formación de película, el proceso para fabricar tubo de perfil requiere de una boquilla de troquel con forma circular y que contenga en su interior un tubo por medio del cual se inyecte aire a presión de modo tal que de forma al hueco del tubo a ser formado.

Posterior a la salida del plástico de la boquilla, el tubo es jalado por un segundo aparato que consiste en una cámara al vacío en la cual el tubo es introducido a la vez que es forzado a pasar por otra serie de boquillas. El vacío tiene la función de ejercer una presión hacia el exterior de tubo, de manera uniforme sobre el plástico, dándole la forma predetermina por las boquillas.

El uso principal de estos plásticos, son los tubos para su uso con parenterales de gran volumen.

#### **6.2.3.2. Moldeado por inyección** <<Avis, 1993, 403-405; Dean, 2000, 306,307>>

Este método consiste en la inyección del plástico fundido en moldes para la elaboración de los envases.

El proceso inicialmente hace también uso de un equipo de extrusión que acarrea el polímero hacia el extremo final al mismo tiempo que lo funde. Sin embargo en este sistema existe un paso adicional, que consisten en la inyección del plástico fundido, ya sea con el uso de la barrena, haciendo un movimiento similar al del embolo de una jeringa, o con el uso de un pistón que lo inyecta una vez que este ha llenado una cámara, también de manera similar a una jeringa.

Finalmente, el plástico es inyectado en moldes por medio de aplicadores que mantienen el calor del plástico estable hasta que este es inyectado.

Este proceso puede ser empleado en la elaboración de envases para parenterales, principalmente para jeringas que posteriormente son prellenadas.

#### **6.2.3.3. Moldeado por soplado** <<Avis, 1993, 405>>

Este proceso es similar al de soplado de vidrio, con algunas modificaciones que permitieran su uso con plásticos. Existen dos variantes; de extrusión-soplado y de inyección-soplado.

En el método de extrusión-soplado (Figura 6-14), la boquilla forma una especie de tubo que actúa como primer molde. El tubo es colocado dentro de un primer molde de dos partes, que se ensambla y sella la abertura inferior del tubo extruido. Una vez que el molde está listo, se sopla aire a presión dentro del tubo, de modo que este se expande y amolda (Figura 6-15). Este método se prefiere para la fabricación de envases para parenterales de gran volumen <<Dean, 2000, 308,309>>.

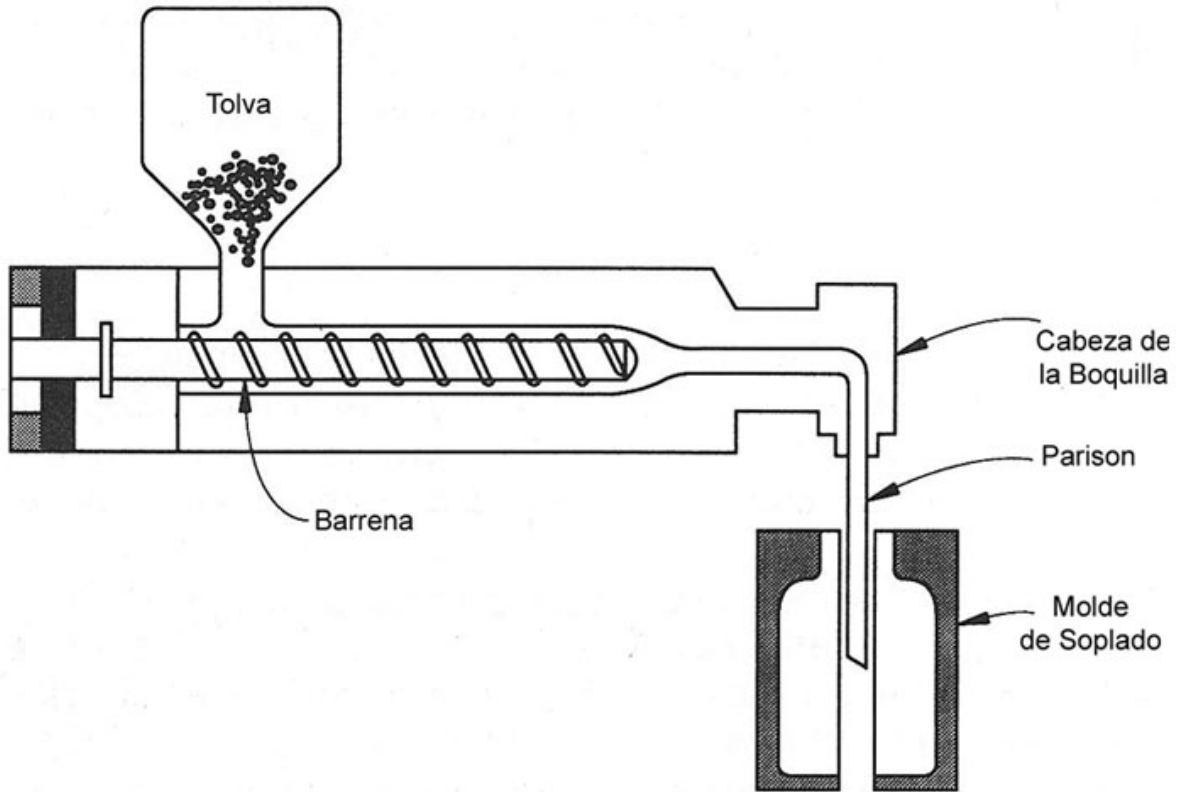


Figura 6-14. Esquema del sistema de moldeo de envases de plástico por el método de extrusión y soplado. (Avis, 1993, Pp. 407)

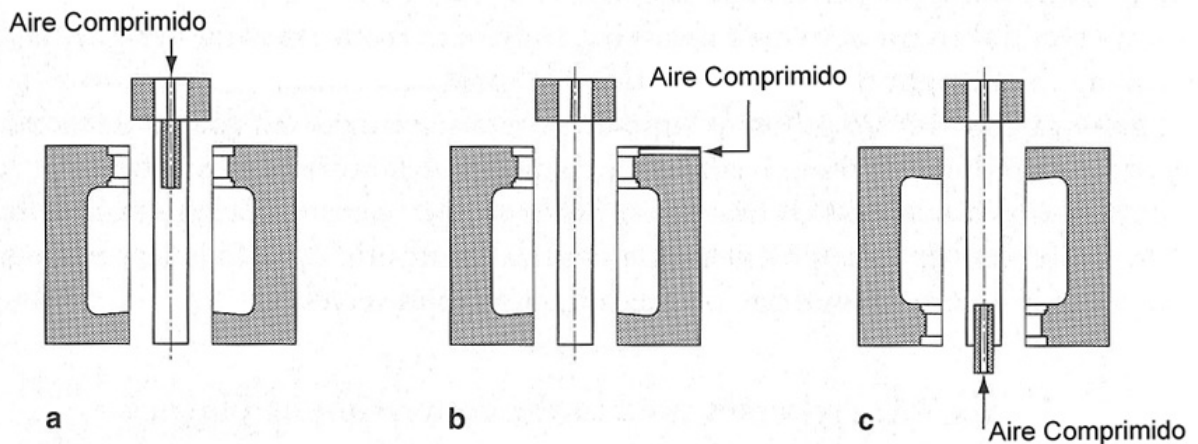


Figura 6-15. Tres variantes del modo en el que se bombea el aire en el método de extrusión-soplado. a) soplado descendente, b) soplado lateral, c) soplado ascendente con molde invertido. (Dean, 2000, Pp. 320)

Por su parte, el proceso de inyección-soplado consiste en la formación de un primer moldeo del plástico en un molde más pequeño y en la formación de la cavidad interna por medio de la inyección de aire a presión (Figura 6-16). Una vez

terminado el primer moldeado, el plástico es transferido a un segundo molde, donde vuelve a ser soplado para tomar su forma final. Este proceso se utiliza mayormente para la elaboración de envases pequeños, tales como viales <<Dean, 2000, 308>>.

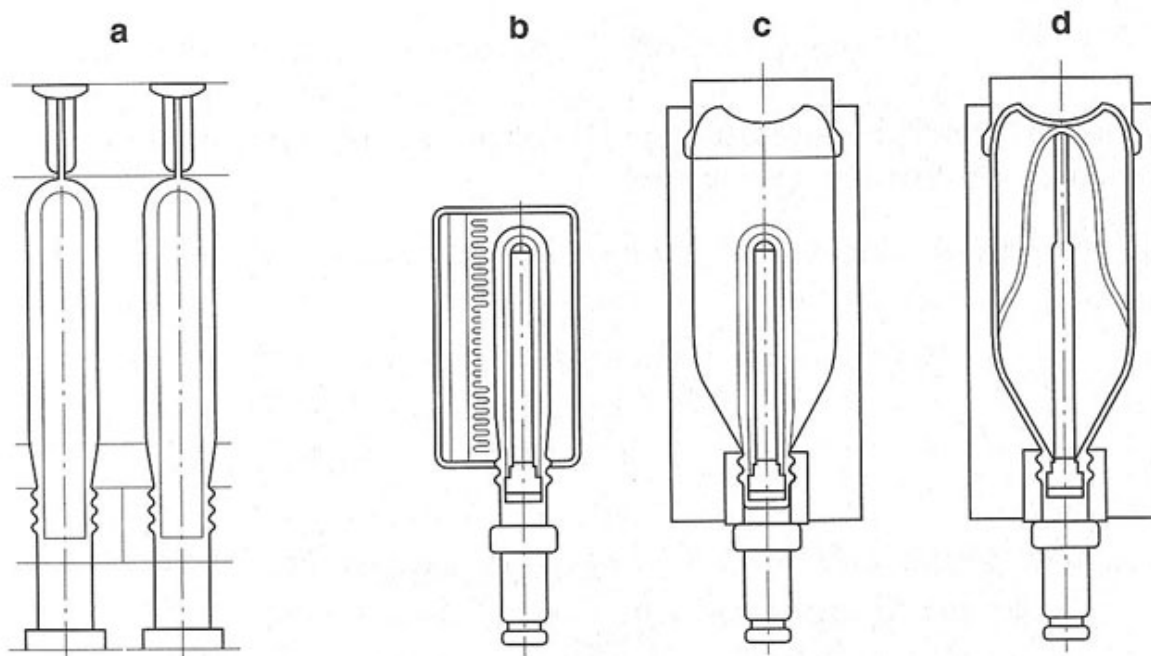


Figura 6-16. Etapas del proceso de inyección soplado. a) imágenes del producto del primer moldeado, b) el primer moldeado es recalentado y c) transferido a un segundo molde donde finalmente, d) se expande y amolda por el bombeo de aire. (Dean, 2000, Pp. 323)

## 6.2.4. Criterios para la selección del plástico

### 6.2.4.1. Propiedades físicas <<Avis, 1993, 407; Dean, 2000, 302; Jenkins, 1993, 106,107>>

Es importante establecer que una de las principales razones por las que el plástico ha podido desplazar al vidrio en su uso en la Industria Farmacéutica, ha sido su superioridad dadas sus propiedades físicas con respecto al vidrio: menor peso, menor costo, y tal vez el más importante, mayor resistencia al impacto. El que un recipiente pueda, por sus características físicas, ser mas tolerante a las distintas fuerzas que pueden ser ejercidas durante el manejo y traslado, es uno

de los atributos más buscados por parte de las empresas interesadas en disminuir sus pérdidas por mermas.

Existen otras propiedades que también influyen en la elección del plástico: la dureza, densidad, color, resistencia a la abrasión o el coeficiente de fricción del envase que se necesita fabricar deben ser tomadas en cuenta.

#### **6.2.4.1.1. Propiedades mecánicas** <<Avis, 1993, 407,408; Gennaro, 2000, 1166,1167>>

Los distintos plásticos pueden, dependiendo de su estructura molecular y fórmula, mostrar comportamientos muy distintos ante la tensión que pueda ser ejercida sobre estos. Sin embargo, en general los plásticos terminan cediendo a la tensión de dos maneras; por deformación permanente y/o ruptura.

En general, podemos establecer tres distintos perfiles de desempeño de un plástico ante la tensión:

- a) Rígido: A ciertos niveles de tensión, un plástico podrá resistir la fuerza ejercida sobre el, sin afectar esto su forma original.
  
- b) Elástico: En este punto, la tensión ejercida modifica la forma del plástico de manera temporal, pudiendo regresar a su forma original cuando la tensión es disminuida.
  
- c) Fluido o Viscoso: Pasado cierto punto de tensión, existe un proceso en el cual, las distintas moléculas de polímero comienzan a deslizarse las unas sobre las otras buscando un reacomodo. Una vez que este proceso comienza a darse, el plástico ha sufrido una deformación permanente. Los plásticos con una estructura no cristalina, muestran un

reacomodo rápido y sin problemas, lo que se denomina deformación viscosa.

Finalmente, si la tensión aumenta lo suficiente, todos los plásticos, sin excepción, se rompen.

La mayoría de los plásticos suelen tolerar un buen nivel de deformación reversible, aunque no necesariamente. Existen plásticos de naturaleza quebradiza y que se romperán sin siquiera llegar al punto elástico, mientras que otros, serán fácilmente deformados sin ofrecer rigidez. Por último, debe tomarse en cuenta, que estas propiedades serán siempre afectadas por la temperatura.

**6.2.4.1.2. Resistencia al impacto** <<Avis, 1993, 408,409; Dean, 2000, 287,342; Gennaro, 2000, 1166,1167>>

Es deseable que un envase pueda resistir los distintos golpes que pueda recibir durante su manejo y transporte hasta el punto de venta y la administración del fármaco. Los envases plásticos han mostrado desde el principio una mayor resistencia al impacto dadas las características de su estructura molecular en cualquiera de sus variantes. Un envase cristalino es resistente gracias a la cohesión que su estructura le da a las moléculas de polímero, mientras que uno amorfo, es resistente debido a su capacidad para flexionarse al recibir un golpe, absorbiendo la fuerza del mismo. Adicionalmente, el diseño del envase tendrá gran importancia al aumentar o disminuir, la resistencia del mismo.

Existen dos pruebas para medir la resistencia de un plástico:

- a) Drop Weight-ASTM D3029. Consiste en soltar martillos de distintos pesos desde una distancia establecida, sobre una lámina de plástico de un grosor y largo determinado, mientras yace colocado en posición



horizontal, sostenido por columnas rígidas en ambos extremos (Figura 6-17a).

- b) Izod-ASTM D256. Esta prueba utiliza un martillo dispuesto de manera pendular para golpear una lámina de plástico de forma y grosor determinado. El péndulo es elevado y dejado caer desde distintos ángulos. A mayor ángulo, mayor fuerza (Figura 6-17b).<sup>12</sup>

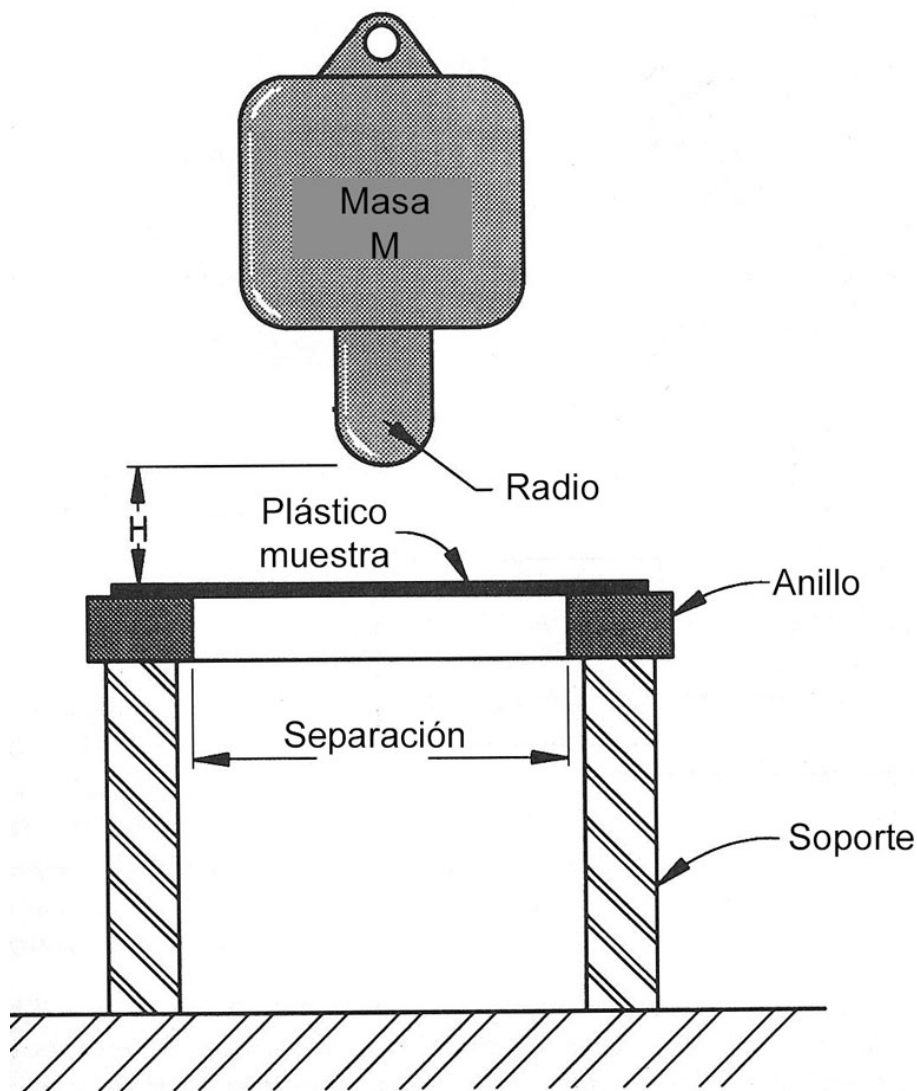


Figura 6-17a. Prueba de resistencia al impacto Drop Weight-ASTM D3029. (Avis, 1993, Pp. 409)

<sup>12</sup> ASTM son las siglas para American Society for Testing and Materials o Sociedad Americana para Pruebas y materiales.

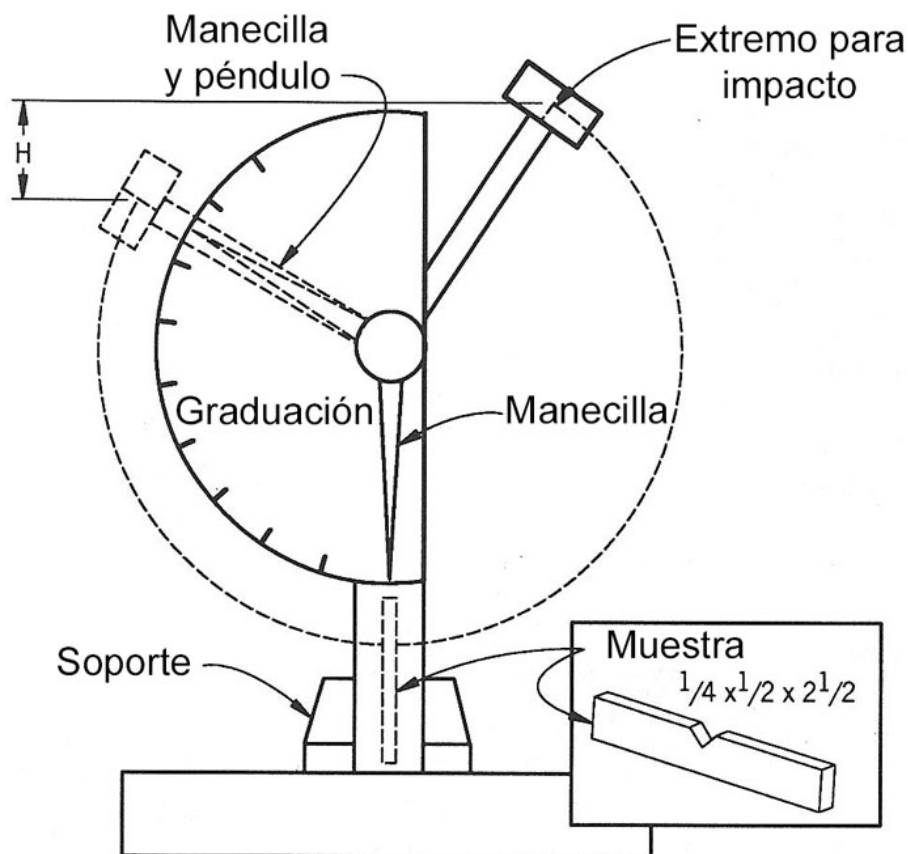


Figura 6-17b. Prueba de resistencia al impacto Izod-ASTM D256. (Avis, 1993, Pp. 410)

**6.2.4.1.3. Resistencia a fuerzas de tensión** <<Avis, 1993, 410; Dean, 2000, 285; Gennaro, 2000, 1166>>

La resistencia a la tensión, es la capacidad de un plástico de soportar fuerzas de “estiramiento” hasta el momento de ruptura.

ASTM D638. En esta prueba, una barra de plástico de forma y medidas preestablecidas es estirada por dos tensores hasta la ruptura. Se mide la fuerza ejercida.

#### **6.2.4.1.4. Modulus o medición de la naturaleza elástica (elasticidad) de un polímero** <<Avis, 1993, 410>>

El modulus mide la capacidad de un plástico de ser tensionado hasta el punto máximo en el que la deformación que sufra sea reversible. A mayor modulus, un plástico será más rígido, a menor modulus, menor será su rigidez y mayor su elasticidad.

El modulus es un valor importante a considerar al momento de diseñar y fabricar un envase.

#### **6.2.4.1.5. Propiedades térmicas** <<Avis, 1993, 411,413>>

Las propiedades físicas de los plásticos dependen altamente de la temperatura. Por lo tanto es un factor importante a considerar, cuando se piense en el uso y condiciones a las que habrá de ser sometido el envase, ya sean altas temperaturas (si el medicamento debe ser esterilizado por calor) o bajas temperaturas (cuando el medicamento deba ser conservado en refrigeración o incluso en congelación).

Con respecto a la temperatura, suelen utilizarse dos términos para evaluar un plástico; temperatura de transición al vidrio y temperatura de fundición.

- a) Temperatura de transición al vidrio: Se refiere a la temperatura en la que un plástico pierde su consistencia rígida-vidriosa para adquirir una más gomosa. Para esto se requiere que el plástico contenga en su composición, regiones amorfas que adquieran el comportamiento gomoso. Los plásticos totalmente cristalinos no poseen zonas amorfas, por lo que no puede determinarse su temperatura de transición al vidrio.

- b) Temperatura de fundición: Es la temperatura en la cual funden las regiones cristalinas del plástico. Los plásticos amorfos por su parte no poseen estructuras cristalinas, de modo que su temperatura de fundición no es evaluada. La prueba de determinación (ASTM D2111) consiste en la fundición de una muestra sobre una plancha mientras es observada con un microscopio hasta el punto en el que comiencen a desaparecer las estructuras cristalinas.

#### **6.2.4.2. Propiedades ópticas** <<Avis, 1993, 413,414; Gennaro, 2000, 1167>>

La claridad de un plástico es muy importante en un envase parenteral. La claridad permite evaluar la turbiedad o presencia de partículas en el medicamento y es útil cuando la dosis deba ser medida o monitoreada <<Dean, 2000, 342>>.

Los plásticos amorfos suelen ser transparentes, mientras que los cristalinos suelen ser opacos. Por otra parte, la existencia de ramificaciones en las moléculas de polímero, así como la presencia de grupos funcionales, suelen afectar la capacidad de refracción o absorción de la luz. Los aditivos son otro factor que altera de distintos modos la apariencia del plástico y los procesos de fabricación y moldeado tendrán influirán también modificando la orientación de las moléculas.

Para estas propiedades suele evaluarse el índice de refracción, que es la relación entre la velocidad de la luz en el espacio con respecto a la del medio y el nivel de translucidez.

#### **6.2.4.3. Propiedades químicas** <<Avis, 1993, 414>>

Es indispensable que los envases sean compatibles en toda forma con el medicamento para el cual estén destinados, no existiendo interacción química de ningún tipo, por lo menos en niveles que puedan ser considerados como

significativos. Debe asegurarse también que no existe riesgo de absorción del fármaco por parte del envase o de disolución de este por parte del fármaco.

Los plásticos ideales en este aspecto son aquellos con estructuras saturadas que requieren de pocos o de ningún tipo de aditivo, en especial, de antioxidantes. La cristalinidad y el alto peso molecular también disminuye el nivel de interacción con el fármaco.

La USP dispone de pruebas para analizar líquidos contenidos en envases plásticos a modo de evaluar la viabilidad de un envase específico.

#### **6.2.4.3.1. Análisis Espectroscópicos** <<Avis, 1993, 414,415>>

Los análisis espectroscópicos son pruebas de gran utilidad en el proceso de formulación de un plástico, así como en las pruebas de calidad y en los estudios de compatibilidad con medicamentos. Los estudios espectroscópicos empleados para éste fin son:

- a) Infrarroja: Esta prueba ayuda a localizar cambios en la formulación del plástico o de sus aditivos después de haber sido utilizados.
- b) Ultravioleta: Esta prueba está encaminada a cuantificar los niveles de distintos aditivos (aquellos con enlaces conjugados o estructuras aromáticas) que conforman originalmente al plástico del envase y que puedan haberse desprendido hacia el líquido que contenían después de haber sido sometidos al autoclave.
- c) De Absorción Atómica: Está destinada a la determinación de presencia de metales en el plástico. La prueba consiste en el análisis del líquido contenido en el envase después de haber sido sometido al autoclave.

También puede analizarse el lavado con solución de HCl de las cenizas de una muestra del plástico, previamente calcinado.

#### **6.2.4.3.2. Cromatografía** <<Avis, 1993, 415>>

El método mas utilizado es la cromatografía líquida de alta resolución o CLAR (también puede ser encontrada como HPLC por sus siglas en inglés). Con éste método se disuelve el plástico en un solvente adecuado con la finalidad de poder separar y cuantificar los distintos aditivos del plástico. También se emplea para determinar la distribución de peso molecular del plástico y para determinar los largos de las moléculas de polímero presentes en el plástico. Las distintas muestras separadas pueden ser analizadas con una gran variedad de detectores disponibles (de fluorescencia, IR, UV, índice refractivo, etc.).

#### **6.2.4.4. Propiedades de barrera** <<Avis, 1993, 415,416>>

Siempre se espera de un fármaco estéril que, además de estar libre de microorganismos, pirógenos y contaminantes, conserve sus propiedades durante un periodo de al menos 3 años. Para esto es importante que se encuentre empacado de tal modo que la interacción con agentes externos sea mínima a tal grado que no disminuya su calidad.

##### **6.2.4.4.1. Permeabilidad** <<Avis, 1993, 416; Dean, 2000, 291,292>>

Los envases plásticos, además de la luz y el calor, pueden llegar a permitir el paso de agua (ya sea por vapor o humedad presentes en el ambiente) de gases (como CO, CO<sub>2</sub>, NOX u oxígeno en su forma molecular o como ozono) y otros tantos contaminantes. También puede darse el caso de la pérdida del principio

activo o del solvente en el que éste se encuentra por permeación del mismo a través del plástico.

Una forma de evitar esto, es el uso de una segunda capa de un plástico distinto, que funcione como barrera adicional sin que tenga que interactuar con el medicamento de modo significativo.

#### **6.2.4.4.2. Hermeticidad** <<Avis, 1993, 416>>

Una de las principales ventajas del plástico es que la mayoría de los envases para parenterales suelen estar sellados por fundición o pegado con resina, métodos que suelen ser muy confiables. Sin embargo, debe tenerse cuidado especial en las tapas de goma presentes en varios de los envases existentes, principalmente en parenterales de gran volumen y en viales.

#### **6.2.4.5. Requerimientos de esterilización para envases plásticos** <<Avis, 1993, 416,417; Dean, 2000, 311>>

Existen en términos generales dos tipos de esterilización, la esterilización que se realiza antes del llenado de los envases y que consiste en la filtración de las soluciones y aquella que se realiza sobre el medicamento ya envasado. Para el caso de los plásticos termolábiles, la filtración suele ser el método a elegir.

##### **6.2.4.5.1. Esterilización por autoclave** <<Avis, 1993, 417,418; Dean, 2000, 312>>

De todos los métodos de esterilización terminal existentes actualmente, la esterilización por autoclave es la única realmente aceptable para el uso con medicamentos, debido a la alteración potencial de los mismos con la radiación y la

imposibilidad del uso de óxido de etileno. Actualmente se examina la posibilidad del uso de láser para ciertas preparaciones.

La esterilización en autoclave consiste en someter al medicamento por un lapso de 15 minutos a una temperatura de 121°C. En ocasiones es posible ajustar estos valores, aumentando el tiempo y disminuyendo la temperatura, aunque dependerá de las distintas farmacopeas. Por otra parte, se utilizan autoclaves en las cuales los medicamentos son sumergidos en agua de modo que la presión existente en la autoclave se iguale y no se produzca deformación de los envases.

#### **6.2.4.5.2. Esterilización por radiación** <<Avis, 1993, 418; Dean, 2000, 314>>

Este proceso es útil en la esterilización de algunos envases plásticos antes del proceso de llenado. El método requiere de la irradiación de rayos gama con cobalto 60 hasta haber recibido una descarga de 2.5 megarads. Este proceso no es viable para todos los plásticos por la tendencia de algunos de generar radicales libres durante y después de la irradiación.<sup>13</sup>

#### **6.2.4.5.3. Esterilización por gas** <<Avis, 1993, 419; Dean, 2000, 313>>

El gas de óxido de etileno puede ser utilizado solamente cuando el envase ya llenado y sellado pueda requerir de esterilización externa.

---

<sup>13</sup> El rad es una unidad de medida referente a la cantidad de energía absorbida por un cuerpo cualquiera y equivale a 100 ergs. Un erg por su parte equivale a una unidad de energía o trabajo expresada en centímetro-gramo-segundo (cm g s) y equivale al trabajo ejercido por la fuerza de una DINA a una distancia de un centímetro. Actualmente existe otra forma de expresar la energía absorbida, que es el Gray, el cual equivale a 100 rads. (<http://www.hyperdictionary.com>, Abr. 22, 2005; <http://www.dictionardefinition.net/rad.html>, Abr. 22 2005)



**6.2.4.6. Compatibilidad del medicamento** <<CDER, 1999, 20-22; Avis, 1993, 419,420>>

Siempre que un medicamento es envasado por primera vez en un tipo de envase diferente al acostumbrado, éste debe de pasar por una serie de pruebas destinadas a asegurar que la estabilidad e integridad del fármaco no habrán de ser alteradas o modificadas.

Para esto se realizan pruebas aceleradas de estabilidad, en las cuales una serie de muestras se someten a temperaturas más elevadas que las normales. Usualmente las temperaturas son de 40, 60 o 70°C.

Las pruebas están encaminadas a establecer:

1. El efecto del proceso de esterilización.
2. Determinación del desgaste interno del envase
3. Pruebas físicas y funcionales del medicamento
4. Estabilidad a largo plazo del envase
5. Ensayo completo del medicamento

**6.2.4.7. Toxicidad biológica** <<Avis, 1993, 420-422>>

Con el propósito de establecer los posibles efectos tóxicos derivados de la interacción del envase con el medicamento, se realizan pruebas in vivo que permitan analizar el posible daño que los medicamentos puedan generar en el tejido donde son aplicados (Tabla 6-5). Las pruebas están establecidas en la USP, aunque no todas son requeridas para todos y cada uno de los medicamentos.

<b>Prueba</b>	<b>Sitio de Inyección</b>	<b>Parámetros o resultados evaluados</b>
Prueba subaguda	Oreja de conejo /cola de ratón	Hematología, química sanguínea, crecimiento, peso del órgano, letalidad
Prueba crónica	Oreja de conejo /cola de ratón	Hematología, química sanguínea, crecimiento, peso del órgano, letalidad
Toxicidad aguda	Oreja de conejo /cola de ratón	Conducta, mortalidad y/o biopsia
Prueba de músculo aislado	In vitro	Respuesta contra un patrón de histamina
Agregación de eritrocitos	In vitro	El agrupamiento de células cuando se neutraliza indica positivo
Tiempo de coagulación	In vitro	Efectos en el tiempo de coagulación
Antigenicidad	In vitro	Choque anafiláctico
Hemólisis	In vitro	Comparación con grupo control (15% de diferencia se considera positivo)
Mancha de extravasculación	Inyección subcutánea	Comparación con grupo control

Tabla 6-5. Pruebas de toxicidad biológica realizables para medicamentos parenterales inyectables.  
(Avis, 1993, 421)

### 6.2.5. Categorías de resinas

Existen muchas maneras de clasificar y diferenciar a las distintas resinas con las que se elaboran los envases plásticos. Una de las más comunes es la categoría llamada poliolefinas que constan de una serie de polímeros saturados formados a partir de monómeros únicos no saturados. Al formarse la cadena pierden sus dobles enlaces. Ejemplos de estos compuestos son polietileno y polipropileno. Sin embargo, la manera mas adecuada de abordar la clasificación de los plásticos de acuerdo al tema de inyectables, es según su tipo y frecuencia

de uso (Tabla 6-6). En base a esto, podemos decir que los plásticos para parenterales se clasifican en:

1. De uso Común
2. De ingeniería o uso técnico
3. Para especialidades

Categoría	Nombre	Resistencia al calor	Claridad	Resistencia de barrera a la humedad	Resistencia de barrera al oxígeno	Resistencia química	Propiedades mecánicas
Poliiolefinas	Poliétileno	Pobre	Aceptable	Excelente	Aceptable	Excelente	Material Flexible/ excelente dureza
	Polipropileno	Buena	Buena	Buena	Aceptable	Excelente	Semirígido/ buena dureza
	Copolímero EP	Buena	Buena	Buena	Aceptable	Excelente	Semirígido/ buena dureza
Resinas de uso común	Cloruro de polivinilo	Buena	Buena	Buena	Buena	Excelente	Material Flexible/ buena dureza
	Poliéster	Pobre	Excelente	Buena	Buena	Buena	Semirígido/ buena dureza
	Cristal de poliestireno	Pobre	Excelente	Pobre	Pobre	Pobre	Material Rígido/ baja resistencia a impactos
Resinas de Ingeniería	Poli-Carbonato	Excelente	Excelente	Pobre	Pobre	Aceptable	Material Rígido/ baja resistencia a impactos
	Polisulfona	Excelente	Excelente	Aceptable	Pobre	Aceptable	Material Rígido/ buena dureza
Resinas para especialidades	Nylon Amorfo	Aceptable	Excelente	Buena	Excelente	Aceptable	Material Rígido/ baja resistencia a impactos
	Polimetil-pentano	Buena	Excelente	Buena	Aceptable	Buena	Semirígido/ buena dureza
	Acrílico modificado	Buena	Excelente	Buena	Buena	Aceptable	Material Rígido/ baja resistencia a impactos
	Alcohol etil-vinílico	Pobre	Buena	Aceptable	Excelente	Buena	Material Flexible/ buena dureza

Tabla 6-6. Clasificación y propiedades de distintas resinas plásticas empleados en envases para parenterales inyectables. (Avis, 1993, 424)

### 6.2.5.1. De uso común

#### 6.2.5.1.1. Polietileno <<Avis, 1993, 423,425,426; Dean, 2000, 275-277; Gennaro, 2000, 109-111; Jenkins, 1993, 1171,1172>>

Es uno de los polímeros mas difundidos en la actualidad. Su cadena consta de varias moléculas de etileno (eteno) como único monómero. Al realizarse la catálisis por medio de la síntesis de Ziegler, el etileno pierde su doble enlace, cediendo el par de electrones para formar los enlaces con los que se compone la cadena (Figura 6-18).



Figura 6-18. Reacción de formación del polietileno.

El nivel de ramificación que se obtiene durante la síntesis determina su densidad y el tipo de polietileno generado:

- a) LDPE y LLDPE (Polietileno de Baja Densidad): Son polietilenos de baja densidad. Su uso en envases para parenterales es limitado a la elaboración de bolsas para envases de gran volumen, cuyos contenidos hayan sido esterilizados por filtración, dada su fácil deformación a baja temperatura.
- b) MDPE (Polietileno de Media Densidad): Es un polietileno de media densidad que no tiene uso en la elaboración de envases parenterales.
- c) HDPE (Polietileno de Alta Densidad): Su alta densidad es producto de un alto nivel de cristalinidad, que le otorga a este polímero una gran dureza, alta rigidez, elevada resistencia química y una elevada

temperatura de fundición. Sus características lo hacen viable para ser sometido al autoclave cuando las temperaturas son disminuidas y los tiempos de esterilización son aumentados, practica muy común en Europa. También puede ser sometido a esterilización por radiación gama antes de ser llenado. Los HDPE suelen ser utilizados principalmente para viales, aunque también pueden emplearse en la elaboración de bolsas para parenterales de gran volumen, siendo altamente flexibles y resistentes en forma de película.

Existen otras variedades de estos plásticos, tales como el ULDPE (Polietileno de Ultra Baja Densidad) que cuenta con una estructura ramificada que le proporciona mejores propiedades de sellado y flexibilidad con respecto al LDPE, haciéndolo una gran opción para bolsas de gran volumen.

Por el contrario, el UHDPE (Polietileno de Ultra Alta Densidad) tiene propiedades similares a las de HDPE, pero a niveles más altos todavía, lo que lo hacen mucho más resistente. Se le dan los mismos usos del HDPE.



Figura 6-19. Imagen de un envase de bolsa Baxter Galaxy® Para parenterales de gran volumen. Este envase consta de 17 capas de distintos plásticos, de las cuales, la primera (de contacto con el contenido) es fabricada a base de polietileno. (<http://www.baxterbiopharmasolutions.com>, Abr. 15, 2005)

**6.2.5.1.2. Polipropileno** <<Avis, 1993, 426,427; Dean, 2000, 277; Jenkins, 1993, 114,115>>

Es altamente utilizado en la producción de parenterales. Tiene una baja densidad (0.9 g/cm<sup>3</sup>). Es un polímero saturado conformado de la unión de moléculas de propileno (propeno) que al momento de reaccionar para conformar la cadena pierden su doble enlace. La reacción da como resultado una cadena con varios metilos ramificados que le proporcionan rigidez al plástico (Figura 6-20).

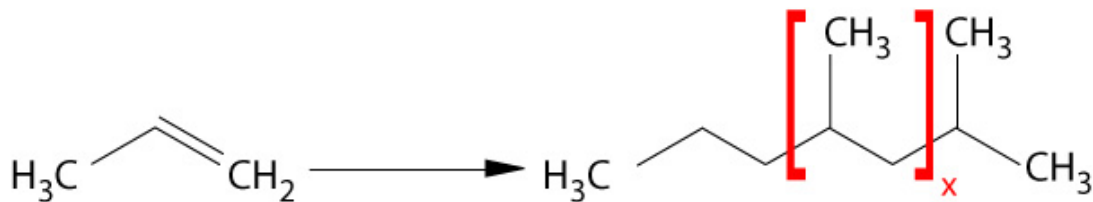


Figura 6-20. Reacción de formación del polipropileno.

Las moléculas forman una estructura cristalina de gran dureza y rigidez, además de una alta estabilidad. Su temperatura de fundición es de 165°C, por lo que puede utilizarse con fármacos que requieran de esterilización por calor, siempre que no se ejerza una tensión sobre los envases durante la esterilización. Adicionalmente, es químicamente muy resistente a ácidos y bases y puede ser esterilizado por radiación gama y por óxido de etileno, pero se degrada al ser expuesto a radiación ultravioleta, calor continuo y óxidos. Ofrece un buen nivel de barrera contra el vapor y puede adquirir una apariencia satinada.

Por otra parte, suele ser opaco o translucido debido a su alta cristalinidad, lo que suele ser controlado modificando el grosor del envase.

Con el polipropileno se elaboran las jeringas estériles desechables, viales y bolsas para parenterales de gran volumen (Figura 6-21).



Figura 6-21. Imagen de un envase de bolsa Baxter Viaflo® Para parenterales de gran volumen. Este envase consta de varias capas de distintos plásticos, de las cuales, las capas de cubierta son fabricadas con polipropileno y poliamidas. (<http://www.baxterbiopharmasolutions.com>, Abr. 15, 2005)

#### 6.2.5.1.3. Copolímero de Etileno\propileno <<Avis, 1993, 428,429>>

Esta mezcla de monómeros se realiza para mejorar las propiedades del plástico final. El resultado de la mezcla de ambos monómeros es un plástico cristalino con mayor claridad, con alta resistencia y dureza y que aún conserva un punto de fundición alto. Es más resistente a la radiación gama que el polipropileno puro.

Su estructura química puede variar dependiendo del orden y proporciones en las que los distintos monómeros sean agregados durante el proceso. Las regiones formadas por propileno pueden distinguirse por la existencia de los metilos ramificados.

A diferencia de los polímeros puros, el copolímero requiere del uso de aditivos en pequeñas cantidades, especialmente antioxidantes.

Con este copolímero se elaboran los mismos envases que en el caso del polipropileno (Figura 6-22).



Figura 6-22. Imágenes de la Jeringa Clearshot® de Baxter® para prellenado, fabricada a partir de copolímero. (<http://www.baxterbiopharmasolutions.com>, May 7, 2005)

**6.2.5.1.4. Cloruro de Polivinilo** <<Avis, 1993, 429-433; Dean, 2000, 278,279; Gennaro, 2000, 1172,1173; Jenkins, 1993, 112-114>>

El cloruro de polivinilo o PVC es sintetizado a partir de monómeros de cloruro de vinilo en forma de gas, con peróxido orgánico o persulfato inorgánico como iniciador. El producto es un polímero lineal con múltiples halógenos de alquilo (Cl) como ramificaciones (Figura 6-23). Es el polímero más utilizado en la ciencia médica.

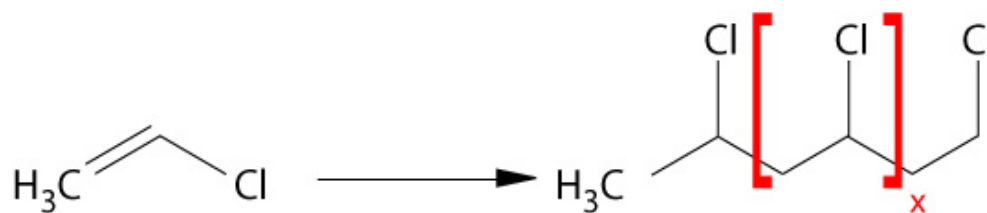


Figura 6-23. Reacción de formación del PVC.



Es resistente a alcoholes, hidrocarburos alifáticos, aceites, ácidos y bases débiles. Por otra parte, presenta una alta permeabilidad por lo que requiere de un recubrimiento de un segundo plástico cuando es utilizado en envases para parenterales de gran volumen. Es altamente susceptible a degradación por radiación ultravioleta y por calor continuo. La degradación se genera como reacción en cadena en el momento en el que se rompe el enlace del halogenuro para formar un radical  $Cl\cdot$  que reacciona con un hidrógeno de la cadena, formando ácido clorhídrico y generando un doble enlace que a su vez, desplaza a otro ión  $Cl\cdot$ . Es por esto que suele requerirse de aditivos en la fabricación de éste plástico que detengan inhiban las reacciones de degradación.

Se utiliza mayormente para bolsas para parenterales de gran volumen (Figura 6-24) y para la fabricación de jeringas y de equipos de administración intravenosa.



Figura 6-24. Imagen de un envase de bolsa Baxter Viaflex® Para parenterales de gran volumen. Este envase es fabricado a base de PVC. (<http://www.baxterbiopharmasolutions.com>, Abr. 15, 2005)

#### **6.2.5.1.5. Poliésteres** <<Avis, 1993, 433-435; Jenkins, 1993, 117,118>>

El principal poliéster para uso en envases es el PET o Polietilen-tereftalato. Este se obtiene de la reacción de Dietilen-glicol y un éster, ya sea DMT (éster dimetilo de ácido tereftálico), o TPA (ácido tereftálico).

Puede formarse tanto con una estructura amorfa como con una cristalina. Esta última tiene un punto de fundición de más de 255°C, mientras que la de la amorfa solo es de 74°C. Este punto es importante a la hora de decidir el proceso de fabricación a seguir, puesto que algunos procesos de moldeo dan una conformación cristalina a los polímeros de la resina.

El PET conjunta todas las cualidades de resistencia física y química, flexibilidad y costo, pero tiene una alta permeabilidad. Para compensar esto se utiliza PEN o Polietilen-naftalato, otro poliéster como segunda capa. El PEN es 5 veces mejor barrera que el PET.

#### **6.2.5.2. Resina de ingeniería o uso técnico**

##### **6.2.5.2.1. Policarbonatos** <<Avis, 1993, 435-437; Dean, 2000, 275; Gennaro, 2000, 1173>>

Este plástico conjuga una alta dureza con una notable claridad; sin embargo, por su mayor costo de producción, se utiliza únicamente para piezas que requieran de un diseño especial, tales como picos o partes estructurales (Figura 6-25). Esta compuesto de anillos aromáticos enlazados en cadena a partir de la reacción de fenoles dihidricos o polihidricos en presencia de un diclorocarbonato como precursor.

Suelen utilizarse aditivos en su elaboración tales como retardadores de fuego, los cuales inhiben la posibilidad de que ardan al ser sometidos a altas temperaturas; colorantes y estabilizantes contra luz ultravioleta.

Su estructura permanece estable y no sufre de deslizamiento molecular aún a altas temperaturas. Esto le permite ser esterilizado por calor a la vez que es estable a la radiación gama. Por otra parte, tiende a amarillentarse por exposición a luz ultravioleta, debido probablemente a su conformación amorfa.



Figura 6-25. Imagen de una “Y” para adición de medicamento en un dispositivo de infusión Intravenosa. Este tipo de piezas de diseño más complejo suelen ser fabricadas a partir de policarbonatos. (<http://www.baxter.com>, Abr. 7, 2005)

#### **6.2.5.2.2. Polisulfonas** <<Avis, 1993, 437,438; Dean, 2000, 278>>

Las polisulfonas poseen muchas de las cualidades de los policarbonatos en cuanto a dureza y resistencia, química, física y térmica.

Una característica particular acerca de las polisulfonas es su estabilidad y baja reactividad con agentes oxidantes. La razón de esto es la estabilidad que el grupo sulfona otorga a la cadena al atraer a los fenilos a la vez que los oxígenos en posición *para* aumentan su resonancia. Esta estabilidad es la que confiere a las polisulfonas su resistencia a ácidos, bases, sales, detergentes, aceites y alcoholes.

Pueden ser esterilizados por autoclave repetidas veces, lo que los hace una buena opción para la elaboración de instrumental médico.

### **6.2.5.3. Resinas para especialidades**

#### **6.2.5.3.1. Polimetilpentano** <<Avis, 1993, 438; Dean, 2000, 273>>

Es un plástico que muestra un alto perfil de resistencia química, dureza, resistencia al calor y que además, no es tóxico. Es transparente y es comparativamente más resistente que los demás plásticos, lo que le permite ser sometido a esterilización por autoclave repetidas veces.

Por otra parte, muestra una rápida degradación al ser expuesto a radiación gama, por lo que no es aconsejable este método de esterilización. Se utiliza principalmente para jeringas y componentes de equipos de administración intravenosa.

#### **6.2.5.3.2. Acrílicos modificados** <<Avis, 1993, 438,439; Dean, 2000, 270>>

Es un plástico de alta claridad y rigidez, aunque de poca dureza y por tanto, algo quebradizo. Los últimos desarrollos en este tipo de resinas han dado origen a un plástico capaz de ser esterilizado por autoclave.

El plástico está conformado por polímeros compuestos de acrilatos y metacrilatos como monómeros. Entre sus propiedades más interesantes esta su alto nivel como barrera impermeable.

## 6.2.6. Control de calidad para envases parenterales

### 6.2.6.1. Pruebas al producto final <<<http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpregs.htm>, 1978 and 1996; [www.fda.gov/cder/guidance/4828fnl.PDF](http://www.fda.gov/cder/guidance/4828fnl.PDF), 1999, 3; USP 28, 2004, 2397; Mexicanos, 2000, 426-443>>

El envase ya terminado debe también ser sometido a pruebas que verifiquen que es apto para su uso con parenterales. Para esto, el envase debe de ser evaluado en cada una de las características que se han mencionado acerca de los envases plásticos (dureza, rigidez, permeabilidad, claridad, desgaste o solubilidad del envase al contacto con el fármaco, etc)

Las distintas farmacopeas contienen tales evaluaciones, mismas de las que ya se habló anteriormente. Así mismo, existen estándares dictados por agencias gubernamentales tales como la FDA con los requerimientos establecidos en el 21 CFR<sup>14</sup> partes 210 y 211 y la CPSC<sup>15</sup> que establece el 21 CFR 1700 que buscan procurar la calidad de los envases.

La USP establece las siguientes pruebas:

- a) Transmisión de Luz: Consiste en un barrido realizado con un espectrofotómetro en un intervalo de longitud entre 290 y 450 nm con lectura cada 20 nm. Esta prueba se realiza en vidrio tipos I, II y III y plásticos tipos I al VI. La tabla 6-7 muestra los límites permisibles:

---

<sup>14</sup> Siglas para Code Federal Regulation (Código de Regulación Federal)

<sup>15</sup> Siglas para Consumer Product Safety Comisión (Comisión para la Seguridad del Producto al Consumidor)

Tamaño del envase en ml	Envases sellados por calor	Envases sellados por tapa
1	50	25
2	45	20
5	40	15
10	35	13
20	30	12
50	15	10

Tabla 6-7. Valores máximos permisibles para prueba de transmisión de luz.

b) Pruebas de pulverizado y ataque de agua a 121°C: Se realizan en el vidrio y ya se hizo mención de ellas anteriormente.

c) Pruebas Biológicas:

- Prueba de difusión en agar: Se realiza para elastómeros y consiste en la puesta de una muestra del mismo en un agar, en el que se busca el crecimiento de células, el cual variará según el desprendimiento y difusión a través del agar de partículas del elastómero.
- Prueba de contacto directo: Similar al anterior, con la diferencia de que las células son colocadas directamente en el elastómero para evaluar el efecto tóxico.
- Prueba de elusión: En este caso el cultivo de células es suspendido en un líquido que estuvo contenido dentro del envase.

d) Pruebas biológicas in vivo: En ésta prueba se busca ver la reactividad de los residuos desprendidos del envase después de un proceso de esterilización por autoclave. La prueba se realiza en conejos y ratones.

- Solución Salina Fisiológica

- Alcohol al 5%
- Polietilen glicol 400
- Aceite vegetal de algodón o sesamo
- Agua para inyección
- Vehículo de fármaco (cuando aplica)

e) Pruebas fisicoquímicas: Están encaminadas a determinar las propiedades físicas y químicas de los extractos del plástico basados en el contenido del mismo.

- Se buscan los siguientes elementos:
- Residuos no volátiles
- Residuos de ignición
- Metales pesados
- Capacidad de resistencia de pH

Para el caso del polietileno:

- Reflejanza interna múltiple
- Análisis térmico
- Transmisión de luz
- Permeación de vapor
- Residuos de metales pesados y no volátiles.

La FEUM por su parte, establece una serie de pruebas, de las cuales algunas son similares a las de la USP:

a) Para envases de vidrio:

- Resistencia química del vidrio pulverizado

- Resistencia Hidrolítica de vidrio tipos I, II y III
- Contenido de sodio en extractos de vidrios tipos I, II y III
- Transmisión de luz para envases de vidrio

b) Para plástico:

- Pruebas generales:
  - Acabado
  - Envejecimiento
  - Permeabilidad al vapor
  - Transmisión de luz
  - Ensayos de identidad
  - Pruebas fisicoquímicas
- Para el PVC:
  - Ensayo de bario
  - Ensayo de cadmio
  - Ensayo de calcio
  - Ensayo de metales pesados
  - Residuo de la evaporación
  - Amonio
- Para el polietileno:
  - Ensayos de identidad
  - Pruebas físicas y químicas
- Para los elastómeros:
  - Turbidez
  - Agentes reductores
  - Metales pesados
  - Acidez o alcalinidad



- Sulfuros
- Sustancias fácilmente oxidables
- Espectrometrías
- Cenizas
- Gravedad específica

#### **6.2.6.2. Procedimientos de empaqueo y especificaciones**

Los procedimientos de empaqueo deben estar documentados y deben describir con todo detalle los pasos a seguir para tal proceso, así como las características de los envases en cuanto a forma, tamaño y peso.

#### **6.2.6.3. Pruebas microbiológicas**

Las pruebas microbiológicas tienen gran importancia en el control de calidad de envases para parenterales.

En el caso de los envases plásticos, la carga microbiana no suele ser un problema en los materiales de fabricación, ya que estos habrán de ser fundidos a temperaturas a las cuales los microorganismos no suelen sobrevivir. Esto mismo ocurre en proceso de amoldado, cuando el material fundido es vaciado en los moldes o extruido a través de las boquillas. Sin embargo, una vez que el envase es expulsado del molde o se ha enfriado lo suficiente, es susceptible a ser contaminado. Esto es especialmente importante cuando el proceso de elaboración del medicamento requiere de esterilización por filtración y de envasado sin tener que pasar por la esterilización terminal.

Para los envases que no pueden ser expuestos a esterilización por calor o radiación, las precauciones para mantener su esterilidad deberán ser extremas.

### **6.3. Tapas elastoméricas (de goma)**

#### **6.3.1. Descripción**

Los elastómeros, también conocidos como gomas, son materiales altamente elásticos y amoldables. Sus características les permiten ser utilizados para la fabricación de tapas y componentes varios de los envases para parenterales, así como de equipos para administración intravenosa y jeringas. Sus propiedades físicas les permiten sellar eficientemente los envases en los que son empleados, adaptarse a los cambios de temperatura a los que pueden llegar a someterse cuando se esterilizan por calor y a compensar los cambios de forma que el plástico y el vidrio puedan sufrir por dilatación durante este proceso y pueden permitir el paso de una aguja a través de ellos para extraer el fármaco y sellar el orificio en cuanto se retira la aguja.

##### **6.3.1.1. Tapas para vial** <<Avis, 1993, 497-499; Jenkins, 1993, 486,487>>

Existe una gran variedad de modelos de tapas de goma para vial. El más común consiste en un disco de goma con una protuberancia circular con el interior hueco en uno de sus lados (Figura 6-26). La forma y tamaño del disco permiten que el envase quede sellado a la vez que la protuberancia ejerce una compresión uniforme sobre las paredes internas. Una vez colocada la tapa, esta es sostenida con un anillo de aluminio puesto alrededor del disco y la boca del envase, manteniéndolos juntos.

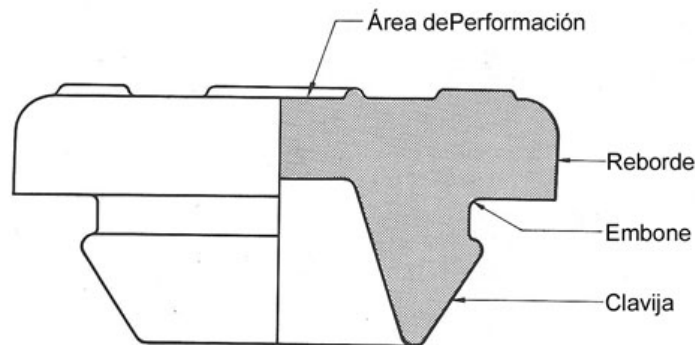


Figura 6-26. Imagen de una tapa común para vial fabricada con elastómero. (Avis, 1993, Pp. 446)

### 6.3.1.2. Émbolo de jeringa <<Avis, 1993, 450,451; Dean, 2000, 134,135>>

El émbolo de jeringa consta de una punta de goma, a veces llamada pistón, de diámetro levemente mayor al del cuerpo de la jeringa (también llamado cánula) y de una parte plástica que sirve para ejercer presión sobre el pistón y forzar la salida o ingreso del líquido en la jeringa.

### 6.3.2. Descripción física de la goma <<Avis, 1993, 453,455; Jenkins, 1993, 134,135>>

Una de sus características físicas más importante es su elasticidad, pudiendo absorber grandes cantidades de tensión y modificando su forma sin llegar a sufrir deformación permanente. Puede decirse de este modo que los elastómeros tienen un modulus bajo, pudiendo cambiar su forma sustancialmente antes de deformarse o romperse.

Así mismo, los elastómeros niveles de elongación (aumento de la dimensión en una sola dirección) o dicho de otro modo, de estirarse.

Estas propiedades son las que le pueden tener altos permiten ejercer compresión sobre las superficies internas o externas de un envase y generar el sellado requerido.

### 6.3.3. Tipos de goma

#### 6.3.3.1. Clasificación de elastómeros <<Avis, 1993, 453,455>>

A grandes rasgos, los elastómeros pueden clasificarse en categorías principales:

- a) Termoestables: Estos elastómeros tienen la característica particular de haber pasado por una reacción química de entrelazado al momento de proceso de moldeado. Esta reacción de entrelazado le da a las moléculas una conformación tridimensional que lo hace más estable y por tanto, hace que su conformación sea irreversible, aún con la aplicación de calor.
- b) Termoplásticos: A diferencia de los termoestables, en estos elastómeros no ocurre ninguna reacción de entrelazado, por lo que pueden ser refundidos y remodelados varias veces.

El hecho de que los termoestables conserven su forma y características aún a altas temperaturas, los hace la opción indicada en los casos que se requiere de autoclave. Por su parte, los termoplásticos tienen una estructura química mas sencillas y suelen ser menos reactivos a algunas sustancias que los termoestables y son más fáciles de elaborar.

El nivel de saturación de las cadenas también es importante para determinar el tipo de elastómero a utilizar. Por lo general, los elastómeros compuestos de

cadena saturada poseen mayor estabilidad que aquellos con algún nivel de insaturación.

**6.3.3.2. Propiedades físicas y químicas comunes de los elastómeros** <<Avis, 1993, 456,457; Jenkins, 1993, 135,136>>

Existen varias fórmulas posibles para elastómeros de uso en parenterales, cada una dando distintas propiedades a los mismos. Sin embargo, existe una serie de atributos que pueden considerarse deseables en todo elastómero:

- a) Barrera a líquidos y gases: Deben ser capaces de evitar el paso por permeación de líquidos, vapor de agua y gases tales como oxígeno, nitrógeno y dióxido de carbono.
- b) Cohesión: Debe de mantener una buena cohesión que evite el desmoronamiento y creación de grumos en el momento en el que es penetrado por una aguja y cuando esta es retirada.
- c) Compresión: Su elasticidad debe permitirse recuperar y sostener la compresión inicial al momento de ser insertado en el envase, de modo que pueda mantenerlo sellado.
- d) Estabilidad: Debe ser capaz de conservar sus propiedades después de pasar por autoclave, el almacenamiento y la exposición al medicamento y a los factores ambientales. Debe mostrar que es resistente a solventes sin ser permeable o sufrir de desgaste o de hinchamiento. El ozono suele ser uno de los principales degradantes de los elastómeros no saturados.

- e) Resistencia al desgaste: Es importante que mantenga un buen acabado y no se desgaste con el manejo y transportación de los envases.

#### **6.3.3.3. Estructura química** <<Avis, 1993, 457>>

Al igual que los plásticos se componen de cadenas de polímeros formadas por el enlace de varias moléculas de monómeros. Los monómeros más utilizados son: butadieno, isopreno, etileno, propileno e isobutileno. Algunos son formados enteramente por un solo monómero, mientras que otros pueden componerse de la mezcla de dos o más.

#### **6.3.4. Diseño de la tapa** <<Avis, 1993, 462,463; Dean, 2000, 508,509>>

Existe una gran variedad de modelos de tapas existentes en la industria del envasado para los parenterales. La selección del diseño a utilizar dependerá enormemente del tipo de envase al que este destinado y el volumen del mismo, del fármaco, de las condiciones de almacenaje y de las instrucciones de uso del medicamento.

En todo caso, antes de la fabricación de la tapa, deberán considerarse una serie de factores que aseguren un producto final adecuado:

- Siempre deberá asegurarse que la goma es inerte ante el contacto con el fármaco.
- La goma deberá ser capaz de soportar cada uno de los procesos a los que sea sometido antes o después del llenado, especialmente los procesos de esterilización.
- La tapa deberá tener la forma y medidas adecuadas al envase en el que será utilizado.

- La tapa deberá ser estable a las condiciones ambientales a las que sea expuesto durante su almacenamiento.
- Cuando sea sujeto de ser penetrado varias veces por una aguja, deberá mostrar una alta cohesión.
- Deben evitarse diseños con zonas muy delgadas o afiladas que sean difíciles de moldear.
- Debe tenerse un control adecuado de las medidas finales de la tapa elaborada y de la forma y acabados de la misma para asegurar su óptimo ajuste al envase.

**6.3.5. Composición del elastómero** <<Avis, 1993, 463-467; Helman, 1981, 1588-1590; Jenkins, 1993, 136,138>>

**6.3.5.1. Elastómeros termoestables**

Esencialmente, los elastómeros termoestables están compuestos de dos a diez ingredientes distintos:

- a) Elastómeros: Son el ingrediente principal de la goma. Sus características ya han sido descritas.
- b) Agentes Vulcanizantes: Su función es catalizar las reacciones de entrelazado que dan la conformación tridimensional a la goma y su mayor estabilidad. Tal vulcanización (también llamada “curado”) se realiza a altas temperaturas en el momento del moldeado. Los óxidos y peróxidos, son los Vulcanizantes preferidos para gomas farmacéuticas.
- c) Aceleradores: Disminuyen el tiempo de curado al incrementar la velocidad de vulcanizado. Suelen ser tóxicos en muchos casos.

- d) Activadores: Reaccionan con los aceleradores con el fin de hacerlos aumentar aún más el ritmo de vulcanización. El estearato y el óxido de zinc es uno de los activadores más comunes.
  
- e) Antioxidantes: Evitan que la presencia de oxígeno reaccione con la goma, deteriorándola. Pueden funcionar por mecanismos de antidegradación. Suelen emplearse en gomas insaturadas, que son propensas a reaccionar. La acción de los antidegradantes como las aminas, es la de competir para reaccionar con el oxígeno en vez de la goma. También pueden emplearse ceras antidegradantes que migran gradualmente a la superficie, creando una capa protectora que aísla a la goma.
  
- f) Plastificadores-lubricantes: Su finalidad es la de facilitar la mezcla de los ingredientes, el ordenamiento de las moléculas de polímero durante su extrusión y/o moldeado o el suavizado de la goma obtenida. También son empleados para facilitar el proceso de tapado del envase. Comúnmente se utiliza parafina, aceite de silicón, ftalatos, fosfatos orgánicos, y otros aceites.
  
- g) Rellenos: Estos son utilizados para modificar la dureza, la resistencia a la abrasión, la densidad de la goma o reducir su costo de producción. La medida en la que un relleno puede ser efectivo dependerá de su tamaño de partícula, de la interacción que tenga con el elastómero y la cantidad agregada. El negro de carbón es el relleno más efectivo para reforzar la goma, mientras que el sulfato de bario y el talco aumentan su densidad.
  
- h) Pigmentos: Estos tienen tanto una función estética como una funcional. Desde una óptica comercial, pueden hacer más atractivo al envase, mientras que funcionalmente pueden ayudar a la identificación y



clasificación del envase según su dosis, grupo, etc. Los pigmentos más usados son:

- Negro de carbón – Gris o negro.
- Dióxido de Titanio – Blanco.
- Óxidos de fierro y cromo – amarillo, rojo y verde.
- Ftalocianinas – azul y verde.

#### **6.3.5.2. Manufactura** <<Avis, 1993, 471-476; Jenkins, 1993, 138-140>>

Las gomas se producen a partir de la combinación de varios compuestos distintos, de los cuales el agente elastómero es el principal.

Las gomas naturales se extraen del árbol de *Hevea brasiliensis*, comúnmente llamado “árbol de goma o de caucho”, mientras que los sintéticos son compuestos de petróleo.

Todos los ingredientes deben ser pesados por separado y posteriormente reunidos para su mezclado en lotes perfectamente identificados. Cuando uno de los ingredientes es agregado en una cantidad muy pequeña, este se premezcla con otro previamente para evitar una mala distribución del mismo.

Una vez mezclados los ingredientes, con excepción del agente vulcanizante y el colorante, el material es formado como pequeñas láminas o esferas antes de ser sometidas a fundición y moldeado. Es en esta parte del proceso que el vulcanizante es agregado al plástico, de manera que el vulcanizado de la goma comience al tiempo en el que ésta es amoldada.

El moldeado se puede dar por compresión, transferencia o inyección. Para el caso de los parenterales, los elastómeros termoestables se elaboran en su gran

mayoría por método de inyección. El proceso es muy similar al utilizado con los plásticos de polietileno y polipropileno. La goma contenida en los moldes bajo presión y calor, se ablanda a la vez que las reacciones de entrelazado se dan en su interior (Figura 6-27). El tiempo que la goma permanezca en dichas condiciones determinará el nivel de vulcanizado que alcance.

Una vez liberada la tapa de goma, esta puede ser sometida a otros procesos para mejorar su acabado. Uno de ellos es la oxidación controlada de su superficie con el fin de abrillantarla y pulirla de modo que pueda aumentar su resistencia a la fricción y facilitar su deslizamiento. También puede dársele una leve lubricación con silicón que le permita embonar más fácilmente en el envase durante el proceso de llenado.

Una vez terminado el proceso de elaboración se realiza un control de calidad del producto terminado. Los controles suelen ser muy similares a los realizados a los plásticos.

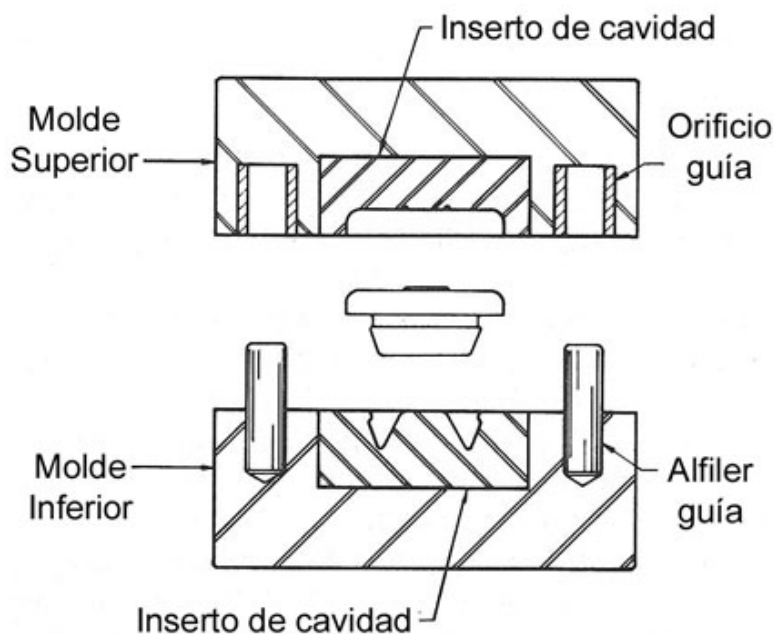


Figura 6-27. Método de moldeo de una tapa de elastómero. (Avis, 1993, Pp. 478)

## Referencias

1. 21 Code of Federal Regulations, Part 210 and 211 (1978 and 1996). Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). January. **2005**. <http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpregs.htm>
2. Changes to an Approved NDA or ANDA (1999). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). December. **2004**
3. Guidance for Industry. Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics (1999). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). January. **2005**. [www.fda.gov/cder/guidance/4828fnl.PDF](http://www.fda.gov/cder/guidance/4828fnl.PDF)
4. (2004). United States Pharmacopeia 28/National Formulary 23. The United States Pharmacopeial Convention. Philadelphia PE, USA, National Publishing.
5. Avis, K. E., Lachman, L. y Lieberman, H. A. (1993). "Parenteral Drugs". Volume I. 2nd Edition. NY, USA. Marcel Dekker Inc.
6. Dean, D. A., Evans, E. R. y May, I. H. (2000). "Pharmaceutical Packing Technology". London, UK-New York, USA. Taylor & Francis.
7. Gennaro, A. R. (2000). "Remington Farmacia". 1. 20a. Buenos Aires, Argentina. Editorial Médica Panamericana.
8. Harburn, K. (1991). "Quality Control of Packaging Materials in the Pharmaceutical Industry." New York, USA. Marcel Dekker Inc.
9. Helman, J. (1981). "Farmacotecnia, Teoría y Práctica". Tomo V México D.F. Compañía Editorial Continental.
10. Jenkins, W. A. y Osborn, K. R. (1993). "Packaging Drugs and Pharmaceuticals". Lancaster Pennsylvania, USA. Technomic Publishing AG.
11. Mexicanos, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos (2000). "Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos". Volumen I. 7a Edición. México D.F. Secretaria de Salud.

12. Turco, S. y King, E. (1979). "Sterile Dosage Forms". 2nd edition. Philadelphia, USA. Lea & Febiger.

Capítulo  
VII

# Instalación para Producción de Parenterales Inyectables

### **7.1. Introducción** <<Boylan, 1997, 1892; Carleton, 1986, 29,30>>

Las instalaciones de producción farmacéutica son en general, el producto de una serie de consideraciones de higiene, calidad y productividad. En el caso de los inyectables parenterales, tales consideraciones son llevadas a su más alto nivel dada la necesidad de contar con condiciones de asepsia y/o esterilidad. Es necesario contemplar, al momento de diseñar una planta de producción de parenterales, la ubicación óptima para su construcción, el tamaño de la misma, las áreas de las que constará y su distribución y la infraestructura con la que deberá de contar para poder desarrollar la producción preservando las condiciones de higiene necesarias, todo de un modo eficiente y económico. Cada aspecto conlleva una serie de obstáculos que deben ser evaluados y superados.

### **7.2. Lugar de instalación** <<Avis, 1993, 236; Carleton, 1986, 32,33; Helman, 1981a, 228-231>>

La selección del sitio donde habrá de erigirse una instalación de producción de parenterales depende de varios aspectos que deben considerarse desde el punto de vista técnico:

1. Requerimientos básicos
2. Energía
3. Agua
4. Calidad del aire
5. Disposición de desperdicios
6. Otros factores

También pueden tomarse en cuenta consideraciones de tipo legal (algunos medicamentos pueden considerarse ilegales o no regulados en algunos países, lo que es importante en la producción para distribución internacional), fiscal

(incentivos fiscales, gravámenes, etc.), laborales (mano de obra calificada disponible, costos de mano de obra, sindicatos, etc.), climáticas (nieve, tornados, tormentas, inundaciones, etc.) entre otras.

**7.2.1. Requerimientos básicos** <<Avis, 1993, 236,237; Carleton, 1986, 32,33; Helman, 1981b, 228-231>>

Entre las consideraciones básicas podemos encontrar la procuración de:

- Un suministro adecuado de materias primas.
- Vías de comunicación adecuadas (ya sea por tierra, mar y/o aire).
- Transportes suficientes (propios o fletados) y adecuados (refrigeración, capacidad de carga, etc.).
- Suministro de equipamiento.

Dentro de estas consideraciones deben evaluarse aspectos como:

- Costos de los insumos.
- Costo de la transportación.
- Tiempos y distancias con los mercados objetivo y con los proveedores.
- Riesgos de seguridad durante el transporte.

Por último, debe tomarse en cuenta la importancia de la integridad del producto durante su transporte, así que las consideraciones de tiempos, distancias y seguridad también deben ser hechas desde la perspectiva de su protección.

### 7.2.2. Energía <<Avis, 1993, 237; Helman, 1981b, 228>>

Es necesario contar con las fuentes de energía necesarias para el suministro de iluminación, calor (sistemas de calefacción, calderas e incluso equipo de cocina en la cafetería), funcionamiento de maquinaria, enfriamiento (en producción y aire acondicionado) y otras aplicaciones (computadoras, circuito cerrado de TV, puertas automáticas, etc). Cada fuente de energía tiene características propias que la hacen más adecuada para ciertos usos que para otros.

- a) Electricidad: Generalmente puede ser empleada para prácticamente todos los procesos (calor, frío, luz, maquinaria, etc). Sin embargo su uso suele no ser conveniente económicamente para todas las funciones dado su costo (especialmente la generación de calor) y puede presentar interrupciones en el suministro que ameritan el contar con equipos de respaldo.
- b) Gas natural y LP: Suele ser económico e ideal para la generación de calor, sin embargo el gas natural, dado que suele suministrarse por medio de tuberías, puede no llegar a satisfacer las necesidades en grandes instalaciones durante los momentos de alta demanda. El gas LP (licuado propano) por su parte, suele ser suministrado por medio de tanques que permiten conservar una reserva, pero cuyo suministro es irregular y representa un riesgo potencial.
- c) Carbón: Puede emplearse tanto en la generación de electricidad como en la de calor. Dada la dificultad de manejo, suele emplearse únicamente en grandes instalaciones.
- d) Diesel y Gasolina: Suelen emplearse principalmente en generadores eléctricos de respaldo.



Todas las consideraciones acerca del energético a emplear deben considerar:

- Costo del energético.
- Costo de los equipos que emplean tal energético.
- Productividad de los equipos que emplean al energético (relación costo-beneficio).
- Seguridad de un suministro constante y regular del energético.
- Cantidad de proveedores del energético en la zona.
- Posibilidad de emplear un energético distinto en caso de escasez.
- Implicaciones ambientales del uso del energético (control de emisión de contaminantes).
- Validación de los procesos que emplean tal energético.

### **7.2.3. Agua** <<Avis, 1993, 238; Helman, 1981b, 228; Willig, 1997, 46,47>>

Puesto que se requieren de enormes cantidades de agua para la elaboración de inyectables, es de suponerse que es uno de los recursos más importantes a considerar. Como se sabe, el agua empleada para la producción de inyectables debe de cumplir con características muy rigurosas, que normalmente no suele poseer en su estado natural o por medio de la red pública. Es por esto que las características del agua en la zona deben ser evaluadas a fin de determinar el tratamiento que deberá de recibir a fin de ser acondicionada para su uso en inyectables.

### **7.2.4. Calidad del aire** <<Avis, 1993, 238>>

El aire es uno de los elementos claves en el diseño de una instalación para parenterales. El nivel de filtración que el aire requerirá, previo a su ingreso en las

áreas asépticas y estériles dependerá de su calidad en el ambiente y del tipo de contaminantes que predominen en la zona:

- Smog (CO<sub>2</sub>, CO, NOX, CHO, etc.).
- Polvo.
- Otros gases de combustión y hollín.
- Azufre y derivados.
- Materia fecal, y/o carga microbiana.

Algunos contaminantes son bastante difíciles de eliminar y su presencia genera molestias en el personal, además de elevar los costos de operación y poner en riesgo la integridad del producto.

#### **7.2.5. Disposición de desperdicios** <<Avis, 1993, 238,239; Helman, 1981b, 228; Willig, 1997, 47,48>>

La disposición de desperdicios se realiza en condiciones normales a través del uso de rellenos sanitarios e incineradores. Sin embargo, en el caso de la Industria Farmacéutica, dependiendo del lugar donde las instalaciones sean ubicadas, pueden existir distintas regulaciones acerca de la emisión y/o disposición de materiales que puedan ser considerados como altamente contaminantes. Una instalación para la producción de parenterales puede emitir varios tipos de desechos:

- Gases de combustión provenientes de áreas de calderas.
- Gases de combustión provenientes de incineradores.
- Residuos de plástico, vidrio y papel provenientes de envases y etiquetas.
- Residuos de producto derramados.
- Producto rechazado por control de calidad (inclusive lotes enteros).
- Residuos líquidos de detergentes y otros insumos de limpieza.

- Residuos de materias primas.
- Filtros desechados.
- Tuberías, acabados de superficies y demás elementos de la planta que hayan sido reemplazados.
- Uniformes y accesorios de desecho.
- Aguas residuales de proveniencia diversa (baños, cafetería, áreas de lavado, etc.)

Los criterios acerca de la forma en la que habrá de disponerse de los distintos desperdicios dependerá de las regulaciones vigentes en la zona y del tipo de parenterales que sean producidos en la planta, así como de la cantidad de desperdicios que ésta genere. Por tanto, puede llegar a requerirse de instalaciones para el tratamiento de los desperdicios, especialmente para las aguas residuales.

#### **7.2.6. Otros factores** <<Avis, 1993, 239; Helman, 1981b, 239>>

Como se menciona anteriormente, existen varios factores adicionales que pueden influir en la decisión de donde establecer una planta de inyectables. Entre ellos también pueden mencionarse los razonamientos estratégicos de cada empresa acerca de sus perspectivas de crecimiento, estrategias comerciales y alianzas o fusiones con otras empresas. Todo esto influirá en la decisión final.

### **7.3. Diseño**

El diseño de las instalaciones dependerá de varios factores, a saber, el tipo de parenteral a producir, los montos de producción, el esquema de producción y la variedad de medicamentos que habrán de producirse en el mismo sitio.

### 7.3.1. Evaluación general de operaciones

Se refiere a la forma en la que el medicamento habrá de ser elaborado. Cada esquema de producción ofrece ventajas y desventajas que deben ser bien evaluadas.

#### 7.3.1.1. Por lote <<Avis, 1993, 240,241>>

La operación por lote consiste en la elaboración de cantidades bien definidas de producto. Suele emplearse para producciones pequeñas que requieren de pocos pasos y su implementación suele ser sencilla en cuanto a su documentación, formulación y elaboración del fármaco dado el pequeño volumen. Igualmente, el control de calidad es mayor pues puede saberse con certeza el momento en el que cada medicamento fue elaborado y la cantidad de unidades que compone al lote.

Por otra parte, la producción en lote ofrece desventajas como el riesgo de contaminación causado por las operaciones realizadas manualmente por el operador, tales como la transferencia y ordenamiento de los envases, en ocasiones por el mismo personal que realiza otras operaciones, lo que también pone en riesgo la asepsia de las áreas de llenado. Otro inconveniente es el alto costo de mano de obra que puede acarrear. El crecimiento en los volúmenes de producción en la Industria Farmacéutica en el presente y el futuro cercano hacen que esta práctica, se utilice cada vez menos.

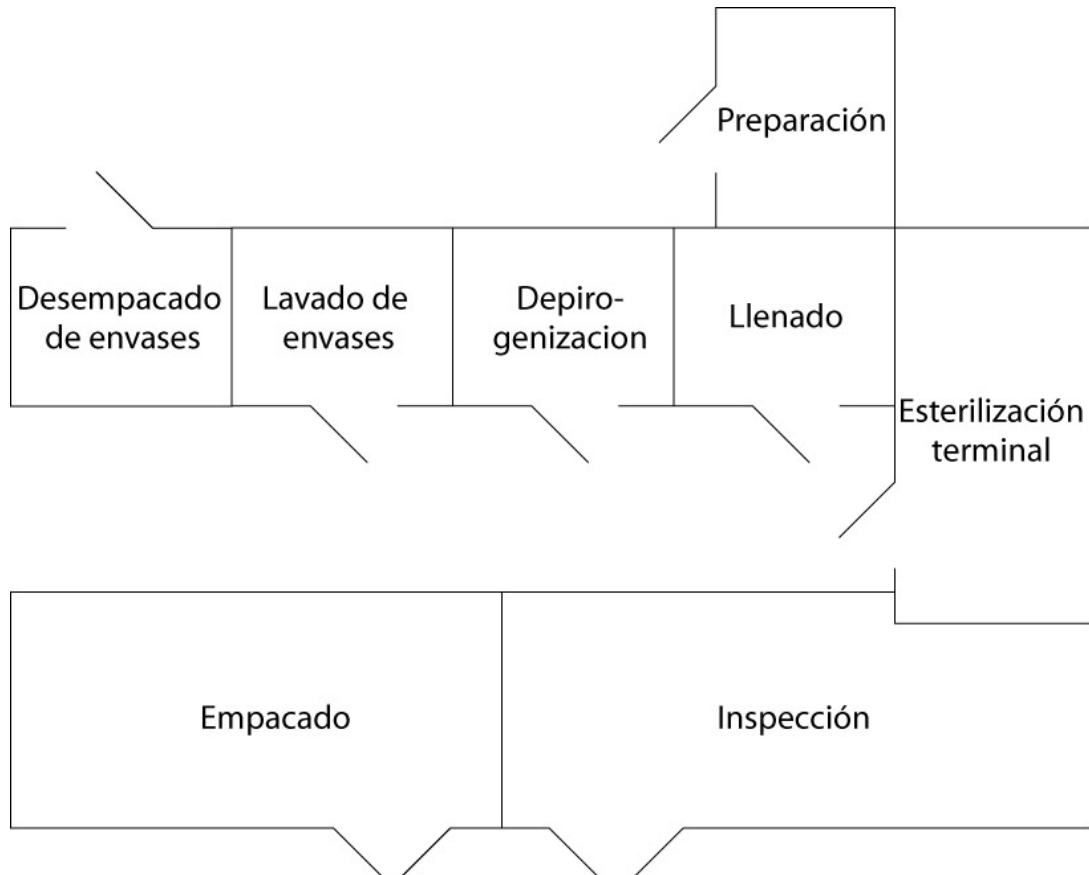


Figura 7-1. Esquematación del diseño de un área aséptica con un sistema de producción por lotes.

### 7.3.1.2. Continua <<Avis, 1993, 241-243>>

Este esquema proporciona una gran velocidad de producción, pocas interrupciones y con el avance de la tecnología, una cada vez mayor automatización de los procesos, lo que disminuye la cantidad de mano de obra necesaria para su ejecución. No obstante, este sistema ofrece sus propios inconvenientes.

- a) Problemas de muestreo: Dado que la elaboración es realizada en forma continua, la falla en algún punto del proceso puede dar como resultado la producción de unidades que no cumplan con los estándares de

calidad. Esto dificulta la determinación de la fracción de la producción que no cumple con las especificaciones y que habrá de ser rechazada.

- b) Control de procesos: Se requiere de procesos altamente confiables que impidan la generación de unidades de mala calidad, lo que implica el uso de maquinaria de muy alto rendimiento, por lo que debe de evaluarse la conveniencia de su uso. Es importante subrayar la diferencia que existe en la forma en la que se procura el control de calidad entre el sistema continuo y el de lotes, pues mientras que este último enfatiza el muestreo, el primero se enfoca al control del proceso mismo.
- c) Delimitación de áreas: Dado que el sistema se basa en una línea continua de producción, pueden existir problemas en la delimitación de las áreas en las cuales se realiza cada paso del proceso. De este modo, el área de llenado, en la que la esterilidad es muy importante, puede verse afectada por la contaminación de las áreas aledañas (Figura 7-2).

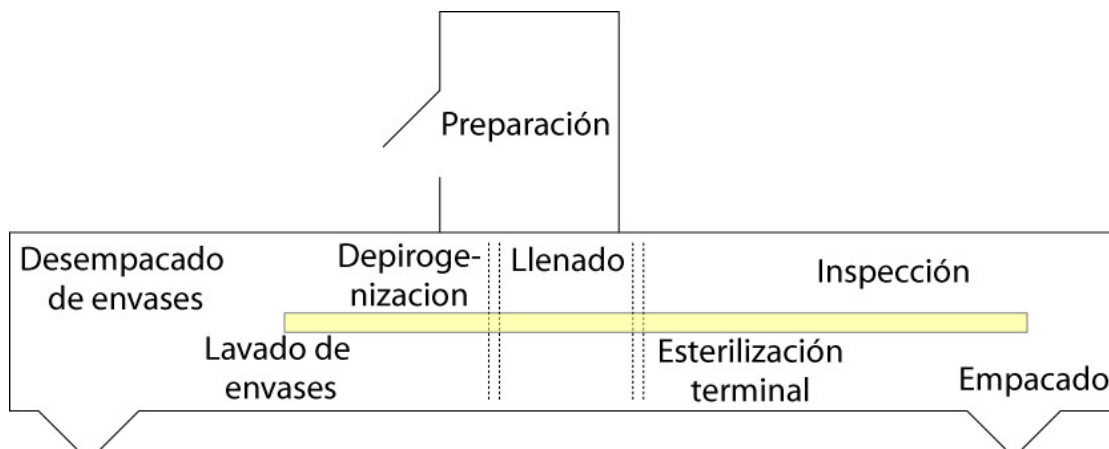


Figura 7-2. Esquematzación del diseño de un área aséptica con un sistema de producción lineal.

### 7.3.1.3. Integrada <<Avis, 1993, 243,244>>

Este tipo de operación combina a los dos anteriores para crear un tipo de proceso en el cual el producto va elaborándose a partir de pasos que se encuentran secuenciados a lo largo de una línea de producción, la cual se encuentra al mismo tiempo segmentada en distintas áreas físicamente delimitadas y con distintos niveles de control de contaminantes (Figura 7-3). En este sistema se requiere del traslado del producto en proceso de un espacio a otro a fin de proseguir con su elaboración. Este tipo de operación conlleva ventajas y desventajas de ambos sistemas pues si bien permite un mayor control de la contaminación entre uno y otro paso, requiere del tráfico de personal entre las distintas áreas, o de aperturas entre las mismas, lo que aumenta el nivel de contaminantes. Así mismo, hace necesario el manejo de lotes, lo que disminuye el ritmo de producción, a la vez que mejora el control de calidad y el muestreo. Para resolver estos problemas se busca la mejora en los sistemas de transporte en línea y de sistemas de barrera, que permitan un flujo entre áreas que afecte mínimamente su nivel de limpieza. Adicionalmente se emplean técnicas como diferenciales en el flujo de aire filtrado en cada área que generen un gradiente de presión negativo hacia las áreas que requieren un menor nivel de limpieza.

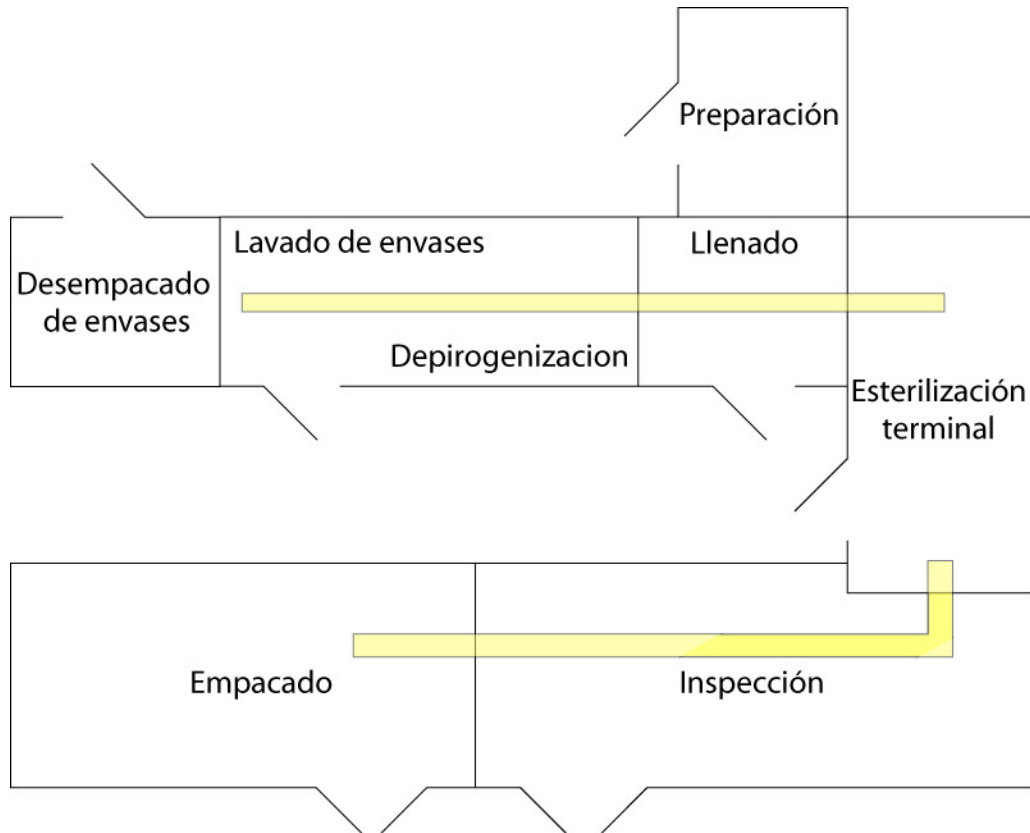


Figura 7-3. Esquematación del diseño de un área aséptica con un sistema de producción integrada.

#### 7.3.1.4. Diversidad de líneas de productos <<Avis, 1993, 244>>

Debe tenerse en consideración si las instalaciones habrán de ser utilizadas para la producción masiva de un solo medicamento y en una sola presentación o en si se contempla la posibilidad de elaborar distintos productos de manera alternada. Esto es importante pues el tamaño y distribución de las áreas será influido por este hecho, principalmente las zonas de bodega, tanto de materias primas como de producto terminado, al igual que deberán analizarse las variaciones que puedan surgir del equipamiento que pueda requerirse para cada caso.



#### **7.3.1.5. Tamaño de tanques contenedores** <<Avis, 1993, 244; Helman, 1981b, 271>>

Este aspecto es de gran importancia, sobre todo en lo concerniente a las áreas de almacenamiento, preparación y en la infraestructura de purificación de agua, pues mientras que los parenterales de pequeño volumen pueden requerir de solo unos cuantos cientos de litros para la producción de varios miles de unidades cada día, los de gran volumen requerirán de varios miles de litros para producir la misma cantidad de unidades, lo que implica de la preparación de varios tanques del líquido, y de espacio adicional para el almacenamiento de envases más grandes, especialmente una vez llenados.

#### **7.3.1.6. Control Ambiental** <<Avis, 1993, 244>>

El tamaño de las distintas áreas y su distribución en la planta influye directamente en la forma y ubicación en la que se encuentran dispuestas los sistemas de control ambiental, en especial la ventilación, la cual suele contar con sistemas de filtración y prefiltración. Tales sistemas variarán según el área en la que se encuentren, siendo que por lo general las áreas de llenado y tapado tienen el mayor nivel de filtración, mientras que otras como la de lavado, como se verá más adelante, pueden tener niveles mínimos necesarios.

#### **7.3.1.7. Características de producto** <<Avis, 1993, 245>>

Dependiendo de la presentación farmacéutica que haya de elaborarse en las instalaciones, habrán de considerarse la inclusión de áreas específicas necesarias en cada caso:

- a) Soluciones: Son las más comunes y normalmente debe de buscarse que el área de preparación se encuentre cerca de la de llenado. Debe

considerarse la necesidad de tanques contenedores del tamaño adecuado para conseguir el suministro necesario para cubrir la producción del día.

- b) Polvos: Los polvos ofrecen problemas de muestreo y control de calidad ya que no pueden ser considerados como homogéneos . Se requiere de sistemas de barrera que aseguren su esterilidad a lo largo de todo el proceso y eviten su diseminación en áreas vecinas. Un control de la humedad es también necesario para asegurar su buen flujo.
  
- c) Emulsiones: Debe de buscarse que el área de preparación se encuentre cerca de la de llenado y que el llenado no represente riesgo de afectar el equilibrio de las fases en la emulsión.
  
- d) Suspensiones: Debe de buscarse que el área de preparación se encuentre cerca de la de llenado y que el llenado se dé tan rápido como sea posible después de la preparación. Además debe asegurarse que la suspensión se mantenga homogénea mientras se vierte en los envases.

### **7.3.2. Planeación de áreas** <<Avis, 1993, 245>>

Desde el punto de vista de la higiene, las instalaciones para producción de parenterales deben de ser diseñadas de modo que el flujo del producto, el personal y los componentes sea en dirección a áreas donde la limpieza y control del ambiente sea cada vez mayor. Así mismo, las instalaciones deben diseñarse de modo que las operaciones (pasos que forman el proceso) estén dispuestas en manera secuencial sobre la línea de producción para disminuir el tráfico de personal y producto. Deben considerarse las implicaciones económicas y logísticas del diseño de cada área y la distribución del equipo debe buscar la máxima eficiencia de las operaciones que en cada área hayan de realizarse.

**7.3.2.1. Control Ambiental por zonas y niveles** <<Avis, 1993, 246-248; Helman, 1981b, 1892,1893; Willig, 1997, 42>>

Los lineamientos sugeridos en los lineamientos propuestos para las buenas prácticas de manufactura para parenterales de gran volumen (CGMP-LVP) publicados el 1 de junio de 1976 indican que las áreas de llenado deben tener un conteo de partículas de no más de 100 unidades en un intervalo de tamaño de 0.5 micrones o mayores por cada pie cúbico (o 3,530 unidades por cada metro cúbico) a lo largo de toda el área de trabajo. Dado que el costo de mantener tales niveles de pureza en el ambiente es elevado, pues se requiere de equipo de filtración de altas especificaciones (HEPA), se deben establecer prioridades y definir los niveles de limpieza aceptables para cada paso de la producción. De este modo, la zona de lavado de envases puede permitir niveles de pureza menores al área de pesado y preparación o a la de llenado y, por tanto, la infraestructura de filtración de aire requerida será menor. Para poder mantener los niveles de pureza requeridos en cada área es necesario contar con la separación de las distintas zonas mediante el establecimiento de paredes y de sistemas de barrera efectivos que permitan el paso de materiales y personal, pero que impidan en lo posible, el paso de contaminantes, principalmente cuando se pasa a un área con mayores requerimientos de pureza (Figura 7-4).

Aunque las distintas áreas de producción variarán según el parenteral a producir, puede pensarse en las siguientes divisiones:

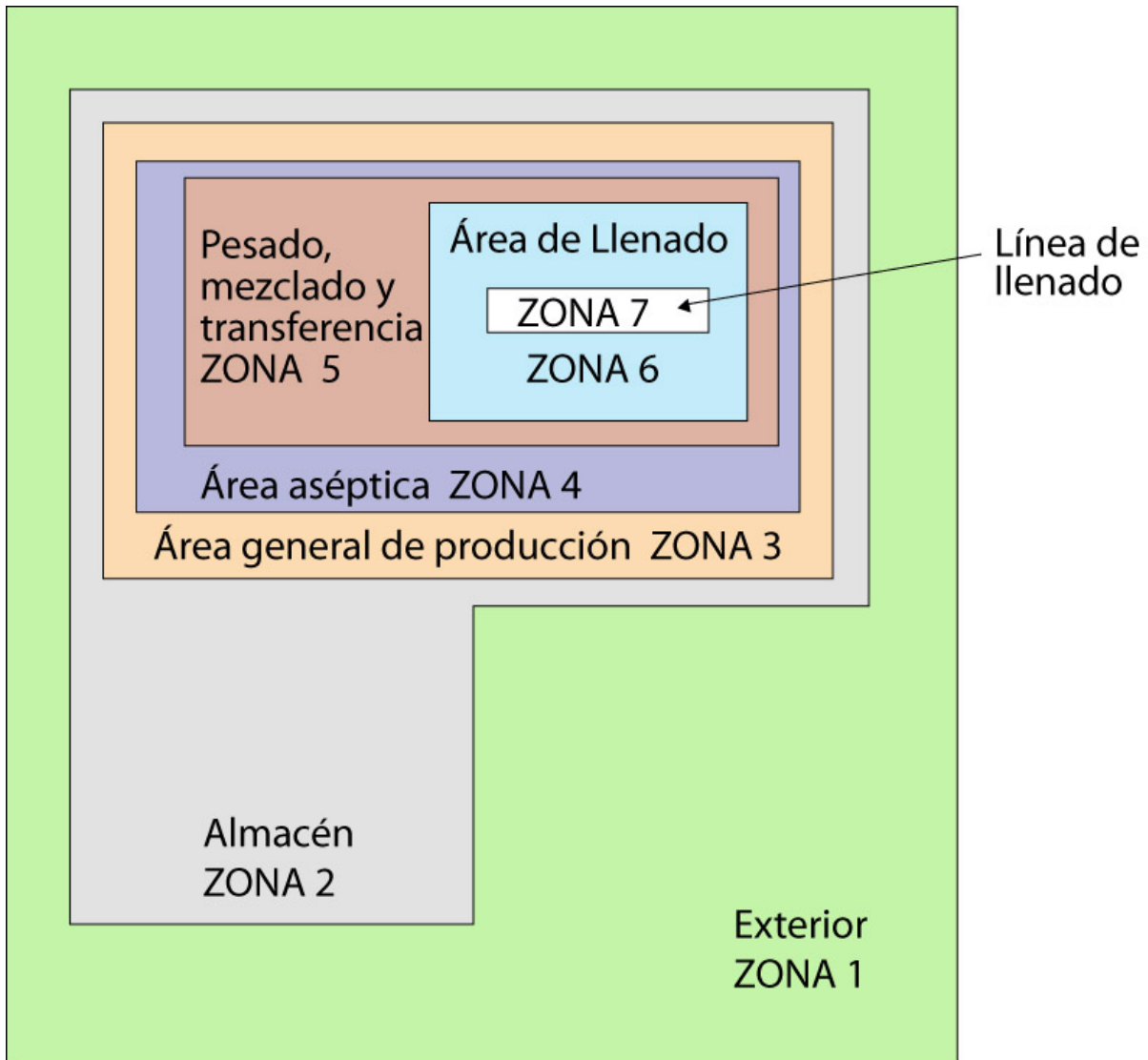


Figura 7-4. Esquematización de la disposición de las distintas zonas que conforman una instalación para fabricación de parenterales.

- Zona 7. Línea de llenado: Es la zona con el mayor nivel de pureza, junto con la zona 6 (a veces pueden ser una misma zona, sin divisiones). En algunos casos, esta área puede requerir ser estéril, especialmente en el caso de polvos y debe estar delimitada por un sistema de barrera hermético.

- Zona 6. Área de Llenado: Como se ha mencionado, debe poseer un nivel de pureza de  $100^{16}$ , lo que lo hace el área más limpia de la instalación. Dada esta condición, debe ser también la que se encuentre al final de la serie de barreras establecidas por las demás zonas.
- Zona 5. Pesado, mezclado y transferencia: Esta zona es la dedicada a la preparación de las solución, suspensión, o cualquiera que sea la forma farmacéutica que haya de ser envasada. Dada su proximidad con el área de llenado, debe tener un nivel de limpieza también elevado. Los lineamientos de CGMP-LVP recomiendan el uso de filtros HEPA capaces de retener el 99.97% de las partículas con un tamaño mayor a 0.3 micras y poseer un sistema de control de humedad.
- Zona 4. Área aséptica: Esta zona suele comprender actividades como el lavado y preparado de equipo o incluir el laboratorio de control de calidad para análisis de muestras. También se requiere del uso de filtros HEPA, pero en menor cantidad de modo que el diferencial de presión de aire provenga de las zonas de mayor pureza.
- Zona 3. Área general de producción y administración: Puede decirse que esta zona constituye la primera barrera aséptica de la instalación. Normalmente debe de contar con accesos solo lo suficientemente grandes y numerosos para el paso de personal y materias primas y deben permanecer cerradas y selladas el resto del tiempo. Debe estar libre de cualquier tipo de insecto, roedor o ave y debe de contar con sistemas de filtrado de aire que permitan disminuir la cantidad de partículas visibles, tales como polvo, pelusas y humo.
- Zona 2. Almacén: Proporciona una barrera parcial contra lluvia, polvo y otros contaminantes externos. Dado que en esta zona se maneja la

---

<sup>16</sup> Remitirse a las tablas 7-1 y 7-2

descarga de materias primas y la carga de producto terminado, requiere contar con entradas lo suficientemente grandes como para permitir el paso de vehículos. Es probable que insectos y roedores ingresen en la zona, aunque deberán tomarse las precauciones para impedirlo en lo posible. Cuando así se requiera, puede ser necesario el control de la temperatura.

- Zona 1. Exterior de la planta: Comprende a los pasillos, zonas verdes, patios, estacionamiento y demás áreas externas comprendidas en el perímetro de la planta. Los controles en esta zona se enfocan al acceso de personas no autorizadas y control de plagas.

#### **7.3.2.2. Agrupación según funciones** <<Avis, 1993, 248; Helman, 1981b, 234-237>>

Como puede apreciarse en la sección anterior, es necesario que las distintas áreas de producción se encuentren ubicadas en las instalaciones según el nivel de limpieza requerido a fin de poder facilitar su mantenimiento y disminuir el riesgo de contaminación. Del mismo modo, debe buscarse que las distintas áreas se encuentren distribuidas a lo largo de las instalaciones según la función que deban desempeñar. Colocar áreas con funciones similares formando grupos, facilita su administración y mantenimiento.

Las dimensiones de tales áreas deben definirse según una serie de criterios:

- El tamaño del área total de construcción disponible.
- La interrelación entre las operaciones realizadas en cada área. Un tamaño mayor de un área como la de llenado, por ejemplo, puede significar la necesidad de áreas de preparación y almacenamiento de un tamaño proporcional adecuado.
- Tipo de producto a elaborar.

#### **7.3.2.2.1. Funciones de producción** <<Avis, 1993, 248>>

Las necesidades de las distintas áreas están relacionadas directamente con el volumen de producción proyectado. No obstante, no existe una relación de espacio determinada entre tales áreas y las superficies que cada una ocupará variarán también en base a los esquemas de producción a seguir, los tiempos y el tipo de parenteral a elaborar.

#### **7.3.2.2.2. Almacenamiento** <<Avis, 1993, 249,250; Willig, 1997, 38-40>>

En este renglón, existen tres categorías principales:

- Recepción.
- Producto en proceso.
- Producto terminado.

Cada una a su vez puede estar dividida en distintas subcategorías:

- Recepción.
  - Materias primas (tanto una zona de almacenamiento provisional como una de cuarentena).
  - Envases.
  - Insumos de producción (uniformes, consumibles, papelería, etc.).
  - Maquinaria y refacciones.
- Producto en proceso.
  - Concentrados.
  - Instrumental y equipo lavado y envuelto
- Producto Terminado.

- Lotes de muestreo para pruebas de estabilidad.
- Lotes en cuarentena.
- Lotes listos para distribución.

Cada uno de los renglones mencionados, puede requerir de condiciones de almacenamiento distintos y el tamaño del espacio en el que deben ser almacenados también variará enormemente. Así, mientras que el espacio para el almacenamiento de materias primas deberá de considerar aspectos como temperatura, humedad, presencia de animales e insectos y ciertas condiciones de higiene mínima, la zona de maquinaria puede requerir de condiciones ambientales mínimas y un mayor cuidado en cuanto a la posibilidad de hurto.

Otra consideración es el tipo de maquinaria empleada para el manejo del inventario contenido en los almacenes. El uso de montacargas y bandas de rotación influirá en el diseño del área, así como el uso de sistemas automatizados de manejo y transportación del inventario y administración del mismo.

#### **7.3.2.2.3. Administración** <<Avis, 1993, 249,250>>

Las oficinas administrativas que suelen encontrarse dentro de las instalaciones de producción o adjuntas a las mismas suelen ser aquellas que se enfocan a los aspectos relacionados con su funcionamiento y operación, por lo que los criterios en cuanto a tamaño y características de ésta área deben estar acordes con tales funciones. En los casos en los que las oficinas se encuentren dentro de la zona de producción (zona 3) debe de considerarse la inclusión de normas y criterios relacionados con la higiene, por lo que los acabados e infraestructura como sistemas de filtración, puertas selladas y otros, serán necesarios. Así mismo, debe tenerse en cuenta que las oficinas pueden recibir visitantes de varias procedencias que no estarán familiarizados con las normas de higiene y su importancia por lo que deberán considerarse la posibilidad de



establecer sistemas que restrinjan el acceso de tales personas en áreas aledañas <<Willig, 1997, 37>>.

#### **7.3.2.2.4. Infraestructura** <<Avis, 1993, 250; Willig, 1997, 48,49>>

La infraestructura necesaria en las instalaciones varía según el área de producción a la que esté enfocada, los criterios de elección de maquinaria y equipos, los volúmenes de producción y varios otros aspectos. Tal infraestructura está comprendida por:

- Tuberías
- Cableado eléctrico y de comunicaciones
- Ductos de aire
- Chimeneas

Del mismo modo, la distribución de tal infraestructura depende de las necesidades de suministro de cada área y de las fluctuaciones de tales necesidades. En el caso de las tuberías en especial, la distancia entre las los cuartos de máquinas y calderas y el área donde se requiere del suministro es muy importante. Para el caso del vapor, por ejemplo, a mayor distancia, mayor será la tendencia del vapor a condensarse. Por otra parte, las chimeneas deberán de alejarse cuanto sea posible a fin de no representar una fuente de contaminación adicional para el aire de las instalaciones, lo que puede acortar la vida útil de los filtros y disminuir su eficiencia.

#### **7.3.2.2.5. Control de calidad** <<Avis, 1993, 250,251; Willig, 1997, 41>>

El departamento de control de calidad puede realizar diversas actividades en el proceso de producción. Tradicionalmente tienen la función de realizar muestreos y

el analizar las muestras obtenidas, pero también pueden cumplir funciones de análisis de lecturas de instrumentos de monitoreo durante la producción, cuando se trata de un proceso de producción continua. Dependiendo de los esquemas de trabajo, el área de control de calidad puede estar distribuida al interior de la zona de producción o en una zona adjunta a la misma. Cuando las pruebas de control de calidad requieren del uso de animales, es necesario que el área se encuentre fuera de las áreas asépticas a fin de evitar su contaminación. Por el contrario, puede ser recomendable que control de calidad se encuentre ubicado junto al área de producción, aunque no conectados entre sí, cuando las pruebas a realizar requieran de condiciones de gran limpieza que ameriten compartir infraestructura de prefiltrado de aire o el uso de vapor o aire comprimido filtrado.

#### **7.3.2.2.6. Mantenimiento** <<Avis, 1993, 251; Carleton, 1986, 38; Willig, 1997, 50,51>>

El mantenimiento no solo es deseable, sino indispensable y debe realizarse aún en las áreas de mayor limpieza en las instalaciones. Existen dos categorías para el servicio de mantenimiento:

- a) Mantenimiento de la producción: Está dedicado a mantener el funcionamiento del equipo relacionado con la producción y su infraestructura relacionada (tuberías, filtros, máquinas, iluminación, etc.). Estas operaciones suelen ser rutinarias y normalmente no requieren de instalaciones muy extensas, siendo suficiente una pequeña área cerca de los cuartos de máquinas para facilitar su acceso y reparación y de la disposición estratégica de herramienta aséptica en las distintas áreas para poder realizar las operaciones de mantenimiento.
  
- b) Mantenimiento de la planta: Este tipo de mantenimiento se enfoca tanto a tareas de mantenimiento mayor, como el pintar paredes y techos, reemplazar pisos y otras acciones que pueden requerir del

desmantelamiento parcial de la infraestructura. Si el equipamiento necesario puede ser muy voluminoso, pueden requerir de un área especial para su almacenamiento, preferentemente fuera de la zona de producción. Sus oficinas pueden ser las mismas que para mantenimiento de producción.

**7.3.2.2.7. Servicios para el personal** <<Avis, 1993, 251,252; Helman, 1981b, 240,241; Willig, 1997, 34>>

Existen distintas áreas destinadas al servicio del personal dentro de una planta farmacéutica. Cada una de estas áreas conlleva una serie de circunstancias que determinan su ubicación y tamaño.

- a) Vestidores: Los vestidores deben encontrarse ubicados de modo que sirvan tanto como una barrera parcial contra contaminantes como para preparar al personal antes de su ingreso en las áreas de producción. En algunos casos puede ser recomendable la existencia de más de un vestidor, o de distintos niveles de vestimenta que sea requerida, según el área de proceso a la que se deba ingresar. En general, esta área debe de contar con todas las facilidades para disminuir la carga de contaminantes que el personal acarrea.
  
- b) Áreas de descanso: Estas suelen estar asociadas con los vestidores, en algunos casos llegan a estar unidas o ser una misma zona que cumple con ambas funciones. Sin embargo, el riesgo que implica el cambio constante de indumentaria y el costo de realizar varios cambios de la misma cada día, hacen que estas zonas no puedan ser empleadas durante el turno por una parte del personal.

- c) Cafetería: Debe encontrarse ubicada fuera del área de producción a fin de eliminar la posible presencia de insectos y roedores y para manejar por separado los desperdicios que genera. Por otra parte, en el caso de la producción de parenterales existen inconvenientes en ubicar a la cafetería a una gran distancia de la zona de producción, como lo es el tiempo que toma a los empleados trasladarse y la cantidad de contaminantes a las que están expuestos al salir de la zona de producción, además del tiempo que tomará el volverse a preparar para el ingreso a las zonas asépticas.

Otras consideraciones con respecto a la cafetería son:

- Si tendrá un área de cocina o será comida preparada
  - Si todos los empleados comerán a la vez o si será horario escalonado
  - Si será empleada como zona de descanso y de reunión.
- d) Servicios médicos: Las zonas de servicios médicos deberán estar ubicadas a una distancia lo suficientemente cerca para prestar atención oportuna, con espacio suficiente para albergar el equipo de emergencia y deberán estar dispuestas de modo que vehículos de emergencia puedan acceder a ésta.

#### **7.3.2.2.8. Seguridad** <<Avis, 1993, 252,253>>

La seguridad es un factor que debe ser considerado desde el inicio. Dado que las distintas áreas deben conservar niveles de asepsia determinados, no es posible la realización de rondas por el equipo de vigilancia. De tal modo, el énfasis debe estar hecho hacia la restricción del paso de personas no autorizadas al interior de las instalaciones. El monitoreo de la planta debe ser hecho con la ayuda

de circuitos de cámaras y el acceso puede ser controlado mediante el uso de dispositivos electrónicos como tarjetas o reconocimiento ocular. El área de vigilancia puede estar distribuido por medio de la instalación de casetas en las entradas a la planta y a la zona de producción y por medio de cuarteles generales con consolas que controlen las cámaras y demás dispositivos de seguridad. El cuartel debe ubicarse de modo que permita una respuesta rápida del personal de seguridad y debe contar con sistemas de comunicación que permitan alertar a los servicios de emergencia externos a la planta.

**7.3.2.2.9. Ubicación respecto a otras áreas** <<Avis, 1993, 253; Helman, 1981b, 231,232,234; Willig, 1997, 33,34>>

Como se ha visto, cada área es dispuesta conforme a la disposición de otras, estando relacionadas entre sí. Los criterios para la distribución final en una planta obedecen a una serie de consideraciones, las cuales dependen de la área de la que trate y del tipo de relación que exista con las áreas aledañas. Por lo tanto, todo cambio que deba darse en las funciones de la planta, ya sea por un aumento en el volumen de producción o por la fabricación de una línea distinta de parenterales, afectará los requerimientos de espacio e infraestructura para cada una de las áreas como resultado de su interrelación. Esta posibilidad debe ser contemplada, y aunque es imposible anticipar el tipo de cambios que serán necesarios en el futuro, deben tomarse las precauciones que estén al alcance.

**7.3.2.2.10. Flujo de personal** <<Avis, 1993, 253,254; Willig, 1997, 37,38>>

El diseño de las distintas áreas debe de tomar en cuenta la forma en la que el personal de producción habrá de desplazarse. Si bien es de esperarse que el personal realice movimientos mínimos y discretos durante el tiempo que se encuentre en las áreas de producción, en la realidad esto no siempre es posible.

Adicionalmente, el flujo entre el personal que pueda darse de un área a otra dentro de la misma área puede dar lugar a patrones irregulares de movimiento que derivan en un mayor riesgo de contaminación y en una baja en la productividad. Es por eso que debe buscarse un diseño que optimice la utilidad de cada movimiento que el personal realice, minimice las distancias a ser recorridas y en lo posible, la necesidad del personal de desplazarse entre distintas áreas a fin de impedir la transferencia de contaminantes. El ingreso a cada área debe ser controlado a través de medidas como las mencionadas en la sección de seguridad y el diseño de los accesos debe ser tal que se requiera pasar por los controles de indumentaria que correspondan (pasar por vestidores).

También debe pensarse en las rutas que el personal debe seguir en casos de emergencia en los que se requiera de evacuar. La posible presencia de visitantes ocasionales también debe ser considerada y deben buscarse maneras para que su ingreso no ponga en riesgo la limpieza de las áreas (el uso de pasillos aislados provistos de ventanas suele ser una opción).

#### **7.4. Conceptos de diseño**

Si bien en una etapa inicial, la disposición de las distintas áreas puede parecer sencilla, conforme se requiere de aterrizar el diseño por medio de la creación de los planos de construcción deben de evaluarse y superarse una serie de aspectos técnicos que van surgiendo conforme el proyecto avanza.

##### **7.4.1. Área de llenado** <<Avis, 1993, 254-257; Gennaro, 2000, 1893,1894; Helman, 1981a, 919,920>>

El área de llenado es crítica para la elaboración de parenterales. La forma, tamaño y distribución que ésta tendrá dependerá de los requerimientos de producción y del equipamiento seleccionado. Así mismo, deben considerarse las

necesidades propias de esta área, en la cual se ha de realizar el envasado del fármaco para su distribución al público.

a) Accesos: Los accesos deben estar controlados y restringidos únicamente al personal que tiene una función a realizar dentro del área y habrán de estar preparados con la indumentaria necesaria, la cual dependerá del nivel de limpieza del área a la que se acceda y de la función a desarrollar. Así mismo, los materiales y preparados para el envasado deberán de haber pasado por todo el tratamiento previo (lavado, esterilizado, etc.) que requieran, previo al llenado y envasado.

b) Espacios: Dado que se requiere de alcanzar y sostener niveles de limpieza elevados o incluso de esterilidad, es deseable que el área de llenado sea tan compacta como sea posible pues de este modo es más fácil conservar la higiene y realizar limpiezas profundas de la misma. Adicionalmente, los costos de mantener sistemas de filtración HEPA que permitan conteos de partículas de 100 o menores son elevados. Por esto, debe buscarse que el área solo tenga el espacio necesario para:

- El operador
- Almacenamiento de herramienta e insumos básicos
- Maquinaria

c) Barreras físicas: Las barreras físicas que impidan el paso de contaminantes y microorganismos debe ser igualmente consideradas. Las barreras pueden variar según el tipo de producto a elaborar, pero en todos los casos deben considerarse:

- Zonas estériles
- Compuertas
- Filtros

Una descripción más detallada de las barreras físicas se aborda más adelante.

Existen varios esquemas para la distribución y la cantidad de líneas de llenado que pueden conformar ésta área, cada una tiene sus propias ventajas y desventajas y la elección de una u otra dependerá principalmente de las proyecciones de producción que se tengan. Sin embargo, en lo general deben buscar una configuración similar a la de la figuras 7-5 a la 7-8:

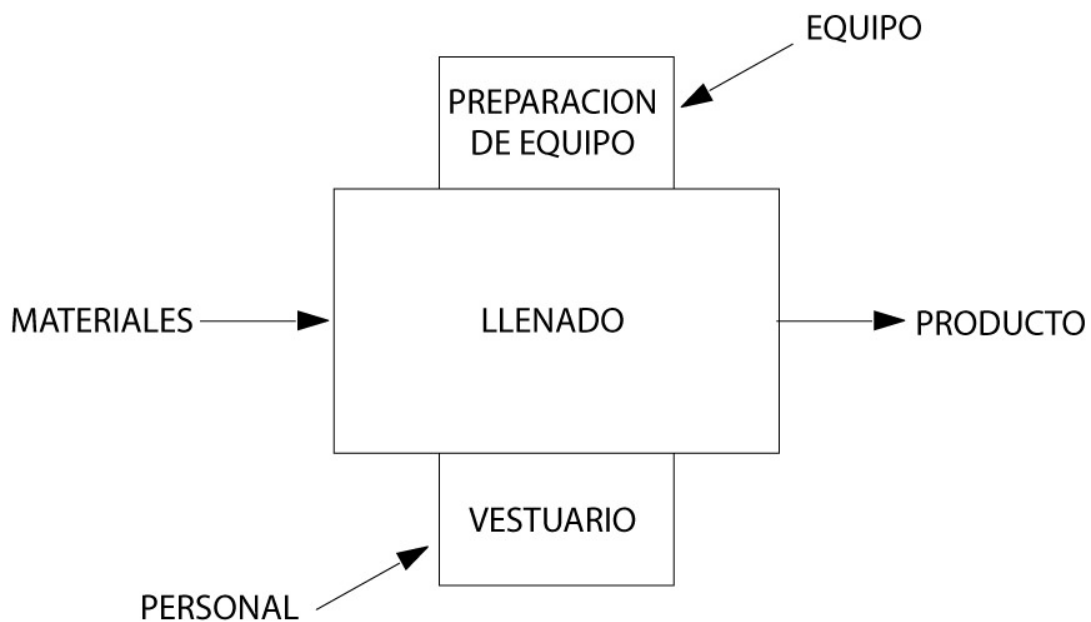


Figura 7-5. Distribución de un área de llenado sencilla. (Avis, 1993, Pp. 255)



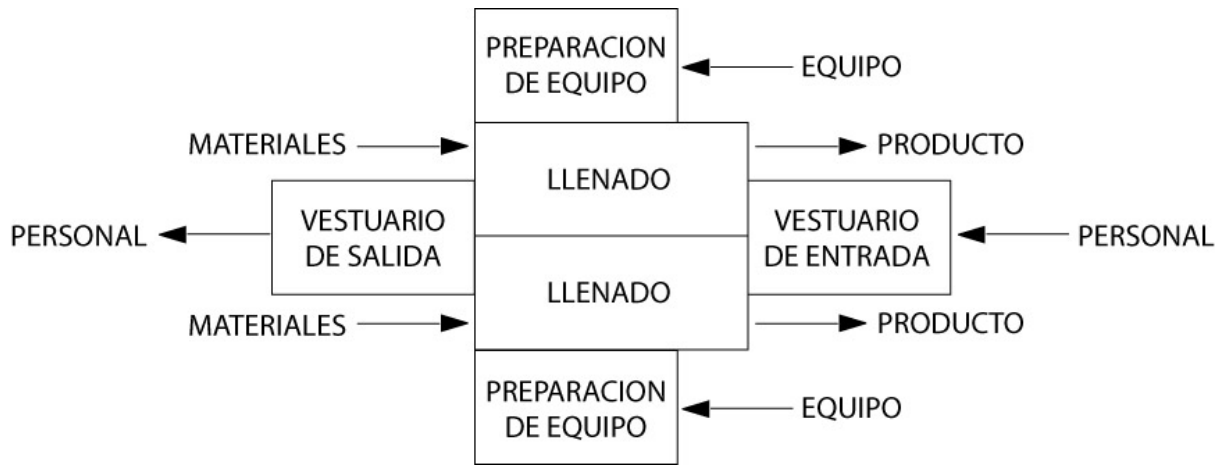


Figura 7-6. Distribución de un área de llenado doble lineal. (Avis, 1993, Pp. 256)

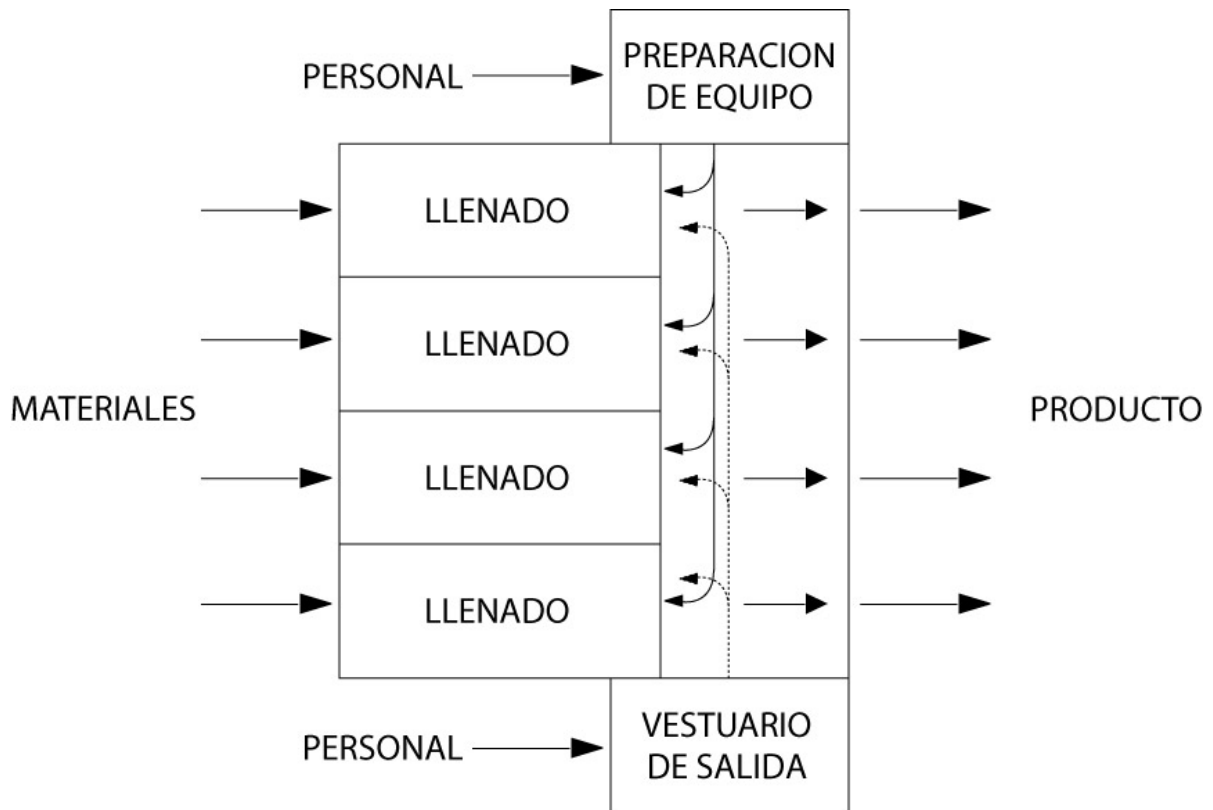


Figura 7-7. Distribución de un área de llenado múltiple lineal. (Avis, 1993, Pp. 256)

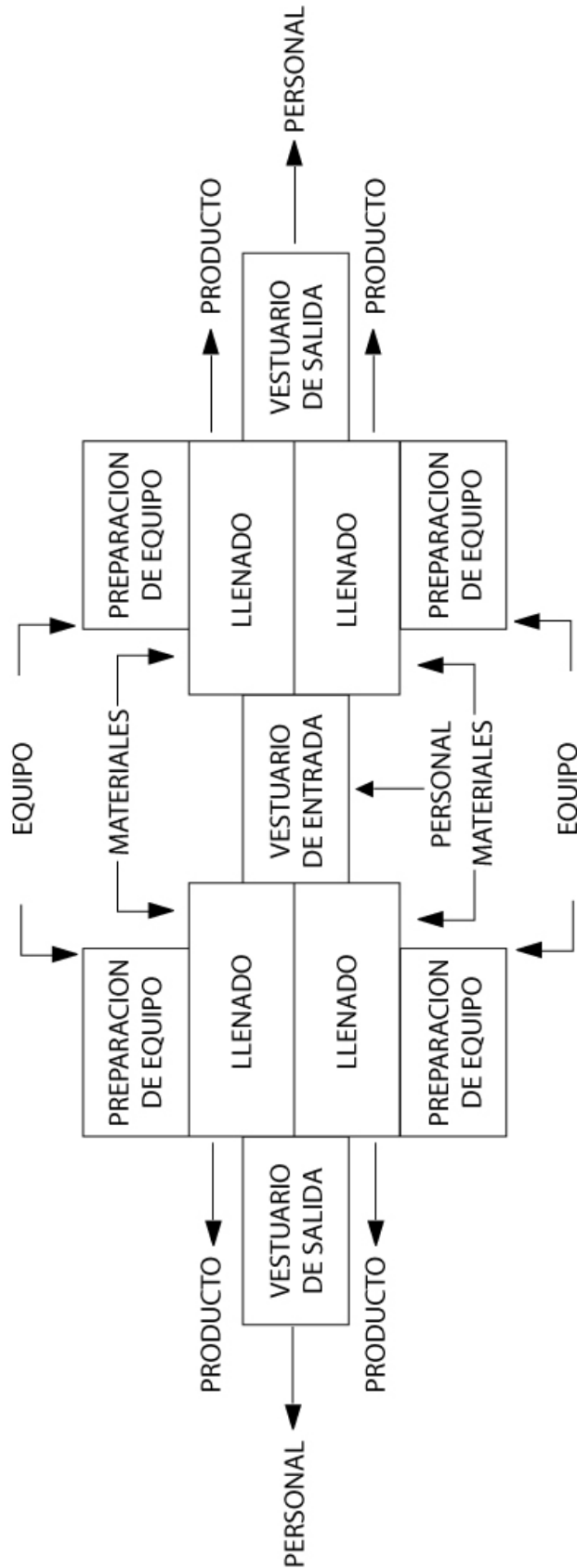


Figura 7-8. Distribución de un área de llenado múltiple no lineal. (Avis, 1993, Pp. 257)

#### **7.4.2. Tratamiento para pisos y paredes** <<Avis, 1993, 257>>

Puesto que en las áreas de producción la limpieza es fundamental, las instalaciones deben contar con superficies adecuadas. Tales superficies deben de satisfacer las siguientes condiciones:

- Contar con acabados que las hagan fáciles de lavar y que no posean porosidades donde pueda acumularse la suciedad.
- Ser resistentes a la formación de grietas y no deben tender a despostillarse o desmoronarse.
- Carecer de bordes, ranuras o cualquier otra irregularidad que permita la acumulación de suciedad y que dificulte su limpieza.
- Ser resistentes a la abrasión causada por el uso frecuente de fibras, cepillos y otros elementos de limpieza, así como a detergentes y desinfectantes.
- Ser resistentes o en su defecto, estar protegidos contra impactos causados por el movimiento de equipo. En el caso de los pisos, deben ser resistentes al paso continuo de personal y materiales y si muestran ralladuras, éstas deben ser mínimas y fácilmente reparables.
- Cuando se empleen distintos tipos de superficies o superficies modulares, las uniones deben estar ser cubiertas y no deben dar cabida a la acumulación de suciedad.

##### **7.4.2.1. Pisos** <<Avis, 1993, 259; Carleton, 1986, 42,43; Helman, 1981b, 242,243; Willig, 1997, 35>>

En el caso de los pisos, el concreto constituye la base en todos los casos. Sin embargo, debido a que el concreto común es poroso, tiende a liberar partículas y puede llegar a rallarse, suelen emplearse distintas técnicas destinadas a recubrirlo o a modificar sus características (Figura 7-9).

- a) Endurecedores: Suelen utilizarse con una capa de concreto adicional agregándose a la mezcla antes de aplicarse. Dado que se aplica manualmente, el acabado no siempre es tan uniforme como se desearía, pero a cambio proporcionan una superficie mucho más resistente a impactos y ralladuras. Es recomendable utilizarlo como base para algún recubrimiento.
  
- b) Selladores y rellenos: Como se ha mencionado, las estructuras de las edificaciones no son absolutamente rígidas y suelen moverse. Cuando eso ocurre, suelen formarse grietas en el concreto. Una manera de reparar el daño es con el uso de un relleno que a la vez selle la grieta. Sin embargo, estos materiales pueden liberar partículas y generar contaminación. Las grietas pueden ser un gran problema pues si son muy grandes pueden derivar en fisuras que permitan el paso de contaminantes del suelo debajo del concreto. Otra opción es aplicar una capa adicional de concreto, pero ninguna medida servirá a menos que se estabilice el suelo y pueda detenerse el agrietamiento.
  
- c) Epóxicos y uretanos: Estos pisos suelen aplicarse sobre el concreto. Para esto, debe dársele al concreto un tratamiento consistente en una limpieza a base de ácidos, seguido por varias capas del recubrimiento. La superficie final suele ser antiderrapante, y de fácil limpieza, aunque no es tan resistente a ralladuras como el concreto mismo por lo que se recomienda en áreas de tráfico ligero.
  
- d) Epoxi terrazo: Para este tipo de recubrimiento se requiere que el concreto haya sido tratado con ácido y posteriormente cubierto con una capa de elastómero, sobre la cual se aplica el epoxi. Se emplea en zonas donde puedan formarse grietas en el piso. La aplicación del epoxi requiere de sesiones de pulido para alisar la superficie, pues este tipo de material contiene fragmentos de mármol y vidrio que deben ser

rebajados. Por último se aplican capas de uretano que den el acabado uniforme que se requiere. Este tipo de pisos suele ser muy resistente a impactos.

- e) Laminas de vinil y PVC: Este tipo de pisos se aplican sobre concreto o sobre otros pisos terminados simplemente colocando las láminas sobre el suelo y uniéndolas entre sí con un cemento plástico. Son más propensos a romperse y rallarse que otros pisos pero son fáciles de reemplazar y su acabado es antiderrapante.

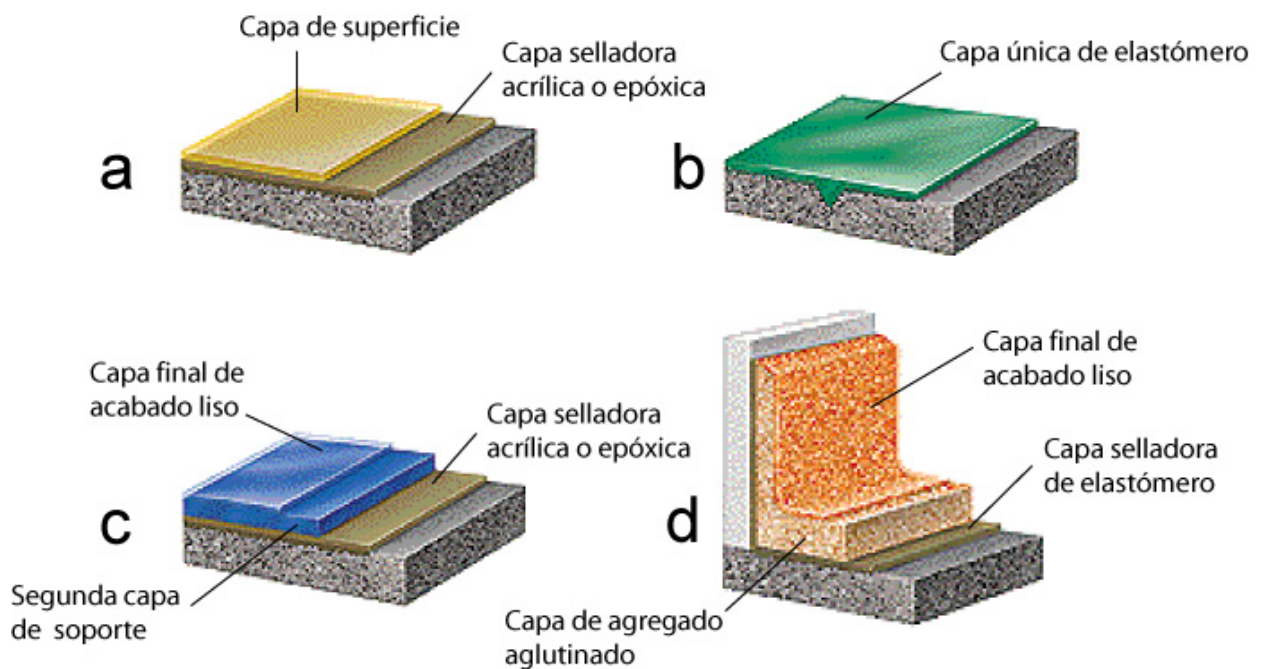


Figura 7-9. Distintas composiciones de piso. a) Piso de dos capas con sellador; b) Piso simple con capa de elastómero relleno de grietas; c) Piso compuesto de sellador, soporte plástico y capa lisa de fácil limpieza; d) Piso compuesto de sellador, soporte epóxi-terrazo y capa lisa de fácil limpieza. ([www.dur-a-flex.com](http://www.dur-a-flex.com), Mayo 13, 2005)

**7.4.2.2. Paredes** <<Avis, 1993, 258,259; Carleton, 1986, 42,43; Willig, 1997, 35>>

Comúnmente se emplean bloques de concreto o de yeso o enyesado aplicado a la pared original como la base para el acabado.

- a) Bloques de concreto: Como ventaja principal está su dureza, lo que lo hace resistente a impactos moderados, aunque tiende a quebrarse y despostillarse en las uniones debido a los movimientos estructurales de la construcción. Debido a que es poroso requiere de un tratamiento adicional que consiste en el uso de selladores o en un revestimiento de yeso y la aplicación de capas de pintura, preferentemente epóxica. Es importante señalar que la pintura presenta el riesgo de despegarse, pelarse y desprender partículas, no solo al aplicarse en el concreto, si no en general en todas las superficies.
- b) Placas de yeso: Ofrecen una opción económica a los bloques de concreto. A diferencia del concreto, los bloques de yeso son mas suaves por lo que soportan de mejor modo los movimientos estructurales no desquebrajándose del mismo modo. Sin embargo, esta misma suavidad los hace poco resistentes a impactos, siendo más propensos a muescas y hendiduras. Normalmente requieren del mismo tratamiento para la porosidad que los bloques de cemento.
- c) Enyesado: Al ser aplicado sobre la pared original, se obtiene un acabado con una base fuerte y resistente. Suele ser más lento de aplicar y el proceso puede ser mas costoso. Por otra parte, muestra buena resistencia a desquebrajarse y da una apariencia uniforme una vez terminado. Desafortunadamente puede llegar a despostillarse.

#### **7.4.2.3. Esquinas y uniones** <<Avis, 1993, 260,261>>

Con el fin de facilitar la limpieza y evitar la existencia de rincones donde pueda acumularse suciedad, las uniones entre pared y techo y pared y piso deben de estar redondeadas. Para la unión pared-techo se debe hacer una ondulación equivalente a la de un círculo de cinco centímetros de radio, mientras que para la unión pared-piso debe de ser de diez centímetros de radio. Los ángulos entre paredes también deben estar ondulados y deben evitarse ángulos cerrados que faciliten la acumulación de suciedad.

#### **7.4.3. Otros detalles (aspectos varios)**

Todos los detalles relacionados con el acabado de las instalaciones son importantes y debe de darse atención a cada uno.

##### **7.4.3.1. Puertas** <<Avis, 1993, 261; Helman, 1981b, 243>>

Las puertas cuando no son automatizadas y abiertas mediante un sistema de sensores, se recomienda que estén equipadas con placas simples o con grandes manijas en forma de gancho que puedan ser empujadas o jaladas con el codo u hombros y sin el uso de las manos a fin de evitar su contaminación. Deben estar fabricadas de modo que no cuenten con biseles o bordes que puedan permitir la acumulación de suciedad.

##### **7.4.3.2. Iluminación** <<Avis, 1993, 261; Helman, 1981b, 243,244>>

Siempre que sea posible debe buscarse que las luces puedan ser reemplazadas y reparadas por fuera de las áreas de producción, manteniendo las

micas de difusión fijas y selladas con respecto al techo y no deben presentar ranuras en las uniones que permitan la acumulación de suciedad. Cuando no es posible esta modalidad, deben tomarse las precauciones de mantener sellados los compartimientos del techo donde están colocadas las luces (principalmente las entradas de cable) a fin de evitar el paso de contaminantes. Si se trata de áreas donde se emplea flujo laminar vertical, se recomiendan luminarias con forma de gota que no ocupen espacio del techo y que no generen turbulencia del aire.

#### **7.4.3.3. Aspersores de emergencia** <<Avis, 1993, 261,262>>

Estos suelen generar grandes inconvenientes en cuanto al control de contaminación. Dado que el agua que se encuentra en las tuberías conectadas a los aspersores se mantiene estancada, es una fuente potencial de contaminantes, los cuales pueden ingresar si existen fugas con goteos o aún si son muy pequeñas, estas pueden transmitirse por el flujo laminar. Se han desarrollado sistemas que en lugar de agua emplean aire comprimido que ocupa el espacio en la tubería y que en caso de incendio es desalojado por el agua que es inyectada. Esto no resuelve el problema pues una fuga de aire también puede liberar contaminantes. Los polvos químicos también pueden presentar inconvenientes.

A pesar de los inconvenientes, las normas de seguridad exigen el uso de estos sistemas por lo que su presencia debe ser tolerada.

#### **7.4.3.4. Comunicaciones** <<Avis, 1993, 262>>

Para el uso de intercomunicadores se recomiendan aparatos con acabados discretos lisos y en la medida de lo posible que puedan ser operados sin el uso de las manos. Para los demás sistemas de comunicación (redes de cómputo, telefonía, etc.) es prudente el uso sistemas de manos libres, así como de



accesorios tales como fundas para teclados o teclados ópticos cuya superficie plana es de fácil limpieza.

#### **7.4.3.5. Accesos y tráfico de objetos** <<Avis, 1993, 262>>

El riesgo de contaminación a través de los accesos puede ser minimizado con la implementación de diferenciales de presión por medio de los sistemas de ventilación-filtración <<Helman, 1981a, 1894>>. De este modo, las áreas de mayor limpieza tendrán una presión de aire mayor, forzando el flujo hacia las áreas de menor presión y limpieza. El uso de dobles compuertas es otra medida que disminuye el paso de contaminantes, las cuales se abren de modo no simultáneo a fin de evitar que el acceso esté completamente abierto <<Carleton, 1986, 36,37>>.

Dado que el paso de objetos tales como plumas, papel, herramientas o efectos personales a las áreas de producción suele conllevar el paso de contaminantes, estos deben ser desinfectados o incluso esterilizados en su superficie previo a su ingreso. Aún así, el paso de objetos debe ser mínimo. Cuando se requiera de ciertos artículos para su uso en las áreas de producción, estos deberán estar confinados a tales áreas.

#### **7.4.4. Vestidores** <<Avis, 1993, 262,263>>

Los vestidores son parte fundamental del diseño de la planta y deben constituir una línea de protección adicional contra la contaminación en las áreas asépticas. Para cumplir su objetivo, deben de estar estructuradas de modo que a medida que el personal ingresa, realice cada uno de los pasos que conforman la preparación y la colocación de la indumentaria necesaria para el ingreso en las áreas de producción. Como se ha mencionado, existen distintos niveles de limpieza requeridos según el área en la que se ha de ingresar y por tanto, la indumentaria a

emplearse y su proceso de colocación también variarán en cuanto a su complejidad y a la cantidad de pasos a seguir, así como en la infraestructura con la que los vestidores habrán de estar equipados. Sin embargo, en términos generales un vestidor debe contar con los siguientes elementos (Figura 7-10):

- a) Puertas de entrada: Idealmente debe sellar la entrada al cerrar y debe estar interconectada con la puerta de acceso al área de producción de modo que no puedan abrirse simultáneamente. En ocasiones puede ser necesario un sistema de doble compuerta en el que ambas compuertas estén interconectadas.
- b) Tarja de lavado de manos: Debe ser grande, de modo que puedan lavarse los brazos hasta los codos. El agua empleada debe ser filtrada y la apertura de grifo debe ser operada por medio de pedales.
- c) Secador de manos: Normalmente es a base de aire caliente y se recomienda que cuenten con sistemas de filtración y que empleen patrones de soplado que no creen turbulencias en el aire del vestidor.
- d) Colocación de indumentaria: Esta debe estar colgada en un dispensario del cual es tomada y colocada, pudiéndose asistir con la ayuda de bancas desinfectadas donde sentarse.
- e) Dispensario de guantes: Los guantes asépticos o estériles se colocan como último paso.
- f) Desinfectante de superficie: Puede consistir en una pequeña tarja y un grifo que aplica desinfectante sobre los guantes.

- g) Puerta de acceso al área: Son similares a las puertas de entrada. Consisten de una doble compuerta interconectada y no deben contar con manijas.

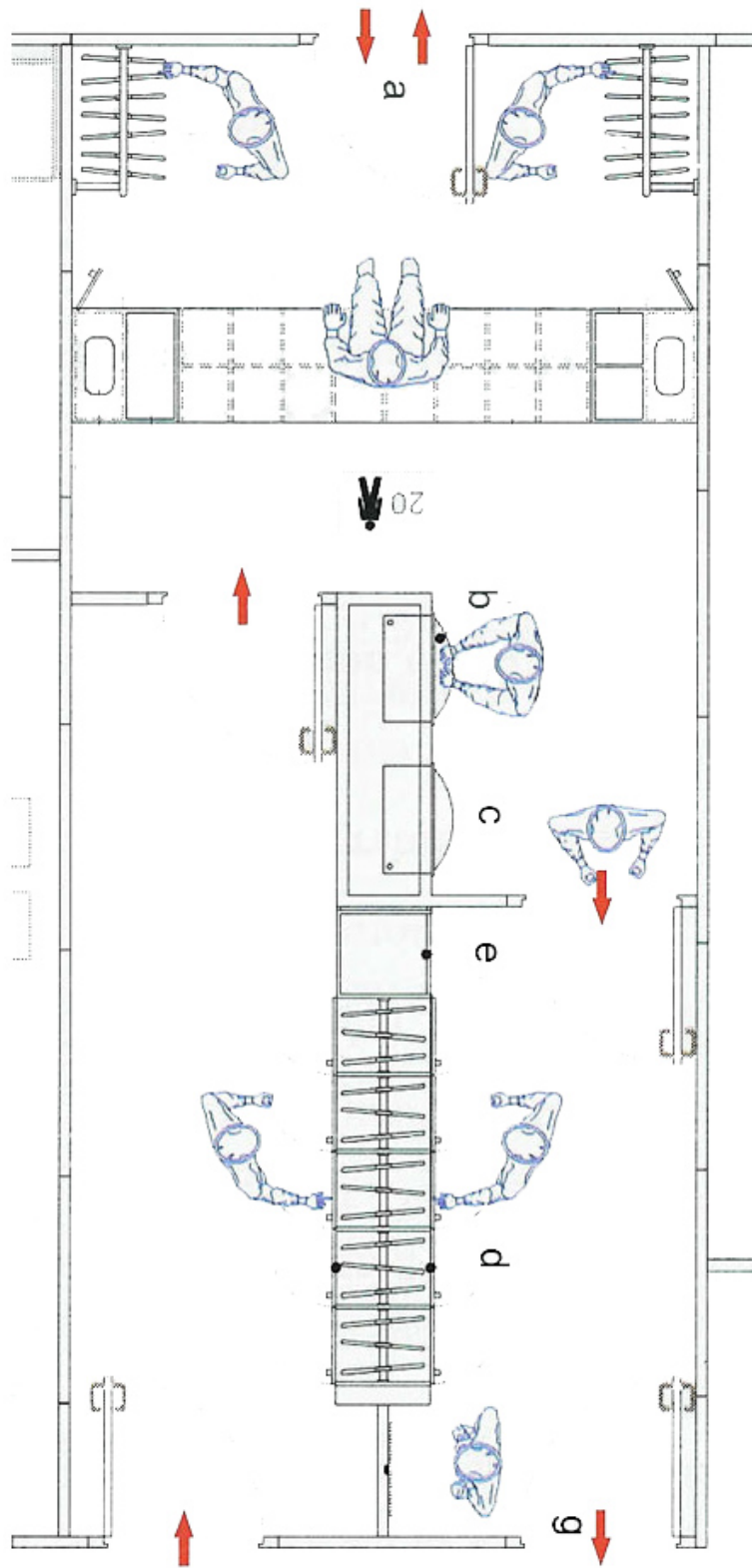


Figura 7-10. Esquema de la distribución de un área de vestidor para ingresar en la zona aséptica. (Rossetto, 1998, Pp. 416)

Si el área a la cual el personal accede puede producir contaminación en la indumentaria, es recomendable que la salida sea hecha por una vía distinta al vestidor para evitar contaminación cruzada.

#### **7.4.5. Almacenes** <<Avis, 1993, 263,264; Helman, 1981b, 265-268>>

Los almacenes suelen por conveniencia estar ubicados cerca de la entrada a las instalaciones pues se facilita la descarga de materias primas y demás materiales necesarios para la producción. Debido al ingreso de vehículos y personal externo en estas áreas, el control de la limpieza suele ser mínimo, aunque es recomendable que el área de almacenamiento para toda materia prima e insumo que requiera de un nivel de limpieza mayor, control de condiciones de temperatura y protección contra animales e insectos debe ser trasladado a una sección del área de almacenamiento distinta, bien delimitada y mejor equipada. Adicionalmente, deben tomarse otras consideraciones en cuanto los espacios necesarios en el área de almacenamiento:

- a) Sección de muestreo: Se requiere un sitio designado para poder tomar muestras de las materias primas recibidas para decidir si el lote es aceptado o rechazado. Tal sección ha de contar con medidas de asepsia y aislamiento que impidan la contaminación del lote durante el muestreo o la liberación de sustancias tóxicas. Para el último caso, es recomendable contar con sistemas de extracción de aire y de control de derrames.
  
- b) Sección de cuarentena: Los materiales deben de ser almacenados mientras las pruebas de control de calidad son efectuadas y los resultados son obtenidos. El sitio donde deben de ser confinados puede ser junto a materiales aprobados o en espacios designados dependiendo de los procedimientos de cada compañía.

- c) Tamaño de almacén: El almacén debe ser capaz de contener todos los materiales y equipos que sean necesarios para que la producción pueda realizarse al ritmo y en los volúmenes proyectados por la administración así como de permitir un aumento de tales cantidades.
  
- d) Maquinaria de transportación: Los montacargas, bandas transportadoras, elevadores y demás equipos deben ser seleccionados antes del diseño de los almacenes a fin de poder establecer las dimensiones y distribución de cada sección.
  
- e) Secciones de transferencia: En los casos en los que los materiales sean recibidos en condiciones de empaque o embalado que requieran de limpieza o de cambio de contenedores, debe haber secciones especiales que sirvan a la transición.

#### **7.4.6. Sistemas mecánicos** <<Avis, 1993, 264,265; Carleton, 1986, 39>>

Las instalaciones deben de contar con una o más áreas donde colocar la maquinaria necesaria para suministrar una serie de servicios al resto de la zona de producción. Generadores eléctricos, calderas, filtros, tanques de agua y gas, bombas, sistemas de ventilación y otros, son necesarios a fin de mantener las condiciones de trabajo. La disposición de los sistemas mecánicos debe decidirse basándose en las distintas características de cada servicio que deba ser provisto y en la distribución de las demás áreas.

##### **7.4.6.1. Localización de equipos utilitarios** <<Avis, 1993, 265; Carleton, 1986, 39>>

Los distintos equipos que conforman los servicios mecánicos suelen representar un reto en cuanto a la determinación del espacio y de la mejor

ubicación. La presencia de estos equipos puede representar una serie de inconvenientes, los cuales pueden variar según el equipamiento del que se trate. Ruido, vibración, calor excesivo, peso elevado y la necesidad de superficies extensas, son algunos de estos inconvenientes y deben ser tomados en cuenta.

Otro aspecto que debe considerarse es la decisión de centralizar estos equipos o de distribuirlos en distintos puntos de las instalaciones ya que si centralización permite un manejo y mantenimiento más sencillo, también puede implicar que la suma de los espacios requeridos para alojar los equipos requiera de un área demasiado grande como para ser dispuesta en un solo sitio. Adicionalmente, un sistema centralizado puede hacer que el rendimiento de servicios como el de vapor de agua o agua caliente disminuya o requiera de un mayor gasto de energéticos.

Existen otras opciones, como colocar los equipos en techos, sótanos o en niveles intermedios cuando las instalaciones constan de varios pisos. En cada caso, los inconvenientes particulares de cada equipamiento deben ser evaluados antes de tomar una decisión.

#### **7.4.6.1.1. Definición de los requerimientos** <<Avis, 1993, 265,266>>

Las necesidades de cada área de producción que compone a las instalaciones en cuanto a los distintos tipos de servicios a los que debe tener acceso. Por tanto equipar de todos los servicios a todas las áreas es innecesario, costoso y en muchos casos, puede representar riesgos de contaminación (sistemas de drenaje, por ejemplo). Es por esto que el diseño de la infraestructura con la que los servicios serán distribuidos debe ser bien evaluada. En general existen tres criterios principales para tal diseño:

- a) Requerimientos cualitativos: Es necesario establecer tanto que servicios serán realmente empleados en cada área como la calidad de este servicio. Así, la temperatura del agua, la presión del vapor, el voltaje eléctrico o la velocidad de flujo de los sistemas de ventilación que sean necesarios deben ser asegurados.
  
- b) Requerimientos cuantitativos: Deben tomarse en cuenta los niveles mínimos y máximos de uso de los servicios requeridos en cada área y los momentos en los cuales se alcanzan los distintos niveles a fin de poder establecer las capacidades del equipamiento y su distribución.
  
- c) Requerimientos de mantenimiento: Cada equipamiento debe cumplir con distintos programas de mantenimiento dependiendo del tipo de servicio que proporcionen y del nivel de uso que se les dé. Por esto deben considerarse las necesidades de acceso y desmantelamiento al momento de colocar los equipos.

#### **7.4.6.1.2. Detalles del sistema** <<Avis, 1993, 266>>

Las instalaciones para la producción de parenterales son altamente complejas y requieren por tanto de ser concebidas dando atención a cada detalle. Esto no solo se limita a la distribución de la planta, del equipamiento y de la infraestructura, sino de las características de cada uno de estos aspectos. Deben de evaluarse las especificaciones necesarias de las instalaciones en cuanto a los acabados, los materiales empleados y el modo en el que son ensamblados o elaborados. Así mismo, debe contarse con una descripción detallada de cada uno de los detalles mencionados a fin de facilitar futuras reparaciones o modificaciones y de poder establecer las limitaciones de operación de las instalaciones. En cuanto a los sistemas de distribución de servicios, los aspectos que deben considerarse son:



- Material y variedad con el que están fabricados los sistemas de distribución.
- Acabado de la superficie.
- Medidas y calibres.
- Técnicas de unión y sujeción.
- Tipos de válvulas.
- Aislamiento (térmico, de ruido, etc.).
- Facilidad de limpieza.

#### **7.4.7. Sistemas de distribución** <<Avis, 1993, 267,268>>

Las distintas necesidades en cuanto a cantidad y calidad de cada servicio a lo largo de las instalaciones influirán en el diseño de la red de distribución. Existen varias consideraciones que deben ser hechas antes de escoger uno u otro esquema:

- Costo de instalación
- Costo de operación
- Potencial de crecimiento o modificación
- Rendimiento de la instalación
- Calidad de servicio en el lugar de uso

Existen varios esquemas que pueden emplearse según el tipo de servicio, cada uno con distintas características que pueden ser ventajosas o desventajosas según las necesidades de cada instalación (Figura 7-11).

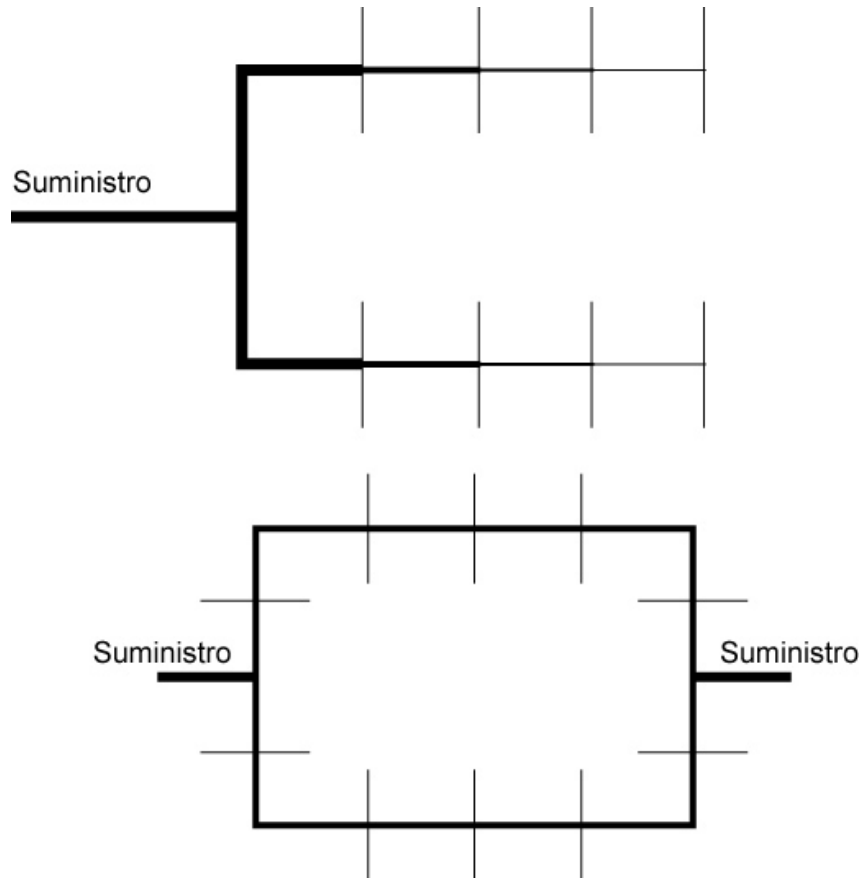


Figura 7-11. Esquematación de dos variantes de sistemas de distribución. A la izquierda, un sistema ramificado y a la derecha, un sistema de circuito con doble suministro.

#### 7.4.7.1. Materiales <<Avis, 1993, 268,269; Carleton, 1986, 43>>

Existen distintos tipos de materiales a emplear para cada tipo de servicio; cobre o aluminio para la electricidad, cobre o fibra óptica para sistemas de cómputo o plásticos y metales para el caso de las tuberías. Cada uno tiene distintas propiedades y representa costos distintos. Estos dos factores deben ser considerados a fin de buscar el material más adecuado para cada uso.

En el caso de las tuberías existen las siguientes opciones:

- a) Acero: Se emplea principalmente para aplicaciones donde la formación de óxido no es un factor crítico como es el caso del aire comprimido, nitrógeno o aceites.
- b) Cobre: Se emplea para agua, aire comprimido y otras aplicaciones a temperaturas no elevadas pues pierde rigidez. Resistente al óxido y de acabado liso.
- c) Acero inoxidable: Existen varios tipos, aleaciones y especificaciones. Las especificaciones más altas pueden manejar líquidos y gases a muy altas temperaturas y presiones.
- d) Plástico: Se emplea principalmente en sistemas de drenaje y para líquidos no corrosivos al plástico y gases a baja presión.

#### **7.4.7.2. Terminados en superficies** <<Avis, 1993, 269,270>>

Cada uno de los materiales mencionados anteriormente tiene distintas cualidades en cuanto al acabado interno que pueden alcanzar en una tubería y en tipo de mantenimiento al que deben estar sujetos para poder conservarlo. Algunos materiales como el acero se corroen rápidamente y su mantenimiento debería ser continuo, aunque esto desgastaría rápidamente la tubería. Es por eso que es el acero inoxidable el que se emplea en condiciones muy demandantes de presión y temperatura, donde un acabado liso es importante y su mantenimiento no es tan continuo. Las técnicas de pulido de mantenimiento más comunes son:

- Pulido con lija
- Electropulido

### 7.4.7.3. Uniones y ensamblajes

Esencialmente existen 3 métodos para la unión de tuberías:

- a) Enroscado: Es un tipo de unión fácil y rápida de realizar utilizada principalmente para aplicaciones no críticas como drenaje o agua común.
- b) Soldado: Es un proceso más especializado que se emplea en aplicaciones donde el acabado interno debe ser liso y no debe haber rastros de la unión. Este método es para instalaciones permanentes y su mantenimiento y desmantelamiento es complicado.
- c) Prensado: Este sistema utiliza prensas o pinzas que ejercen presión sobre rebordes ubicados a los extremos de cada tubo. Entre cada tubo debe colocarse un empaque o junta que sellará la unión. Su mantenimiento y desmantelamiento es más fácil pero existe la posibilidad de fugas y pueden asentarse partículas entre las uniones.

### 7.4.7.4. Válvulas <<Avis, 1993, 270-273>>

Dependiendo del tipo de aplicación para la cual se requiera de una válvula en la tubería, existen distintas opciones a escoger (Figura 7-12). Las válvulas varían mucho en su diseño y su selección depende de aspectos como:

- La presión y temperatura del fluido que corre a través de la tubería
- El tipo de fluido del que se trata
- El nivel de asepsia que el fluido requiere
- La cantidad de veces que la válvula habrá de cerrarse y abrirse
- La velocidad con la que la válvula deberá abrirse y cerrarse

- El costo
- El tiempo de utilidad de la válvula
- Si la válvula cumplirá una función crítica o no
- El mantenimiento que requiere

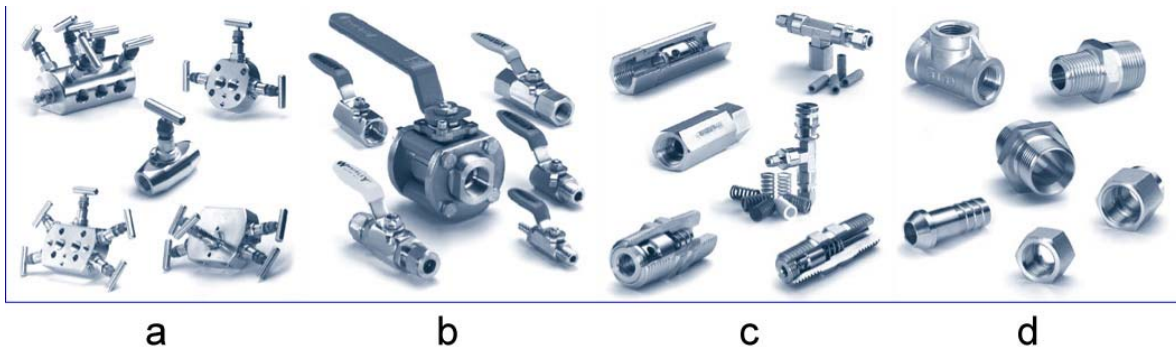


Figura 7-12. Imágenes de distintos tipos de válvulas y acoplamientos de acero 316 para tuberías de agua, vapor de agua y gases. a) Válvulas de manivela; b) Válvulas de bola; c) Válvulas de liberación de presión; d) Acoplamientos. (<http://www.waverleybrownall.co.uk>, Mayo 16, 2005)

#### 7.4.7.5. Disposición de conexiones <<Avis, 1993, 273,274>>

La forma en la que las tuberías recorren las instalaciones y la dirección que siguen para llegar al sitio donde se requiere el servicio tienen implicaciones con respecto a su funcionamiento, la calidad del servicio y el mantenimiento que tal infraestructura requerirá en el futuro. En general, existen tres orientaciones para la tubería:

- a) Vertical con flujo hacia arriba: Se emplea cuando las conexiones son requeridas por debajo de la maquinaria en el área de producción. Este sistema requiere de contar con acceso a las tuberías por lo que se busca que estas corran por el nivel inferior o que los equipamientos se encuentren por debajo del área a la que llega el servicio.

- b) Horizontal: Esta disposición de la tubería se emplea principalmente en instalaciones de un solo nivel. Su uso suele restringir el paso del personal y puede llegar a ser estorbo además de requerir de trayectoria más largas.
  
- c) Vertical con flujo hacia abajo: Este ordenamiento puede ser útil en los casos en los que el equipamiento se encuentra en niveles superiores. Sin embargo puede ser inconveniente cuando se emplea flujo laminar de aire filtrado.

**7.4.8. Calefacción, enfriamiento y sistemas de ventilación** <<Avis, 1993, 274; Willig, 1997, 43>>

Nombrados comúnmente como HVAC por sus siglas en inglés (Heating, Ventilation and Air Conditioning) conforman un paquete de servicios cuya utilidad es crítica en las instalaciones. Puesto que estos sistemas deben acoplarse a los requerimientos de flujo de aire y asepsia, suelen combinarse con los dispositivos de filtración, formando un sistema realmente complejo y que requiere de un cuidadoso diseño (Figura 7-13).

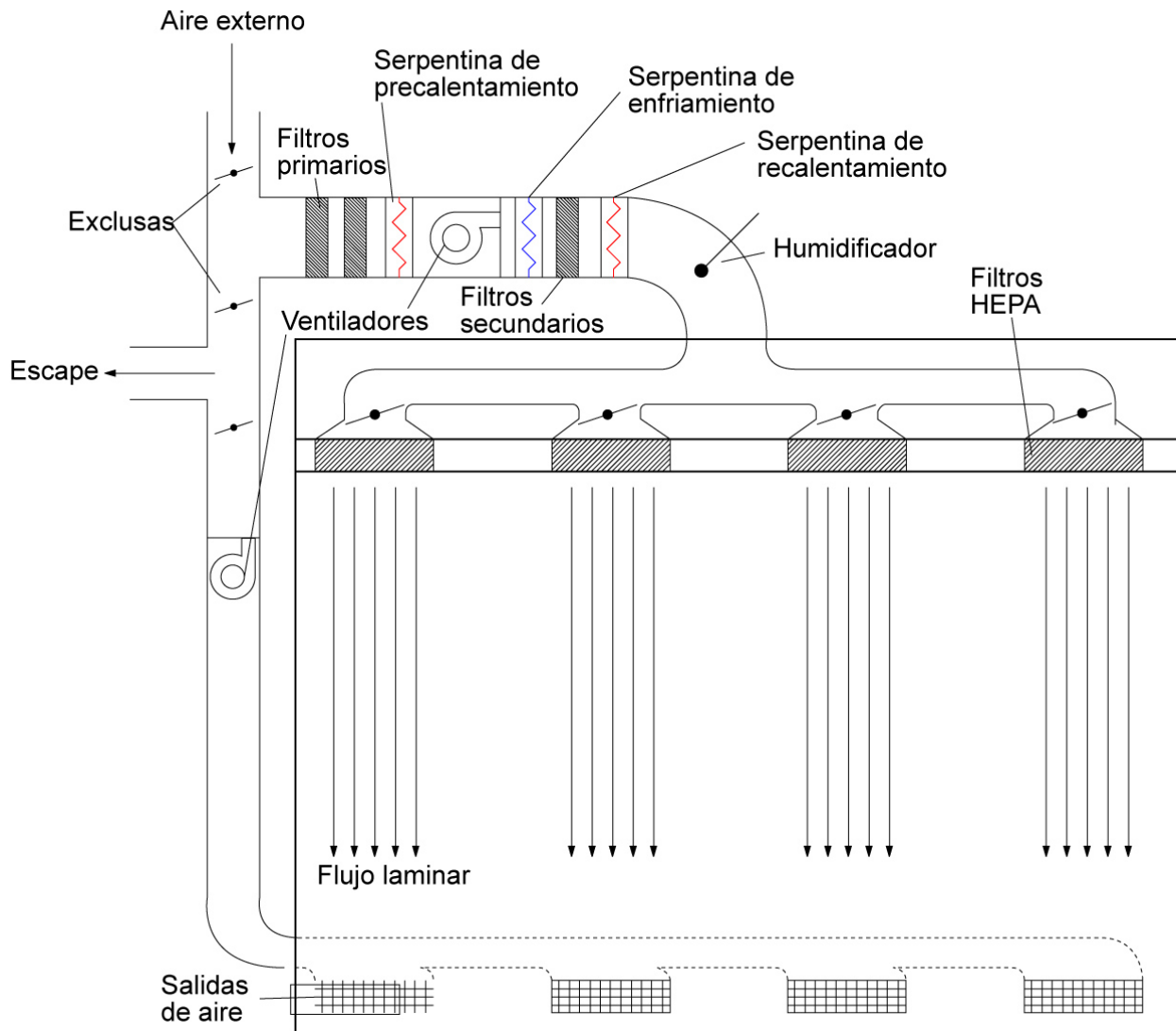


Figura 7-13. Esquema descriptivo de la disposición de la infraestructura de ventilación en un área aséptica.

**7.4.8.1. Estándares** <<<http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpregs.htm>, 1978 and 1996;  
[www.fda.gov/cder/guidance/6419fnl.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/6419fnl.pdf), 2004, 1,2;  
[http://www.multilab.biz/faq/iso\\_14644\\_1.htm](http://www.multilab.biz/faq/iso_14644_1.htm), 2005; Avis, 1993, 274,275>>

Los sistemas de filtración y ventilación deben ser hechos conforme a estándares existentes que buscan el cumplimiento de niveles mínimos de rendimiento. En los Estados Unidos existen tres estándares de gran importancia a

considerar al momento de diseñar un sistema HVAC para instalaciones de producción de parenterales:

- a) Manual ASHRAE<sup>17</sup>: consta de cuatro volúmenes y cubre todos los aspectos relacionados con la instalación de este tipo de infraestructura. Su carácter es informativo y no posee valor regulatorio.
  
- b) Estándar Federal 209D sobre requerimientos de Cuartos Limpios y Estaciones de Trabajo: Cancelado en el 2001, fue el estándar que regulaba las características de las áreas asépticas y estériles en los EU. En su sección acerca de Ambientes Controlados indica una serie de lineamientos acerca de los niveles de asepsia alcanzables, sus definiciones, métodos de medición y sugerencias de cómo alcanzar la asepsia requerida. Por sí solo no constituía una regulación, pero fue la referencia para varias agencias gubernamentales, quienes podían disponer que se considerara al 209D como la norma a seguir.
  
- c) Estándar ISO-14644-1: Actualmente es el estándar adoptado en los EU, La comunidad Europea y varios otros países (Tabla 7-1). Guarda mucha similitud con el Fed-Std-209D y conserva los valores de los niveles máximos de partículas permisibles en áreas asépticas (Tabla 7-2).

El manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Parenterales de Gran Volumen<sup>18</sup> fue sustituido por el 21 CFR Part 210 and 211 en 1996 y por la Guía para Medicamentos Estériles Producidos por Procesos Asépticos<sup>19</sup>, los cuales guardan la gran mayoría de las especificaciones originales.

---

<sup>17</sup> Son las siglas para American Society of Heating, Refrigeration and Air Conditioning Engineers o Sociedad Americana de Ingenieros de Calefacción, Refrigeración y Aire Acondicionado

<sup>18</sup> En Inglés es conocido como CGMP-LVP o Current Good Manufacturing Practices for Large Volume Parenterals.

<sup>19</sup> En Inglés es conocido como Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice.



ISO Número de Clasificación	Límites de Concentración (partículas/m <sup>3</sup> de aire) para partículas de tamaño mayor o igual al señalado					
	>=0.1µm	>=0.2µm	>=0.3µm	>=0.5µm	>=1µm	>=5.0µm
Clase ISO 1	10	2				
Clase ISO 2	100	24	10	4		
Clase ISO 3	1 000	237	102	35	8	
Clase ISO 4	10 000	2 370	1 020	352	83	
Clase ISO 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
Clase ISO 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
Clase ISO 7				352 000	83 200	2 930
Clase ISO 8				3 520 000	832 000	29 300
Clase ISO 9				35 200 000	8 320 000	293 000

Tabla 7-1. Valores máximos de partículas permisibles según cada clase del estándar ISO-14644-1. (<http://www.multilab.biz>, Mayo 16, 2005)

Clases ISO 14644-1	3	4	5	6	7	8
Clases FS-209E	1	10	100	1000	10 000	100 000

Tabla 7-2. Equivalencia de clases entre los estándares ISO-14644-1 y Fed-Std-209D. (<http://www.multilab.biz>, Mayo 16, 2005)

En lo concerniente a la producción de parenterales, se esperan condiciones ambientales de 22°C ± 3°, humedad relativa entre 30 y 50%, un diferencial de presión ambiental positivo de cuando menos 0.0934 mm Hg entre dos áreas continuas y una recirculación de aire de cuando menos veinte volúmenes por hora.

#### 7.4.8.2. Consideraciones generales <<Avis, 1993, 275,276; Gennaro, 2000, 918; Willig, 1997, 45>>

En la producción de parenterales, la filtración del aire obedece principalmente al control de contaminantes suspendidos en las áreas de producción. Sin embargo, los procesos de prefiltrado cumplen la función de disminuir la carga de

contaminantes antes de que el aire pase por los filtros HEPA y el de proteger la maquinaria que impulsa el aire a través del sistema. Para disminuir la carga de partículas existentes en el aire circulante, este suele reciclarse una y otra vez a través del sistema de ventilación. Una parte de este aire suele ser tomado del exterior para mantener niveles de oxígeno aceptables. El aire también suele ser enfriado o calentado una vez que pasa los sistemas de prefiltración y los ventiladores, pero antes de pasar por los filtros HEPA a fin de que la temperatura no se modifique considerablemente al llegar a cada área.

#### **7.4.8.3. Criterios para áreas estériles** <<Avis, 1993, 276,278; Willig, 1997, 45,46>>

Las áreas estériles requieren de los más altos niveles de limpieza en el aire que ingresa, así como un conteo de partículas extremadamente bajo. Como se ha mencionado, la clase 100 (menos de 100 partículas con un tamaño de 0.5 micras o mayor por cada pie cúbico) es la adecuada. Para conseguir este nivel de limpieza es necesario tomar una serie de medidas que den como resultado el máximo rendimiento de los sistemas de filtración.

- a) Flujo laminar: El aire es introducido a todo lo largo del área, por medio de una superficie, normalmente el techo, cubierta enteramente de filtros HEPA. Esto es necesario para poder lograr un flujo uniforme y libre de turbulencias.
  
- b) Sistemas de prefiltración: Debido al alto costo de un filtro HEPA, se requiere de uno o dos pasos de prefiltrado. Los filtros a escoger dependen del aire que deba ser prefiltrado, pero en general, se busca que el primer prefiltrado tenga una eficiencia de 20 a 30% y la segunda de un 80 a un 90%.

- c) Regulación de humedad: Cuando se requiere de aumentar la humedad del aire, suele emplearse la inyección de vapor en los ductos de ventilación mucho antes de que el aire llegue a los filtros HEPA a fin de no saturarlos de humedad, mientras que para disminuir la humedad se emplean serpentinas refrigerantes que condensan la humedad y la capturan. El aire es posteriormente recalentado para disminuir la humedad relativa del ambiente que entre en el área.
  
- d) Diferencial de presión: La presión de las áreas estériles debe ser superior al resto de las áreas, de modo que el flujo del aire sea hacia afuera cuando una puerta o compuerta entre dos áreas es abierta. En general, se recomienda un diferencial de al menos 0.0934 mm Hg. El cálculo de este diferencial depende la cantidad de accesos, que el área tenga, su tamaño y de si estos pueden ser abiertos simultáneamente.
  
- e) Reciclaje de aire: Para aumentar la vida útil de los filtros, se requiere que el aire introducido sea retomado por medio de salidas encontradas cerca del nivel del suelo. Estas salidas están conectadas a sistemas de ductos que se encuentran a su vez, conectadas a los sistemas de prefiltración a fin de recircular el aire. Esto no debe realizarse si el aire saliente puede ser en algún modo nocivo.

#### **7.4.8.4. Filtración de aire**

##### **7.4.8.4.1. Mecanismos de filtración** <<[www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.pdf), 2004, 8-10; Avis, 1993, 280,281; Helman, 1981a, 1896-1898>>

En general, los filtros se basan en cinco principios para la retención de partículas:

1. Intercepción directa. Es la colisión de la partícula con la superficie del filtro.

2. Asentamiento. Ocurre cuando las partículas enfrentan una presión de aire menor a la necesaria para mantenerse suspendidas y terminan por asentarse en el filtro.
3. Efecto interno. Consiste en la captura de la partícula dentro del entramado del filtro.
4. Difusión. La turbulencia creada dentro del filtro permite que varias de las partículas sean capturadas.
5. Efecto electrostático. Las partículas son atraídas por mera polaridad en filtro electrocargados.

#### **7.4.8.4.2. Tipos de Filtros** <<Avis, 1993, 281,283; Groves, 1987, 155-157>>

Los filtros pueden variar enormemente según el fabricante y nivel de eficiencia en cuanto a los materiales con los que está fabricado, su estructura interna y los sistemas de colocación y sellado que emplean. Sin embargo, en términos de rendimiento, pueden clasificarse en unas cuantas categorías:

- a) Filtros ULPA: Estos filtros son los de más alto rendimiento existentes, siendo capaces de retener el 99.9997% de las partículas en flujo. Sus características generales son las mismas que para los filtros HEPA (dimensiones de 61cm x 61cm x 30.5 de fondo e intervalo de presión diferencial de operación de 1.8683 a 5.6049 mm Hg)
- b) Filtros HEPA: Su nivel de operación es de alto rendimiento y continúan siendo el estándar para áreas de llenado y estériles (Figura 7-14). Son capaces de retener el 99.97% del las partículas en flujo.
- c) Prefiltros de segundo nivel: Son llamados así por estar dispuestos después de un primer filtrado. Suelen estar elaborados con fibra de

vidrio y su eficiencia oscila entre el 80 y el 90%. Operan en un intervalo de presión diferencial de 0.9341 a 1.8683 mm Hg.

- d) Prefiltros de primer nivel: Conforman la primera línea de filtrado y están diseñados para capturar partículas de tamaños elevados. Su eficiencia suele ser de 20 a 30% en cuanto a la cantidad de partículas, aunque suelen capturar la mayor parte de la masa total. Su intervalo de presión diferencial de operación de hasta 8.9678 mm Hg.

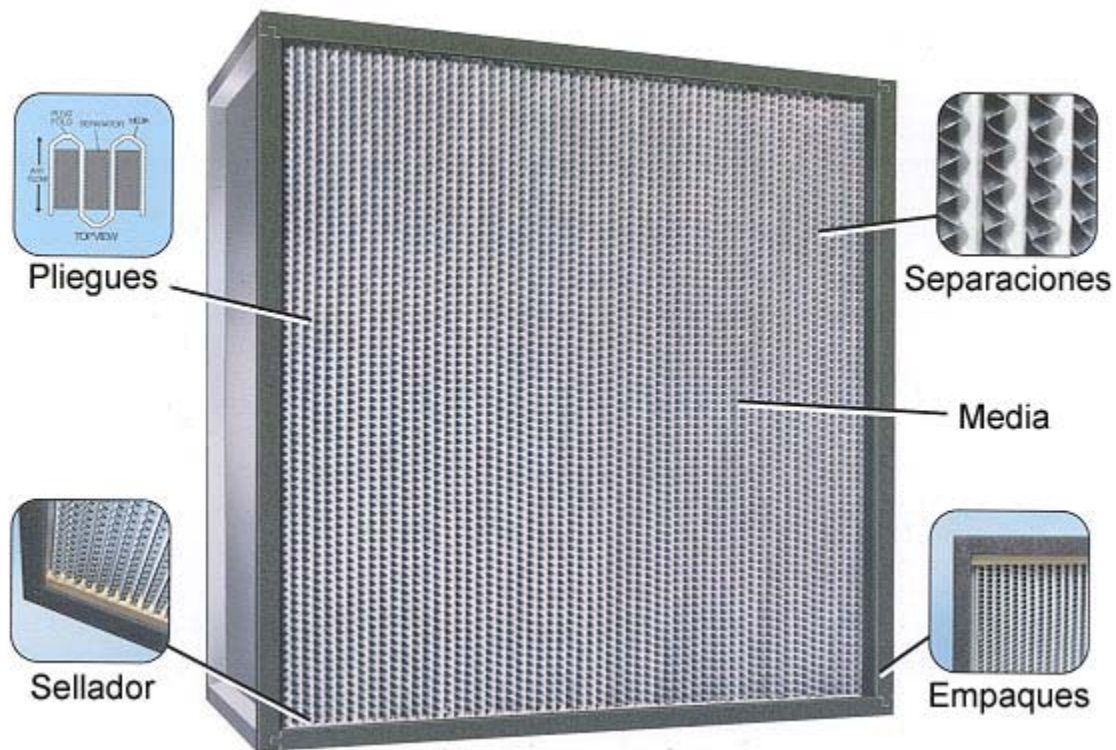


Figura 7-14. Descripción básica de un filtro HEPA. (<http://www.hepafilters.com>, Mayo 16, 2005)

#### 7.4.8.4.3. Evaluación de Filtros <<Avis, 1993, 284-286>>

Esencialmente son tres las características de un filtro que normalmente son evaluadas:

- a) Capacidad de remoción de partículas: Esta característica se evalúa tanto en términos de porcentaje de partículas retenidas, como en porcentaje del peso total de las partículas que es retenido. Para la prueba de eficiencia en términos de porcentaje de partículas se emplea la ecuación 7-1:

$$E = 100 \times \left( 1 - \frac{Q_1 O_2}{Q_2 O_1} \right) \quad (\text{Ec. 7-1})$$

donde:

$Q_1$  = Cantidad total de aire ingresado en el filtro en la dirección normal de flujo.

$Q_2$  = Cantidad total de aire ingresado en el filtro contra la dirección normal de flujo.

$O_1$  = Opacidad obtenida después del aire ingresado en el filtro en la dirección normal de flujo.

$O_2$  = Opacidad obtenida después del aire ingresado en el filtro contra la dirección normal de flujo.

Normalmente se busca que ambas caras tengan la misma opacidad para establecer la eficiencia, comparando las cantidades de aire ingresado en cada una de las direcciones. En el caso de la eficiencia en términos de masa, se emplea la ecuación 7-2:

$$A = 100 \times \left( 1 - \frac{W_2}{W_1} \right) \quad (\text{Ec. 7-2})$$

La relación es similar pero esta establecida en términos de masa. Suelen emplearse polvos de composiciones conocidas y controladas para realizar esta prueba.

- b) Resistencia al flujo de aire: En este caso se determina tanto la resistencia inicial, que es la presión de aire mínima necesaria para que exista un flujo a través del filtro y la final, que es la presión máxima tolerable por el filtro. Normalmente se emplean presiones equivalentes al 25, 50, 75, 100 y 125% de las presiones máximas establecidas por el fabricante. Estas pruebas deben ser realizadas tanto en control de calidad como durante la operación del filtro a fin de establecer el momento adecuado para su reemplazo, pues conforme el filtro se obstruye con las partículas que captura, la presión necesaria para mantener el flujo es mayor.
- c) Vida útil: La vida útil de un filtro puede variar considerablemente dependiendo de las condiciones de uso, por lo que tal determinación debe ser hecha durante su operación en las instalaciones.

**7.4.9. Flujo laminar** <<Avis, 1993, 286,287,289; Gennaro, 2000, 918,919; Helman, 1981a, 1896-1899; Willig, 1997, 42,43>>

El flujo laminar consiste en el uso de una corriente de aire uniforme proveniente del techo (vertical) o de alguna pared (horizontal). Este aire debe pasar por filtros HEPA antes de ingresar al área y la corriente no debe presentar en la medida de lo posible, turbulencia alguna. La velocidad de flujo debe ser de 27.5 metros sobre minuto con una variación de  $\pm 20\%$ . La finalidad del flujo laminar es poder desplazar las partículas que pueden de otro modo mantenerse suspendidas por mucho tiempo dentro del área aséptica por medio de una corriente de aire que no presente turbulencias.

Si bien en la teoría esto parece fácilmente realizable, existen factores que deben ser tomados en cuenta:

- a) Flujo de personal: El personal crea turbulencias ya sea por su sola presencia o por su desplazamiento en el área.
  
- b) Maquinaria y mobiliario: Su presencia genera turbulencia y en el caso del flujo horizontal, la turbulencia del viento es considerable, por lo que esta modalidad no es muy empleada.
  
- c) Ventilas de salida: Deben existir salidas del aire que es introducido por los filtros HEPA y que normalmente se encuentran cerca del piso (al menos uno cada 2 metros).
  
- d) Superficie a cubrir: Uno de los factores que motivan la reducción al máximo de las áreas que requieran de flujo laminar es el la gran cantidad de infraestructura necesaria para ello y el costo que esto implica.

Es por estos factores que el empleo del flujo laminar debe hacerse únicamente en los casos en los que es necesario un nivel de limpieza de 100. Para otras áreas pueden emplearse niveles de limpieza menores con el uso espaciado de filtros HEPA, de modo que el flujo de aire limpio se mantenga, aunque el flujo laminar no exista y la presión del área sea menor.

#### **7.4.10. Vapor**

El vapor es empleado principalmente para el suministro de calor, movimiento de turbinas cuando se requiere de generación eléctrica o de un medio para la esterilización.



#### 7.4.10.1. Generación y distribución <<Avis, 1993, 289-291>>

El vapor normalmente se genera con el uso de calderas calentadas por medio de gas u otro combustible. En estas calderas se genera vapor saturado a base de agua que hierve a presiones de hasta 960kPa. Dependiendo del tipo de aplicación a la que el vapor esté destinado existirán variaciones en cuanto al tipo de tubería empleado para su distribución y recirculación, así como si es permisible el uso de recubrimientos o aditivos que inhiban la corrosión de las calderas y las tuberías. Cuando el uso del vapor está limitado a la transferencia de calor, pueden emplearse tuberías de hierro o acero común, las cuales pueden llegar a corroerse con facilidad por la formación de ácido carbónico cuando el vapor se condensa pero en las cuales es permisible el uso de aditivos y de recubrimientos internos tales como película de aminas. Los calibres y grosores de las tuberías a emplear dependerá en gran medida de la presión a la cual son sometidas. Cuando su uso es para vapor de esterilización, se recomiendan aceros inoxidable de alta resistencia a la corrosión y el uso de aditivos y recubrimientos no está permitido.

Existen varios factores que afectan la eficiencia en la distribución del vapor:

- a) Pérdida de calor por la tubería: En este caso, el uso de recubrimientos suele mejorar el rendimiento del sistema.
- b) Pérdida de calor por válvulas, codos, coples y otros aditamentos: En este caso a mayor velocidad de flujo la pérdida es mayor.
- c) Fugas: Se requiere de un control y mantenimiento adecuado.

Para el caso de la industria farmacéutica, la temperatura del vapor oscila entre los 100 y 150°C. Debe estar libre de partículas e impurezas si ha de ser empleado para procesos de esterilización y la presión y temperatura debe ser controlada. Es

por esto que se recomienda el uso de dos sistemas de vapor separados para esterilización y el resto de las necesidades que involucren vapor.

#### **7.4.11. Aire comprimido** <<Avis, 1993, 293>>

Los sistemas de aire comprimido son empleados principalmente para impulsar motores de aire o para el llenado de cilindros, así como para limpieza, secado o presurización de envases.

Esencialmente existen dos modalidades en las cuales el aire comprimido puede ser provisto y es ya sea por medio de un compresor central o de compresores más pequeños distribuidos en más de un punto de la planta. La selección de una u otra modalidad estará dada en función de los costos, la eficiencia en la distribución, la demanda de uso de las instalaciones y la variación entre los niveles mínimos y máximos de uso, la necesidad de sistemas de respaldo y de equipos de filtración y secado adicionales, entre otros.

##### **7.4.11.1. Requerimientos de limpieza del aire comprimido** <<Avis, 1993, 293>>

Los lineamientos de CGMP-LVP indican que el aire comprimido a emplear en un área aséptica debe ser clase 100,000, no debe presentar humedad y la compresión debe estar a cargo de un equipo que funcione sin necesidad de aceite en su mecanismo de bombeo.

##### **7.4.11.2. Selección del equipamiento** <<Avis, 1993, 294>>

Como se ha mencionado anteriormente, existen varias consideraciones en cuanto a la modalidad a elegir para la generación de aire comprimido. Tales

consideraciones también deben ser hechas para la adquisición del equipamiento. En general, existen algunas constantes que pueden servir de guía al momento de elegir la capacidad y tipo de funcionamiento adecuado para unas instalaciones.

- El equipo debe cumplir las capacidades máximas de la planta o del área más un 50 a 100% adicional.
- Debe contarse con un segundo equipo de respaldo de las mismas capacidades que el principal.
- El consumo de energía debe ser justificable.

En general, existen solo tres tipos de compresor que cumplen con la disposición de estar libres de aceite en su operación:

- a) De Pistón: Son el tipo más común, estando su uso enfocado a volúmenes pequeños y medianos hasta 850 m<sup>3</sup>/h y a presiones de hasta 700kPa. No suelen ser muy eficientes cuando no están lubricados, pero pueden ser usados en sinergia para aumentar la presión.
- b) De Barrena: Suelen ser menos eficientes que los modelos de pistón, aunque su mantenimiento es menor y suelen ser eficientes solo a altas velocidades dado su tipo de funcionamiento por lo que suelen emplearse para altos volúmenes (arriba de 750m<sup>3</sup>/h) (Figura 7-15). También pueden operar secuencialmente.
- c) Centrífugas: Son muy raros estos equipos y suelen ser fabricados a medida. Se emplean para altos volúmenes de aire.

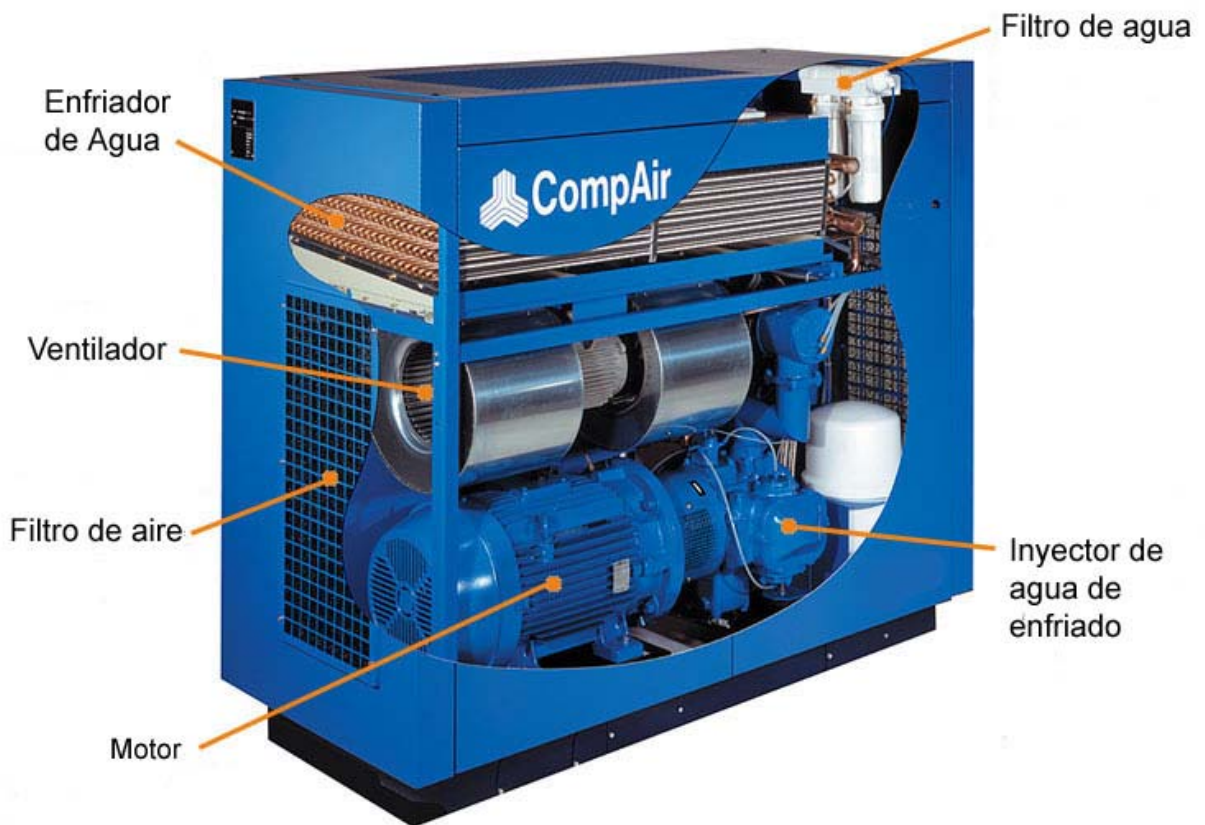


Figura 7-15. Estructura interna de una bomba de barrena. (<http://www.compair.com>, Mayo 16, 2005)

#### 7.4.11.3. Control de calor y humedad <<Avis, 1993, 298>>

La eliminación de la humedad suele realizarse por medio de sistemas de enfriamiento del aire que ingresa en el compresor tales como serpentinas, enfriando el aire y haciendo que el agua se condense. Para el caso del calor suelen emplearse las mismas serpentinas si se requiere de enfriar o de radiadores cuando se busca elevar la temperatura del aire. Los sistemas de control de calor se emplean una vez que el aire sale del compresor.

Es importante entender como la humedad y la temperatura afectan la calidad del aire comprimido, puesto que al agua tenderá a condensarse mas fácilmente a temperaturas menores conforme la presión sea mayor. De ahí la importancia de extraer la humedad que pueda condensarse en el compresor y tuberías y corroerlos.

#### **7.4.11.4. Filtración** <<Avis, 1993, 298,299>>

Al igual que el aire ambiental en las áreas asépticas, el aire comprimido debe ser filtrado para disminuir la carga de contaminantes. El nivel de filtración puede variar según el nivel de las áreas en las que el aire comprimido sea requerido, sin embargo, es deseable que conste por lo menos de un proceso de prefiltrado primario y secundario que den como resultado una eficiencia de 80 a 90% al salir del compresor. Si bien es posible emplear filtros similares a los HEPA en esta etapa, no es recomendable dado el tipo de tubería que se emplea para el aire comprimido. En el punto de salida del aire comprimido, un sistema de filtración que retenga microorganismos puede ser recomendable previo el uso de otro prefiltro.

#### **7.4.12. Gases comprimidos** <<Avis, 1993, 300>>

Además del aire comprimido, en la industria farmacéutica puede requerirse una serie de gases tales como nitrógeno, óxido de etileno, argón, o propano. Estos suelen ser provistos mediante el uso de cilindros, los cuales suelen ser costosos, requieren de pasar por control de calidad y en algunos casos, pueden representar un riesgo de seguridad. Todo esto debe ser tomado en cuenta al momento del diseño de las instalaciones.

#### **7.4.12.1. Oxígeno** <<Avis, 1993, 301>>

El oxígeno suele emplearse como combustible en maquinaria para sellado de ampollas (en los sopletes). Debido a su naturaleza “oxidante” deben tomarse precauciones en cuanto al uso de tubería resistente a la corrosión y en cuanto a disminuir cualquier posible riesgo de incendio puesto que es flamable.

#### **7.4.12.2. Nitrógeno** <<Avis, 1993, 300,301>>

El nitrógeno es empleado principalmente como gas inerte que inhiba la oxidación de los medicamentos producidos. Su uso puede ser tan extenso, que puede llegar a ameritar un tanque central con su propio sistema de tuberías. Normalmente es comercializado en su forma líquida, la cual tiene una temperatura de  $-195^{\circ}\text{C}$  y conserva una presión de 200 kPa. Para gasificar el nitrógeno suele emplearse calor y siendo un gas inerte, pueden emplearse tuberías de hierro o cobre. Las conexiones pueden ser tanto enroscadas como soldadas, aunque se recomienda más el segundo tipo por presentar un menor riesgo de contaminación o de fugas.

#### **7.4.12.3. Propano** <<Avis, 1993, 301>>

Es empleado comúnmente como un sustituto del gas natural. Puesto que su temperatura de combustión es distinta, deben de tomarse precauciones en cuanto al suministro que se haga de este gas en instalaciones que normalmente empleen gas natural. Es necesario la modificación de los quemadores o el uso de sistemas duales.

#### 7.4.12.4. Otros Gases <<Avis, 1993, 302>>

Existen gases que pueden tener un uso especializado y de los cuales es necesario conocer sus propiedades a fin de establecer la mejor manera en la que estos estarán dispuestos y el tipo de infraestructura y materiales que requerirán. Especialmente debe ponerse atención en:

- a) Presión: Debe conocerse la presión a la que estos gases suelen envasarse.
- b) Riesgo de flama o explosión: Debe conocerse si el gas es inflamable.
- c) Capacidad oxidante: Es necesario saber si el gas es corrosivo en su forma gaseosa o al licuarse.
- d) Toxicidad.
- e) Sofocación: Algunos gases pueden desplazar al oxígeno presente, causando sofocación aún cuando no son tóxicos.

#### 7.4.13. Tratamiento de agua <<Avis, 1993, 302; Groves, 1991, 109-116>>

El tratamiento de agua es una operación vital en cualquier planta farmacéutica y en especial, en una de producción de parenterales. El tipo de tratamiento a seguir dependerá de las características que tenga el agua a la que se tiene acceso y en los casos en los que se cuente con acceso a más de un tipo de agua, el tratamiento deberá ser capaz de adaptarse a tales variaciones.

#### **7.4.13.1. Tratamiento básico** <<Avis, 1993, 302; Carleton, 1986, 217-219>>

El tratamiento básico suele consistir en la potabilización del agua y en su purificación. La potabilización tiene como objetivo acondicionar el agua para su uso común según las normas de salud pública y es el mismo nivel de agua que puede encontrarse en los hogares. Cuando el agua proviene de la red de agua pública, normalmente suele encontrarse en su forma potable, sin embargo, suele requerir de ser “suavizada” pues en muchos casos contiene cloro, flúor y otros minerales. La purificación consta de la deionización y suavización del agua a fin de purificarla y procesarla como agua para inyección.

##### **7.4.13.1.1. Filtración** <<Avis, 1993, 303; Carleton, 1986, 219,220>>

La filtración detiene el flujo de partículas suspendidas. Este proceso puede variar dependiendo del tipo de agua a ser tratada y puede llegar a constar de varios pasos cuando el agua es tomada de pozos o ríos. Puede aumentarse la eficiencia con el uso de alumbre o sulfato ferroso, que generan una “coagulación” de las partículas (lo que ocurre en realidad es la formación de un complejo, el cual queda adherido a la superficie del filtro), haciéndolas más fáciles de capturar.

##### **7.4.13.1.2. Desmineralización** <<Avis, 1993, 303; Carleton, 1986, 219>>

La eliminación de minerales suele realizarse utilizando varios tipos de compuestos químicos:

- a) Hidróxido de calcio: Reacciona con los bicarbonatos de calcio y de magnesio para formar bicarbonatos insolubles que precipitan.



- b) Carbonato de sodio: Reacciona con el sulfato de calcio para formar un carbonato de calcio insoluble y sulfato de sodio que es soluble.
  
- c) Zeolita: Intercambia iones de sodio por iones de calcio y magnesio. La zeolita requiere de ser reactivada con solución salina concentrada para mantener su efectividad. Si el medio es calentado a temperaturas entre los 95°C y los 120°C, también puede removerse algo de sílice aunque no es un proceso realmente eficiente.

#### **7.4.13.1.3. Deionización** <<Avis, 1993, 303; Carleton, 1986, 220,221>>

Para la deionización se emplean resinas orgánicas sintéticas que remueven iones minerales y los reemplazan por iones hidrónios e hidroxilos. Estas resinas suelen ser reactivadas con el uso de ácidos o bases, dependiendo de si liberan cationes o aniones, respectivamente.

#### **7.4.13.2. Destilación** <<Avis, 1993, 303,304; Carleton, 1986, 224-226>>

La destilación consiste en la evaporación por calentamiento, seguido de recondensación del agua por enfriamiento. En este proceso las impurezas quedan atrás en el evaporador. Este proceso debe ser empleado con extremo cuidado para evitar la recontaminación o el acarreo de contaminantes con el agua evaporada. La destilación constituye un proceso altamente demandante en cuanto a la cantidad de energía y agua que requiere. Se requieren  $2,250 \text{ J g}^{-1}$  de agua para su evaporación, y una cantidad igual para su recondensación, así como varios litros de agua purificada para obtener un litro de agua destilada. Una forma de eficientar el proceso es el uso de varios sistemas de destilación en secuencia, lo que permite obtener un destilado de muy alta pureza. En este tipo de sistemas en serie, el agua que es enfriada y recondensada cae en otro evaporador, el cual

repite el proceso. La cantidad de evaporadores secuenciados varía según el tratamiento que el agua con la que se cuenta requiera. Conforme el agua es destilada, debe ser recondensada y vertida en tanques asépticos (Figura 7-16).

Un método alternativo de destilación consiste en la compresión del vapor surgido de la destilación. Este vapor es comprimido por medio de un compresor centrífugo y calentado a una temperatura aún mayor. El vapor es entonces conducido a través de una tubería que pasa por el condensador mismo para transferir calor al agua que se encuentra aún en él y condensándose al mismo tiempo. Esto disminuye la cantidad de calor generado, pero los equipos empleados suelen ser eléctricos, por lo que posiblemente el costo de operación pueda verse elevado.



Figura 7-16. Imagen de un destilador de agua para inyección. (<http://www.boschpackaging.com>, Mayo 16, 2005)

#### 7.4.14. Producción de agua para inyección

##### 7.4.14.1. Requerimientos <<Avis, 1993, 304-312>>

Para mantener y asegurar su calidad, deben integrarse y evaluarse cada uno de los pasos relacionados con su generación, distribución y almacenamiento. Uno de los elementos más importantes es el modo en el que el agua debe ser preservada para mantener sus cualidades. Los lineamientos de la CGMP-LVP establecen que el agua para inyectables debe ser mantenida a una temperatura igual o superior a 80°C y debe ser desechada después de 24 horas si no ha sido empleada.

Los sistemas que conforman la producción de agua para inyectables incluyen:

- a) Equipo de destilación: el sistema de destilación a escoger, el equipo, el modelo y características del mismo y los sistemas de distribución que hayan de emplearse, dependerán de una serie de consideraciones, tales como el volumen de agua requerido y el ritmo al que este se requiere, de las distancias que el agua debe recorrer, de la forma en la que el agua haya de ser empleada y del consumo de energía que supondrá el mantenimiento del agua en sus condiciones de preservación.
- b) Tanques de almacenamiento: El almacenamiento del agua para inyección suele hacerse en tanques de acero inoxidable (Figura 7-17). El tamaño de dichos tanques dependerá principalmente de las necesidades de consumo de cada día, así como de la mecánica bajo la cual son llenados estos tanques y de cómo se almacena al agua:
  - Almacenamiento por lote. Consiste en la destilación y llenado de los tanques en una sola operación. La destilación concluye en el momento en el que se llena al tanque al nivel deseado y el agua

contenida es evaluada antes de ser empleada. Esto asegura la calidad requerida.

- Almacenamiento dinámico. Consiste en el llenado en condiciones similares al almacenamiento por lote, con la diferencia de que el agua está disponible para sus uso aún antes de realizar pruebas de calidad. Adicionalmente, una vez que el nivel de agua en el tanque disminuye a cierto nivel, se reinicia su llenado. Este sistema no es tan seguro y por tanto se emplea únicamente para el almacenamiento de agua destinada a enjuagar el equipo y tuberías.

Los tanques deben estar provistos con enchaquetados que proporcionen calor, ya sea por vapor o eléctrico a fin de mantener al agua arriba de 80°C pero presenta el problema de propiciar la corrosión de del área cercana al enchaquetado. También pueden emplearse sistemas de bombeado en los que el agua es enviada a un sistema de calentamiento externo y reciclada de vuelta al tanque, lo que impide que el agua esté estancada y proporciona una mayor uniformidad en la temperatura, pero incrementa el riesgo de contaminación.



Figura 7-17. Tanque de acero 316 para contención de agua para inyectable.

Otro detalle importante es la necesidad de los tanques de ser esterilizados con regularidad. El método más común, dado el gran tamaño de estos tanques es por medio de vapor. Es por esto que se recomienda el uso de tanques resistentes a presiones internas elevadas a fin de poder servir como autoclaves para su propia esterilización, manteniendo vapor saturado a 121°C en su interior.

Los tanques suelen requerir de sistemas de respiración y escape de aire para el momento en el que el agua es vertida o vaciada. Tales sistemas deben de permitir el paso del aire a la vez que protegen la integridad del agua contenida impidiendo el paso de las partículas suspendidas en el aire exterior. En general se pueden considerar dos mecanismos:

- Uso de filtro. En este esquema se emplea un filtro similar a los HEPA en cuanto a su eficiencia. Este filtro es colocado en una esclusa en la parte inferior del tanque y filtra el aire entrante a la vez que permite el paso del aire saliente. Este esquema no es apto para tanques de

gran capacidad, requiere de un sistema de calentamiento por serpentina a fin de evitar la condensación del vapor en el filtro y los constantes ciclos de flujo de aire en ambas direcciones debilitan y dañan al filtro.

- Filtro-esclusa. En este esquema se emplea de igual modo un filtro que impide el ingreso de partículas junto con el aire que fluye hacia dentro del tanque cuando el agua es vaciada, más con la diferencia de contar adicionalmente con una esclusa que abre conforme el agua es vertida al interior del tanque para permitir la salida del aire. La principal desventaja de este sistema es la calibración de la válvula de la esclusa.

c) Circuito de distribución: Los sistemas de tubería de distribución cumplen la función de proveer de agua para inyección a las distintas zonas de producción que la requieren. Tales sistemas deben entre otras cosas, procurar que la integridad del agua se mantenga durante el tiempo que se encuentra en ella. Entre los cuidados que deben observarse en el diseño e instalación de la tubería están:

- Deben evitarse puntos muertos en la tubería donde el agua pueda estancarse
- Las uniones no deben dar lugar a ranuras en las cuales pueda formarse corrosión
- Las tuberías deben ser resistentes a la corrosión y deformación por calor
- Deben colocarse dispositivos de calentamiento distribuidos en puntos determinados de la tubería que aseguren que el agua se mantenga por encima de los 80°C

Los sistemas de tubería son empleados principalmente para el agua que es almacenada dinámicamente (ver sección de almacenamiento) puesto

que el agua no debe ser conservada por más de 24 horas cuando su uso está destinado a la producción del medicamento y es imposible monitorear el tiempo que el agua lleva dentro de la tubería si se encuentra en reflujo constante.

- d) Puntos de uso: Comprenden las salidas del agua para inyección, principalmente en zonas de lavado y los tanques para preparación del medicamento.
  
- e) Componentes de control: El monitoreo del sistema de distribución es de alta importancia para asegurar la integridad del agua. El uso de termopares y sensores de flujo son necesarios para comprobar la temperatura y movimiento.

**7.4.15. Disposición de desperdicios y equipo de limpieza** <<Avis, 1993, 312,314; Willig, 1997, 47-50>>

La generación de desperdicios es inevitable e inherente al proceso de producción. Por lo tanto, las instalaciones también deben ser pensadas de modo que existan elementos de limpieza, contenedores de desperdicios, rutas y sistemas de desalojo, áreas de acumulación, tratado, incinerado y reciclado, según se requiera, que permitan una correcta disposición de los desperdicios.

Una de las prioridades acerca de la disposición de desperdicios es que en todo momento debe procurarse que estos en ningún momento generen la contaminación del producto final o de las áreas asépticas. Algunos medios de mantener confinados por separado a los desperdicios son:

- Contenedores cubiertos
- Equipos de aspirado

- Sistemas de colección de polvo
- Tuberías de drenaje separadas

Así mismo, debe entenderse que los desperdicios son distintos en su origen, composición y en el tratamiento que deben recibir, por lo que es prudente su clasificación y separación. El agua de desecho también es un desperdicio y según el uso que se haya dado al agua, ésta puede requerir de algún tratamiento adicional antes de poder ser descargada al drenaje público. Es prudente el uso de sistemas de drenaje separados para poder disponer del agua de desecho común, como la proveniente de baños, o cocinas sin tratamiento alguno y dar tratamiento solo a aquella que puede generar contaminación por químicos o microorganismos peligrosos. Por último, los distintos gases que sean emitidos, deben de pasar por tratamientos que reduzcan la carga de contaminantes o los hagan menos tóxicos antes de liberarlos al ambiente.

Como se ha mencionado anteriormente, la asepsia de las distintas zonas es fundamental como parte del proceso de producción. Por tanto, deben existir programas de limpieza constante, no solo correctiva, sino preventiva, que aseguren la limpieza de las instalaciones.



## Referencias

1. 21 Code of Federal Regulations, Part 210 and 211 (1978 and 1996). Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). January. **2005**. <http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpregs.htm>
2. Guidance for Industry. PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance (2004). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). December. **2004**. [www.fda.gov/cder/guidance/6419fnl.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/6419fnl.pdf)
3. Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice (2004). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). January. **2005**. [www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.pdf)
4. Cleanroom Classification Formula from ISO Standard 14644-1 (2005). May. **2005**. [http://www.multilab.biz/faq/iso\\_14644\\_1.htm](http://www.multilab.biz/faq/iso_14644_1.htm)
5. Avis, K. E., Lachman, L. y Lieberman, H. A. (1993). "Parenteral Drugs". II. 2nd. NY, USA.
6. Boylan, C. y Swarbrick, J. (1997). "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology". Volume 15 New York, USA. Marcel Dekker Inc.
7. Carleton, F. J. y Agalloco, J. P. (1986). "Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes". New York, USA. Marcel Dekker Inc.
8. Gennaro, A. R. (2000). "Remington Farmacia". 1. 20a. Buenos Aires, Argentina. Editorial Médica Panamericana.
9. Groves, M. J. y Olson, W. P. (1987). "Aseptic Pharmaceutical Manufacturing". Illinois, USA. Interpharm.
10. Groves, M. J., Olson, W. P. y Anisfeld, M. H. (1991). "Sterile Pharmaceutical Manufacturing". Volume 1 Illinois, USA. Interpharm.

11. Helman, J. (1981a). "Farmacotecnia, Teoría y Práctica". Tomo VI México D.F. Compañía Editorial Continental.
12. Helman, J. (1981b). "Farmacotecnia, Teoría y Práctica". Tomo I México D.F. Compañía Editorial Continental.
13. Willig, S. H. y Stoker, J. R. (1997). "Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals". 4th Edition. New York, USA. Marcel Dekker Inc.

Capítulo  
VIII

# El Personal y su Importancia en Áreas Asépticas

## 8.1. Introducción

Desde hace varios años la industria farmacéutica ha puesto un gran énfasis en desarrollar un alto nivel de calidad en la producción de sus productos dada su importancia en la salud pública. Si bien toda forma farmacéutica requiere de la puesta en práctica de buenas prácticas de manufactura, esto es particularmente necesario en la elaboración de medicamentos estériles.

Los medicamentos estériles requieren de materias primas de la más alta calidad, envases con rigurosas especificaciones, maquinaria de precisión e instalaciones con una infraestructura compleja y costosa, pero ninguno de estos elementos tendrá importancia si no se dispone del personal adecuado para realizar los procesos de fabricación. El personal destinado a trabajar en áreas asépticas debe de poseer una serie de características especiales que le permitan poder desempeñar sus funciones de un modo satisfactorio. Una actitud positiva, gran profesionalismo, seriedad y disciplina son necesarias, pero particularmente una muy buena higiene y contar con buena salud, pues la posibilidad de contaminación de los medicamentos estériles es una de las principales preocupaciones durante su elaboración y el factor humano es la fuente principal de contaminación. Para poder contar con un personal de tales características es necesaria una buena selección de los individuos, una capacitación extensiva y continua y una supervisión constante.

## 8.2. Contaminación <<Avis, 1993, 368; Carleton, 1986, 166>>

La contaminación de las áreas asépticas y de los productos en proceso son una de las mayores preocupaciones en la fabricación de productos estériles. Una de las principales fuentes potenciales de contaminación la constituye el personal mismo. Los contaminantes más comunes son:

1. Escamas de piel (células escamosas de la piel)
2. Pelo y vellosidades
3. Humedad por gotas de sudor y saliva
4. Cosméticos
5. Pelusas y partículas de telas y tejidos

Todos estos potencialmente acompañados de una carga de microorganismos.

### **8.2.1. Por escamas de la piel**

Aunque no es visible a simple vista, el cuerpo humano libera células epidérmicas en forma de escamas de piel en todo momento. Un adulto promedio libera entre 6 y 14 g de piel muerta cada día y puede mudar una capa completa en solo cuatro días. Esta pérdida es normal y obedece a la muda constante de piel por la renovación de células en la epidermis (Figura 8-1). La cantidad de piel y el ritmo al cual las escamas de piel son liberadas depende entre otros factores, de la actividad diaria del individuo, su estado de salud, tipo de piel y nutrición, pero se estima que es posible liberar hasta 620 mil escamas en un plazo de 10 minutos. En lo que respecta a la cantidad de escamas liberadas dentro del área aséptica, ésta variará principalmente en razón del tipo de prendas que sean empleadas, el cuidado con el que se hayan colocado, que tan bien ajusten a la talla del individuo y sobre todo, a la cantidad de movimientos y la velocidad con la que se realicen. Es importante mencionar que el ritmo al que las escamas son liberadas no es constante, sino que puede variar dependiendo la realización de algún movimiento brusco, de actividad continua o de periodos de relativa inmovilidad. La tabla 8-1 expresa los valores medios de liberación de partículas <<Avis, 1993, 368>>.

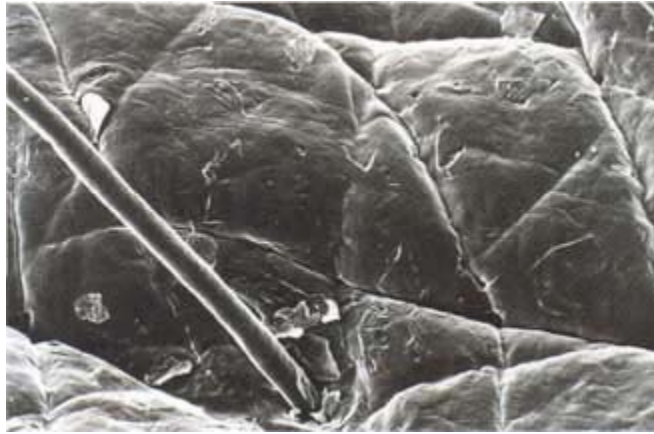


Figura 8-1. Imagen superficial de la piel vista con microscopio electrónico. ([www.pg.com](http://www.pg.com))

Condiciones	# de Partículas / minuto
Actividad elevada	15,000
Actividad moderada	8,000
Actividad mínima	4,000
Estornudo (simulación)	84

Tabla 8-1. Cantidad de partículas promedio, liberadas por minuto en un área aséptica con el uso de indumentaria especializada. (Avis, 1993, Pp. 369)

Las escamas de piel liberadas suelen constituir un problema cuando se encuentran suspendidas y en el momento en el que se asientan sobre alguna superficie puesto que suelen estar compuestas principalmente de proteínas y cebo, lo que forma una combinación insoluble, difícil de identificar y remover de las superficies y que constituye un medio de cultivo ideal para varios microorganismos. Las partículas, ya sean suspendidas o asentadas, suelen tener forma circular u ovalada, similar a hojuelas de maíz (corn flake) con un diámetro de entre 20 y 40 micras y un espesor de 2 a 4 micras. Puesto que los diámetros y las formas varían considerablemente, en los modelos matemáticos empleados para su estudio, se hacen distintas consideraciones que permitan estudiar su dinámica de un modo más simple. Por esto, se asume que tales escamas son de forma esférica, con un diámetro de 8 micras y de 14 micras cuando llevan una carga microbiana (Figura 8-2) <<Avis, 1993, 369,370>>.

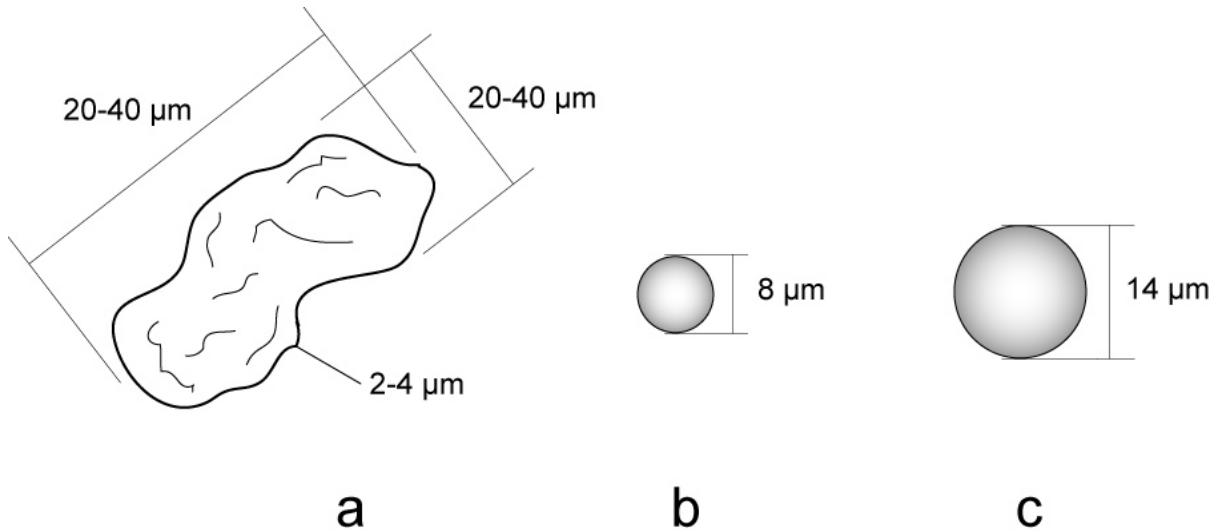


Figura 8-2. Esquematización comparativa de las dimensiones de partículas en condiciones reales y modelos matemáticos. a) Escamas reales, b) Partícula idealizada, c) Partícula idealizada con carga microbiana.

### 8.2.2. Por Microorganismos <<Avis, 1993, 370>>

La contaminación microbiana que el personal puede acarrear y esparcir puede dividirse en dos grupos.

- a) Organismos residentes: Se les denomina así a los microorganismos que pueden estar asociados a las escamas de piel que son liberadas. Se asigna un valor de 4 microorganismos por escama como promedio, aunque puede darse el caso de que las escamas no acarreen microorganismos o que tal cantidad varíe según el tamaño de la escama.
- b) Organismos transitorios: Estos microorganismos son transferidos a las superficies del equipamiento o materiales empleados, producto del contacto que el individuo haya tenido con ellos con guantes o indumentaria que esté contaminada. Estos microorganismos deben de

ser eliminados y/o destruidos a fin de evitar la contaminación del producto.

### **8.2.3. Carga contaminante por parte del personal** <<Avis, 1993, 370,371>>

El personal debe de cumplir con determinadas características que permitan disminuir en lo posible el riesgo de contaminación del área aséptica y de los productos en proceso. Desde los hábitos comunes de higiene, hasta el género (sexo) del individuo influyen en la cantidad de partículas y bacterias que pueden ser liberadas.

#### **8.2.3.1. Carga bacteriana cotidiana** <<Avis, 1993, 371>>

La cantidad de bacterias encontradas en la piel de un individuo esta directamente relacionada con sus hábitos de higiene diaria, tanto consigo mismo como con su entorno (casa, auto, ropa, área de trabajo, etc.) además del cuidado que este tenga en mantenerse limpio a lo largo del día. Es importante mencionar que la distribución de las bacterias no es la misma a lo largo de la piel, sino que varía y que las bacterias suelen encontrarse en grupos que pueden oscilar entre los cientos y las decenas de miles.

#### **8.2.3.2. Microorganismos encontrables** <<Avis, 1993, 371>>

Los microorganismos encontrables en el humano pueden dividirse en dos clases principales; bacterias y fungi<sup>20</sup> (hongos y levaduras principalmente). A su

---

<sup>20</sup> Los fungi son microorganismos bastante distinto de las bacterias en tamaño, estructura celular y composición química. Su carácter eucariótico, dada su estructura nuclear y modo de recombinación génica, los han colocado en un reino entre los distintos microorganismos. existen alrededor de 200 especies



vez, las bacterias pueden dividirse en Gram positivas, que suelen ser bacilos y que pocas veces pueden tener a un humano sano como foco de propagación y las Gram negativas que son mayormente cocos y de los cuales el humano puede ser foco de propagación. Los virus también pueden encontrarse, pero requieren por fuerza de bacterias u otros microorganismos para poder mantenerse activos.

Los microorganismos varían también según la parte del cuerpo en la cual pueden ser hallados y de la cual habrán de ser liberados, principalmente piel<sup>21</sup> y boca (flora de la cavidad bucal, tracto respiratorio y tracto digestivo)<sup>22</sup>.

#### 8.2.3.3. Áreas de la piel mayormente emisoras de microorganismos <<Avis, 1993, 371,372>>

Los distintos tipos de microorganismos existentes en el organismo varían tanto en su cantidad como en el tipo y grupo al cual pertenecen dependiendo de la parte del cuerpo. En lo relativo a la piel se encuentran bacterias como *Stafilococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, mientras que en oído y nariz pueden encontrarse además de las dos anteriores, diplococos y *Hemophilus*. En algunas regiones específicas pueden encontrarse algunos otros microorganismos como la *E. Coli* que puede hallarse cerca del área del recto o el *Pityrosporum ovale* (hongo responsable de la caspa) en la región de la cabeza. Si bien es comprensible que la concentración de microorganismos pueda ser un factor relacionado con el aumento en el riesgo de contaminación, esto es relativo, pues mientras que la concentración de bacterias puede ser mayor en genitales y en pies, en la realidad, la mayor liberación de microorganismos suelen hacerla el rostro, brazos y piernas.

---

consideradas patógenas, de las cuales 20 son capaces de generar infecciones sistémicas y 12, infecciones cutáneas severas Rippon, J. W. (1988). "Medical Mycology". 3rd edition. USA. W. B. Sanders Company..

<sup>21</sup> Piel. Los microorganismos encontrables en la piel son principalmente micrococos, corinebacteria, estreptococos, bacilos formadores de esporas, levaduras y bacterias del grupo de las *Propionibacterium acnes*.

<sup>22</sup> Boca y tractos. Estafilococos, Estreptococos, bacilo de la tuberculosis, bacilos Gram negativo, esporas de *clostridia*, *Candida albicans*, virus y levaduras.

Esto obedece en el caso del rostro, a que este suele estar parcialmente descubierto en muchos casos, mientras que para brazos y piernas el aumento en la liberación está relacionado con la cantidad de movimiento en extremidades en comparación con el resto del cuerpo y en la velocidad con la que tales movimientos se realizan.

En la cavidad bucal se pueden hallar *Streptococcus salivarius*, *Candida albicans* y lactobacilos, siendo el conteo de microorganismos de hasta 100 millones por cada mililitro de saliva, por lo que el riesgo de contaminación se incrementa con toser o estornudar e incluso al hablar y respirar profusamente. El tracto digestivo por su parte puede contener bacterias anaeróbicas, bastones no esporulantes y lactobacilos gram positivos, además de algunas bacterias aeróbicas como coliformes<sup>23</sup>, *Proteus*, enterococos y estafilococos. Finalmente, existe la posibilidad de que algunos individuos puedan ser portadores de bacterias patógenas sin padecer la enfermedad, como ocurre con *S. tifs* o el bacilo de la tuberculosis por lo que deben tomarse precauciones para detectar tales casos.

#### **8.2.3.4. Diferencias hombre-mujer** <<Avis, 1993, 373>>

Los estudios referentes a la diferencia entre hombre y mujer con respecto a la presencia de ciertos microorganismos en sus cuerpos, la cantidad en la que están presentes y la velocidad con la que son liberados varía considerablemente entre hombres y mujeres. En términos generales puede establecerse que los hombres liberan entre 2.5 y 5 veces más microorganismos que las mujeres. Del mismo modo, bacterias como el *S. aureus* pueden encontrarse en un porcentaje mayor en varones con respecto a las mujeres.

---

<sup>23</sup> Se les llama de este modo a todas las bacterias bacilo aeróbicas y anaeróbicas facultativas gram negativo no formadoras de esporas, capaces de fermentar la lactosa con formación de gas en 48 horas o menos, bajo una incubación a 35°C. Otra definición incluye a todos los microorganismos que producen colonias con una apariencia de color verde-dorado metálico en un cultivo de agar de azul eosin-metileno después de 24 horas de incubación a una temperatura entre 35°C y 37°C Banwart, G. J. (1989). "Basic Food Microbiology". 2nd edition. AVI Books..

### **8.2.3.5. Portadores** <<Avis, 1993, 374>>

Un portador es un individuo capaz de llevar en sí mismo a un microorganismo determinado sin que éste pueda ser infectado por el microorganismo en sí. A grandes rasgos, los portadores pueden dividirse en dos tipos:

1. Temporales. El microorganismo es portado por un breve periodo de tiempo.
2. Permanentes. El microorganismo es portado por un extenso periodo de tiempo o incluso de por vida.

Si bien un individuo puede ser portador de un microorganismo, esto no siempre significa que el microorganismo sea liberado y esparcido. Un individuo que libera los microorganismos que porta en sí, se denomina “diseminador”.

### **8.2.4. Aspectos requeridos para el control de contaminación**

#### **8.2.4.1. Indumentaria** <<[www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.pdf), 2004, 14; Avis, 1993, 378-380>>

La indumentaria especializada representa un componente obligatorio e indispensable en el control de liberación de partículas y de contaminación en el área aséptica. Tal indumentaria debe estar diseñada de modo que proporcione una barrera efectiva entre el cuerpo y los materiales y ambiente estériles con el fin de prevenir la contaminación. Esta indumentaria debe estar fabricada con materiales que desprendan fibras y deben cubrir tanto la piel como el cabello (Figura 8-3). Las áreas del cuerpo que deben ser cubiertas han de incluir la cabeza y rostro por medio de mascarillas, capuchas, cubre barbas, gafas

protectoras y las manos también deben ser cubiertas por guantes elásticos y herméticos.



Figura 8-3. Indumentaria empleada en área aséptica y en área estéril. (www.sirus-microtech.com)

Existen varios materiales con los que es elaborada la indumentaria, cada uno de los cuales ofrece distintos niveles de efectividad, así como ventajas y desventajas operativas:

- a) Ventile 34: Es una tela gruesa de tejido cerrado producida en el Reino Unido.
  
- b) Celon: Una tela de nylon antiestático producida en el Reino Unido.

- c) Poliéster cerámico MK1: Una variedad de poliéster originalmente utilizada en overoles para evitar el paso del polvo de cerámica a la ropa de los trabajadores de la industria de la alfarería.
- d) Nomex: Una tela hecha a base de espiga de poliéster tejida producida por la empresa del mismo nombre.
- e) Poliéster de espiga: Un poliéster de tejido cerrado.
- f) Gortex: Una fibra laminada hecha a partir de un polímero plástico (pilitetrafluoroetileno o PTFE). Se emplea generalmente como una capa intermedia entre otras telas.
- g) Tyvek: Una tela hecha a partir de una fibra plástica de olefinas.
- h) Selguard T85392: Una tela de poliéster antiestático.

En términos generales, la elección de una u otra tela suele basarse en criterios no únicamente relacionados con su capacidad para impedir el paso de contaminantes provenientes del cuerpo, sino también de la comodidad que la indumentaria sea satisfactoria, que no desprendan partículas o pelusas, que sean fácilmente lavables y esterilizables y que tales procesos no deterioren a la indumentaria misma. También deben ofrecer una relación costo beneficio ventajosa para el laboratorio.

**8.2.4.2. Inspección de superficies** <<[www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.pdf), 2004, 34; Groves, 1991, 178,179>>

Es necesario tomar muestreos de las distintas superficies que puedan encontrarse en las áreas asépticas a fin de comprobar la no existencia de microorganismos o de detectarla oportunamente, Tales superficies incluyen pisos, paredes, equipos y todo mobiliario que pueda encontrarse en su interior. Para estos fines suelen emplearse cajas de petri o tubos de ensaye con medios generales de cultivo. Así mismo, se recomienda el uso de hisopos estériles para la toma de muestras.

**8.2.4.3. Análisis de aire** <<[www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.pdf), 2004, 34,35; Groves, 1991, 169-177>>

A este respecto puede dividirse el análisis del aire según dos tipos de monitoreo:

- a) Activo: Este tipo de monitoreo es similar a la acción de atrapar insectos con una red de mano. Para esto, se emplean equipos como centrífugas, muestreos de agar y/o de membrana y otros cuya finalidad es capturar el aire circulante. Un factor importante a considerar al usar esta técnica es no producir con este muestreo turbulencias en el aire que rompan el flujo laminar, así como el que su colocación sea óptima para no afectar el funcionamiento normal del área, a la vez pueda realizar muestreos realmente representativos.
- b) Pasivo: Este método es mucho más simple, consistente únicamente en la colocación de cajas de petri abiertas a todo lo largo del área aséptica en sitios estratégicos. Con esto se espera que de existir microorganismos suspendidos en el aire, estos eventualmente habrán

de posarse sobre los medios y encontraran las condiciones adecuadas para crecer. En este caso es importante un monitoreo constante, pues un crecimiento positivo de microorganismos representa un riesgo de resuspendibilización de estos dentro del área aséptica en mayor medida. Por otra parte, los medios de cultivo tienden a secarse al estar expuestos y con ello, a perder su efectividad.



Figura 8-4. Sistema de monitoreo y conteo de partículas suspendidas Climej®. CI-550FIX. (www.climej.com)

#### 8.2.4.4. Pruebas Microbiológicas <<www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.pdf, 2004, 35,36>>

Los microorganismos que son recuperados deben ser caracterizados e identificados a fin de dilucidar el origen del mismo y las acciones para erradicarlo. Las pruebas deben abarcar no solo a las áreas asépticas y al aire circulante en ellas, sino al personal mismo para cerciorarse de que no son portadores de microorganismos en niveles que rebasen la media o de aquellos que son especialmente problemáticos (*S. aureus*, por ejemplo).

Las pruebas que se realizan para la caracterización son tanto genotípicas como fenotípicas o bioquímicas, de las cuales, las primeras suelen ser las más efectivas (Figura 8-5).

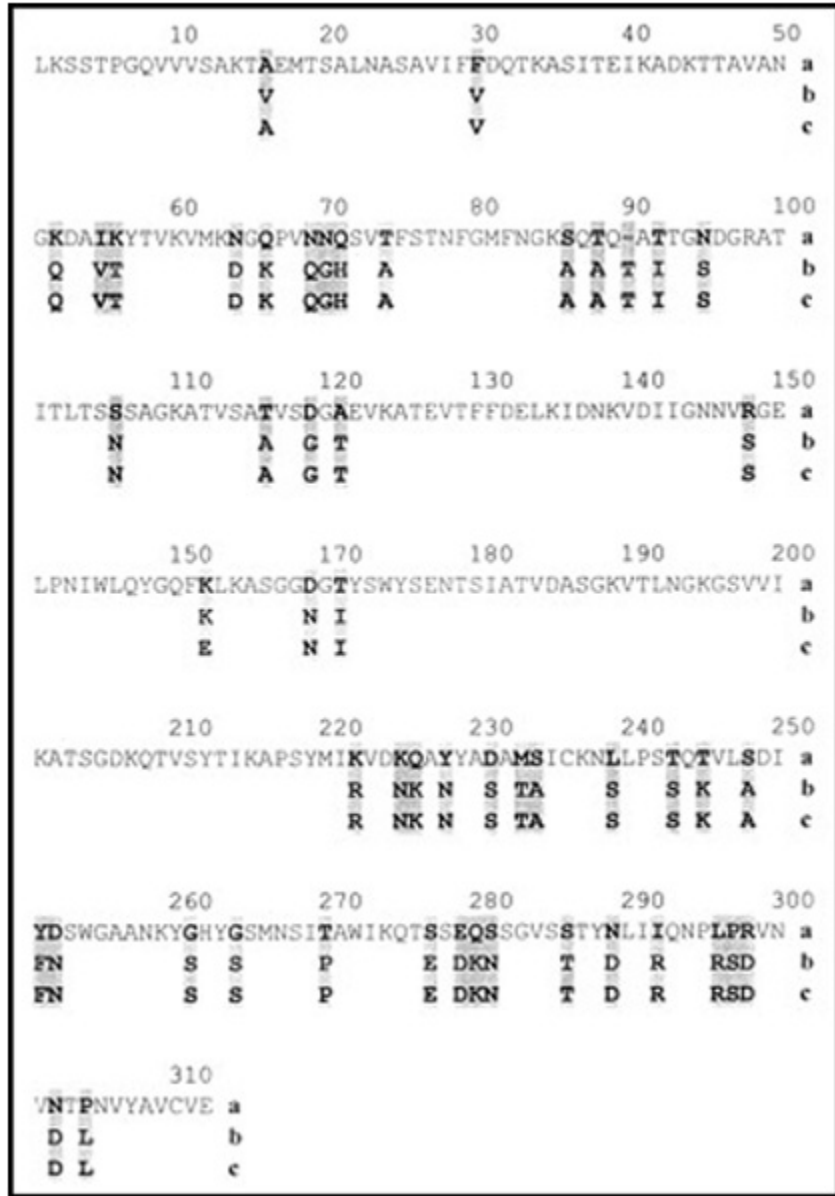


Figura 8-5. Imagen de la identificación genotípica de una secuencia de aminoácidos para la proteína intimina, distintiva de *E. coli*. (<http://aem.asm.org>)



Los medios de cultivo empleados deben ser generales de modo que permitan el crecimiento de bacterias, hongos y levaduras. Los tiempos de incubación pueden variar, siendo de 48 a 72 horas a una temperatura entre 30 y 35°C para las bacterias aeróbicas y de 5 a 7 días a una temperatura entre 20 y 25°C.

**8.2.4.5. Aplicación de tecnologías de barrera en áreas estériles** <<Avis, 1993, 389-391; Groves, 1987, 223-231>>

Ya se han abordado las razones por las cuales es importante evitar los riesgos potenciales de contaminación que el personal representa en el área aséptica y la importancia de emplear indumentaria adecuada que conforme una barrera entre las partículas que un individuo pueda liberar. No obstante, hay ocasiones en las que la contaminación puede producirse en un sentido inverso. En los casos en los que el producto estéril que es elaborado es un aerosol o un polvo, pueden existir partículas dispersas en el aire del área aséptica, las cuales pueden permanecer suspendidas por varios días y que en muchos casos pueden generar reacciones alérgicas en el personal. Para evitar esto, se han ideado sistemas cien por ciento herméticos que constituyan una barrera efectiva contra tales partículas y que protejan al personal. A estos se les llama sistemas de barrera y pueden clasificarse en tres tipos distintos.

- a) Sistema de manga: Este sistema consiste en una cámara sellada, en la cual una de las paredes está hecha de cristal. Dicho cristal cuenta con dos orificios circulares de los cuales se extienden mangas que a su vez tienen conectados guantes en el extremo final. Tanto los guantes como las mangas son herméticos, están fabricados con un material llamado Divetex®<sup>24</sup> y están dispuestos de modo que el operador solo deba introducir sus brazos en ellos para poder manipular el equipo y

---

<sup>24</sup> Divetex® es un polímero plástico elaborado a partir de la mezcla de dos poliolefinas: poliuretano y cloruro de polivinilo. (www.kroschke.com)

materiales contenidos en el interior de la cámara (Figura 8-6). El rango de alcance del operador oscila entre los 75 cm y 1.5 m.



Figura 8-6. Imagen de la identificación genotípica de una secuencia de aminoácidos para la proteína intimina, distintiva de *E. coli*. ([www.mic4.com](http://www.mic4.com), [www.rencogloves.com](http://www.rencogloves.com))

- b) Medio traje: Similar al sistema de manga, esta cámara difiere en cuanto a que tiene un orificio en la parte inferior de la cámara, del cual se extiende un medio traje que abarca la forma de la cabeza y los guantes. Al igual que el sistema de manga, es hermético y fabricado con

Divetex®. El medio traje cuenta con medios de ventilación de modo que el operador pueda respirar y mantenerse fresco. Este sistema permite un alcance de hasta 1.5 m.

- c) Traje completo: El sistema de traje completo consiste en dos medios trajes, uno correspondiendo a la parte arriba de la cintura y la otra a la parte debajo de la misma. Las dos partes son colocadas en dos pasos sin romper la hermeticidad de la cámara. Una vez colocadas, el operador es capaz de movilizarse dentro de la cámara, la cual suele ser mucho más grande que en los dos casos anteriores.

En todos estos sistemas se emplea un mecanismo de compuertas para la entrada y salida de los productos procesados. Tal mecanismo es llamado Sistema Hermético de Transferencia de Doble Puerta o DPTE por sus siglas en inglés, el cual cuenta con un sistema de triple sello que asegura el la hermeticidad de la cámara.

El sistema de barrera proporciona varias ventajas adicionales a las de proteger al personal pues constituye una protección adicional para el producto en proceso disminuyendo sustancialmente el riesgo de presencia de contaminantes. Esto es especialmente importante en la elaboración de aerosoles, polvos secos y liofilizados puesto que estas presentaciones no se encuentran en solución y por tanto, los muestreos de control de calidad no pueden asegurar que los contenidos de todos y cada uno de las unidades terminadas que conforman un lote se encuentren libres de contaminantes. Otra ventaja es que la esterilidad de la cámara se encuentra asegurada de manera que no requiere de limpiezas y tratamientos constantes, sino que solo debe de ser esterilizada cuando:

- Un sello estéril ha sido roto
- Previamente al inicio de un nuevo proceso
- Después de dar positivo en una prueba de contaminación

- Cuando se requiere de una validación.

### 8.3. Selección del personal <<<http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpregs.htm>, 1978 and 1996; Avis, 1993, 12>>

Como se ha mencionado, el personal designado al área de fabricación de estériles debe de cumplir con un elevado nivel de calidad en su desempeño. Para esto se requiere que desde la selección se busquen ciertas características que delineen un perfil adecuado para cubrir estos puestos. Los candidatos deben de cumplir con ciertas características físicas, habilidades y con un perfil de conducta determinado.

#### 8.3.1. Características buscadas

- a) Limpieza y pulcritud: Los candidatos deben mostrar buenos hábitos de higiene y de pulcritud en su vida cotidiana.
- b) Buen estado de salud: Los candidatos deben estar libres de enfermedades que puedan considerarse potenciales fuentes de contaminación en el área aséptica. Las infecciones en piel, vías respiratorias, tracto digestivo y cavidad bucal deben ser tratadas y condiciones no infecciosas tales como piel reseca, eczema y otras que aceleren la liberación de partículas deben de evaluarse a fin de establecer si pueden ser tratadas y aminoradas en medida suficiente que no representen un riesgo de contaminación elevado. Otras condiciones no infecciosas pero que pueden alterar la cantidad de partículas que un individuo puede liberar son el enfisema pulmonar y el asma.

- c) Habilidades y educación: Las personas que aspiran a un puesto en el área aséptica deben de cumplir con requerimientos mínimos de educación formal (bachillerato terminado, título universitario, etc.), los cuales varían según la actividad a ser realizada y la empresa contratante. Adicionalmente, pueden requerirse pruebas encaminadas a evaluar la destreza manual, el coeficiente intelectual y habilidades psicométricas. Por último, los candidatos deben de estar concientes de la importancia del área donde habrán de trabajar y de las implicaciones de sus acciones.
- d) Perfil psicológico: El personal debe de contar con una actitud y patrones de comportamiento acordes a la actividad y sitio de trabajo. En términos generales se busca que posean:
- Una elevada motivación
  - Orgullo por su trabajo
  - Actitud positiva hacia el trabajo y a actividades repetitivas
  - Buena disposición a trabajar con los inconvenientes del área aséptica.
  - Interés en la limpieza
  - Conciencia de la importancia de la actividad
  - Compromiso con la calidad
  - Orden en el trabajo
  - Confiabilidad
  - Una mente alerta
  - Sentido de la responsabilidad
  - Cuidado en el trabajo
  - Atención hacia los detalles
  - Puntualidad
  - Saber escuchar

- Sentido del deber

#### 8.4. Prácticas y procedimientos del personal

Toda práctica dentro del área aséptica debe ser realizada conforme a normas y procedimientos bien definidos que aseguren una manufactura del producto estéril, libre de contaminantes y dentro de parámetros de calidad establecidos. Puesto que en el área aséptica hasta el más pequeño movimiento implica la liberación de partículas y que todo elemento introducido, incluyendo al personal puede ser un contaminador potencial del área, deben seguirse los procedimientos ya establecidos con respecto a la vestimenta, procedimientos generales y de seguridad validados.

##### 8.4.1. Colocación de indumentaria <<<http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpregs.htm>, 1978 and 1996; Avis, 1993, 13,14>>

Los procedimientos y normas de indumentaria varían de compañía a compañía. Sin embargo, todos suelen basarse en los lineamientos oficiales. Algunos ejemplos de los cuidados con respecto a la indumentaria pueden ser:

- Todo el personal que ingrese en el área aséptica debe estar familiarizado con el procedimiento para vestir la indumentaria así como con los procedimientos de entrada y salida.
- Manos y uñas deben estar correctamente lavados y desinfectados antes de entrar en el área aséptica.
- Las manos deben ser secadas con aire caliente filtrado y no con telas o papel.
- Debe proveerse de lociones y humectantes que disminuyan el escamado de la piel y la liberación de partículas.

- Los anteojos deben ser lavados y secados con un paño libre de pelusa antes de entrar al área aséptica.
- Los zapatos deben estar cubiertos con zapatones o deben ser reemplazados por calzado autorizado para su uso exclusivo en el área aséptica.
- Debe vestirse únicamente la indumentaria especificada para el área aséptica.
- Las partes de la indumentaria deben estar selladas entre sí a fin de aminorar la cantidad de piel que pueda ser liberada.
- Si la indumentaria es dañada, debe ser reemplazada inmediatamente.
- La indumentaria debe ser lavada y esterilizada después de su uso.
- El área del cabello debe estar completamente cubierta.
- Queda prohibido el uso de cosmético en el área aséptica
- Debe evitarse la introducción de efectos personales al área aséptica



Figura 8-7. Imagen del proceso de colocación de la indumentaria. (www.palbamclass.com)

#### 8.4.2. Procedimientos generales en el área estéril

<<www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.pdf, 2004; Avis, 1993, 387,388>>

El personal debe entender los procesos involucrados con su puesto y con el área aséptica. Tales procesos pueden incluir:

- Solo el personal autorizado puede entrar y salir del área aséptica
- Los movimientos dentro del área aséptica deben ser lentos
- Las salidas del personal del área aséptica están limitadas al descanso y fin de turno.
- Deben evitarse el rascado o tocado de manos, cara y otras partes del cuerpo.
- Debe evitarse cualquier plática innecesaria dentro del área aséptica
- Solo deben utilizarse indumentarias limpias.
- Esta prohibido comer, beber y fumar dentro del área aséptica.
- No está permitido el uso de lápices y borradores. Solo se permiten plumas y marcadores para su uso exclusivo en el área aséptica.
- Solo puede emplearse el papel designado por la gerencia para su uso en el área aséptica y deberá emplearse según el procedimiento.
- No debe de ingresarse al área aséptica si se padece de enfermedades respiratorias o del tracto digestivo.
- Toda comunicación con el exterior debe realizarse por medio del intercomunicador.
- Esta prohibido el tránsito de papel o elementos de escritura hacia dentro o fuera del área aséptica.
- Las compuertas herméticas deben ser empleadas de modo que se evite la entrada de aire no filtrado.
- Los envases no deben ser expuestos innecesariamente en el área aséptica.



- El personal debe evitar en lo posible el contacto directo con los envases, especialmente con la boca o el interior de los mismos.
- No deben ser recogidos los elementos que hayan hecho contacto con el suelo.
- Todo cambio de condiciones ambientales dentro del área aséptica debe ser reportado
- Ante cualquier duda del personal, debe acudir con el supervisor.

#### **8.4.3. Procedimientos de seguridad** <<Avis, 1993, 388,389>>

- El personal debe ser entrenado sobre que hacer en caso de apagones.
- Deben darse indicaciones sobre como tratar al producto en proceso y evacuar las instalaciones en caso de emergencia. Esto incluye el uso de extintores y otros equipos.
- Deben realizarse simulacros con regularidad.
- Debe darse instrucción sobre primeros auxilios.

#### **8.4.4. Programas de entrenamiento** <<Avis, 1993, 391>>

El entrenamiento adecuado del personal de operación en áreas asépticas es uno de los factores más importantes para la elaboración de parenterales y en general, para todo tipo de medicamentos estériles. Tal es la importancia del entrenamiento, que se hace mención del mismo tanto en las regulaciones para las buenas prácticas de manufactura o GMP's (por sus siglas en inglés) y en la USP. En ambos textos se hace hincapié en la importancia de poseer conocimiento y experiencia por parte del personal. Todo entrenamiento debe estar basado en el establecimiento de un programa que pueda no únicamente transmitir el conocimiento y la práctica necesaria a cada uno de los individuos que componen

al personal, sino desarrollar la conciencia de los mismos sobre la importancia de las actividades que habrán de ser desarrolladas.

#### **8.4.4.1. Desarrollo del programa de entrenamiento**

<<<http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpregs.htm>, 1978 and 1996; Avis, 1993, 391-393; Willig, 1997, 31>>

Independientemente del contenido, todos los programas de entrenamiento deben de tener tres objetivos en común:

1. El material de entrenamiento debe relacionar a las GMP's con la actividad misma y en como ésta forma parte del proceso en su conjunto.
2. El programa debe ser individualizado para incrementar su efectividad
3. Las regulaciones deben ser constantemente revisadas de modo que los procesos operativos y por tanto el entrenamiento, cumplan con ellas.

Existen varios métodos y herramientas de enseñanza que pueden ser empleados para el desarrollo de un programa de entrenamiento. A principios de la década de 1950 comenzó a popularizarse el uso de películas educativas para capacitar al personal en la industria farmacéutica. Desde entonces se han empleado muchos otros medios que combinados pueden proporcionar una buena capacitación al personal:

- Manuales y libros de texto
- Videocintas
- Películas
- Diapositivas y acetatos
- DVD's y CD's interactivos
- Simuladores computarizados

Es importante tener en consideración que todo este material didáctico tiene un costo de elaboración y que en ocasiones, las regulaciones y los constantes desarrollos en tecnología pueden requerir de que el personal sea constantemente actualizado con respecto a modificaciones en los procesos, así que deberá escogerse el tipo de material que sea más conveniente para los programas de entrenamiento según sean las circunstancias. Con respecto al método a emplear, existen varias opciones:

- Entrenamiento formal en salón de clases
- Entrenamiento en el trabajo
- Manuales de entrenamiento
- Programas Audiovisuales
- Entrenamiento por consultores externos
- Presentaciones y seminarios ofrecidos por proveedores
- Grupos de discusión
- Programas de circuito cerrado de TV
- Técnica de “entrenar al entrenador”

Una vez que el método, materiales y mecánica de capacitación han sido definidas es importante establecer quienes habrán de ser las personas encargadas de proporcionar dicho entrenamiento al personal. En este sentido existen dos posibilidades: 1) que el entrenamiento sea proporcionado por el supervisor mismo y 2) que sea proporcionado por un entrenador especializado. Cada una de estas opciones ofrece ventajas y desventajas propias:

1. Entrenamiento proporcionado por el supervisor
  - Se aprovecha la relación entre el supervisor y el personal
  - El personal identifica y relaciona al concepto de GMP's con el supervisor y con su importancia en la realización de las operaciones.

- El personal reconoce la responsabilidad del supervisor de entrenarlos
2. Entrenamiento proporcionado por un especialista
- Una instrucción uniforme para todo el personal
  - Un conocimiento más extensivo por parte del especialista acerca de las GMP's
  - Mayores habilidades pedagógicas
  - La posibilidad de retroalimentación y de mejora del entrenamiento en cursos posteriores.

Por último, debe de entenderse el hecho de que cualquiera que sea el entrenamiento a seguir, este debe de contar con la aprobación de la directiva para poder ser aplicado. Para esto, el programa debe demostrar que sirve a los intereses de la compañía al mostrar que puede mejorar la productividad del personal, reducir tiempos y costos, mejorar la actitud del equipo, etc.

Existe una variedad de entrenamiento que conjuga distintas etapas. En general, conjuga el entrenamiento en las aulas con el entrenamiento en el área de trabajo y se denomina programa de entrenamiento de tres pasos, de los cuales dos de ellos son realizados fuera del área aséptica y un tercero se realiza durante la elaboración misma de los productos.

#### **8.4.4.1.1. Primer paso: La teoría** <<Avis, 1993, 394-399>>

La parte teórica debe estar enfocada a dos objetivos principales, proporcionar las bases y fundamentos de las actividades que habrán de realizarse en el área aséptica y a crear conciencia en el personal de la importancia de evitar cualquier riesgo de contaminación.

La instrucción teórica puede variar de entrenador a entrenador en cuanto a los temas que puedan ser considerados más importantes para ser incluidos en el entrenamiento, sin embargo, existen puntos que todos deben de incluir.

- a) Contaminación: Puesto que es una de las preocupaciones principales en la elaboración de estériles, debe de darse información detallada acerca la importancia de la contaminación en las actividades realizadas en el área aséptica, dejando en claro qué debe entenderse por contaminación, de donde surge, que pasos son especialmente críticos y pueden generar contaminación y los procedimientos que deben seguirse para evitarla. Debe darse una relación de los distintos contaminantes que pueden afectar el área aséptica, clasificándolos según su tipo y origen y proporcionársele al personal una breve descripción de tales contaminantes a fin de que pueda crearse una visión general de los mismos.

Puesto que los contaminantes suelen ser invisibles a simple vista, es necesario crear conciencia en el personal de que estos pueden estar presentes aún si no lo parece y de que por tanto, deben de seguirse todos los procedimientos establecidos incluso si parecen no necesarios. Una forma de crear conciencia en el personal acerca de la presencia de contaminantes en ellos mismos es realizando cultivos en agar utilizando una impresión con la yema de un dedo, soplando sobre el agar o dejando caer un pelo sobre el mismo y mostrando tales cultivos después de haber sido incubados. Debe tenerse cuidado especial en asegurarse que el personal quede convencido del riesgo que los contaminantes representan y que ninguna precaución es demasiada para disminuir o evitar su presencia.

- b) Microbiología: Dependiendo del nivel de educación de los individuos y de la actividad a la cual hayan de ser designados, se requiere de instruir

al personal acerca de los aspectos relacionados con los distintos microorganismos que pueden ser encontrados en el área aséptica, su origen, métodos de detección y eliminación. Es importante también dar información acerca de las clasificaciones de microorganismos (bacterias, fungi, protozoarios, etc.) y de las condiciones en las que estos pueden vivir y transmitirse, su virulencia y la resistencia que pueden presentar a distintos desinfectantes o esterilizantes. En especial, puede ser importante hacer hincapié en los microorganismos cuya presencia está prohibida en estériles como es *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Enterobacter* y *Escherichia*.

- c) Higiene: Aunque los hábitos de higiene suelen ser adquiridos a los largo de varios años y es difícil cambiar a los individuos a este respecto (de ahí la importancia de una correcta selección), el personal que ha sido elegido para trabajar en estériles debe de recibir información general acerca de la importancia del aseo personal en la vida diaria y del cuidado que debe darse a la piel para evitar una descamación excesiva. Así mismo, deben ser instruidos en los procedimientos de limpieza y aseo personal requeridos antes del ingreso en el área aséptica y de colocarse la indumentaria. De esto último debe resaltarse su importancia en control de partículas y contaminantes en el área aséptica.
  
- d) Disposición de las instalaciones: Es importante que el personal entienda los razonamientos que llevaron al diseño de las instalaciones del modo en el que están dispuestas a fin de que pueda comprender mejor la importancia de cada paso en el proceso de producción. Esto es sobre todo importante en lo referente al procedimiento de acceso y salida del área aséptica.
  
- e) Reglamentos y su importancia: En ningún otro proceso farmacéutico el apego a las normas y reglamentos es tan importante como en los

procesos de producción de estériles y tal hecho debe dejarse en claro al personal. Debe hacerse hincapié en que el seguimiento de las regulaciones vigentes con respecto a las GMP's y de los manuales de operación diseñados por la empresa es vital para preservar la esterilidad del producto y la seguridad de su uso en los pacientes.

Finalmente es importante señalar que la instrucción debe ser dada de modo que el personal se involucre y mantenga interesado durante las sesiones de modo que cobre la mayor conciencia posible acerca de su papel en la producción.

#### **8.4.4.1.2. Segundo paso: La práctica** <<Avis, 1993, 399>>

El entrenamiento práctico debe estar enfocado a la descripción y realización de las actividades que serán realizadas por el personal, tal y como habrán de ser realizadas en el área aséptica. Puesto que las actividades varían según el puesto, tales prácticas deben ser individualizadas y cada uno de los operadores en entrenamiento debe de aprender a realizar cada una de sus actividades particulares en total apego a las especificaciones establecidas. Con el fin de facilitar la instrucción se hace uso de manuales que describen paso a paso cada una de las actividades. Se emplean así mismo, ilustraciones y películas o videos que muestren tales actividades. En esta etapa debe de remarcar nuevamente la importancia de apegarse a los procedimientos y debe de evaluarse satisfactoriamente el aprendizaje del operador antes de ser transferido al área aséptica.

#### **8.4.4.1.3. Tercer Paso: Capacitación durante el trabajo** <<Avis, 1993, 399,400>>

Una vez terminado el programa de entrenamiento fuera del área aséptica, el nuevo operador es transferido a su nuevo puesto en el área de producción. Si bien

debe haber sido evaluado satisfactoriamente, el proceso de entrenamiento aún no ha terminado. Es de esperarse que un nuevo operador requiere de tiempo para adaptarse a su posición, a asimilar su lugar e importancia en el proceso de producción e incluso a vestir la indumentaria durante el tiempo que dure su turno, por lo que es normal que en un principio cometa errores ocasionales o que no trabaje al ritmo establecido. Es por esto que debe tenerse una atención especial sobre los nuevos elementos por parte del supervisor a fin de poder corregir cualquier error de operación antes de que tenga consecuencias.

#### **8.4.4.1.4. Documentación** <<Avis, 1993, 400>>

Toda capacitación debe ser acompañada por documentación que la avale y asiente los datos referentes al tiempo en el cual fue impartida, el nombre del instructor y el tipo de entrenamiento del que se trató, incluyendo tal vez una breve descripción del mismo o de los puntos que fueron inculcados. El documento debe estar firmado por el empleado y si así se requiere, por el instructor mismo.

#### **8.4.4.1.5. Evaluación** <<Avis, 1993, 400>>

Los programas de entrenamiento deben ser constantemente evaluados a fin de poder medir su efectividad, su influencia en el desempeño del personal que lo recibe y de poder realizar cambios que aumenten su eficiencia y se reflejen en mejoras en la producción.

Al momento de evaluar el programa de entrenamiento deben plantearse interrogantes como:

- ¿Puede ser resuelto el problema con la aplicación de un programa de entrenamiento?



- ¿Qué método de entrenamiento debe ser empleado para el tema a enseñar y el personal al que está dirigido?
- ¿Fueron aprendidos los temas impartidos? ¿La impartición del curso tuvo como resultado un cambio inmediato en el desempeño del personal?
- ¿Qué otros cambios deben realizarse para mejorar aún más el programa de entrenamiento?
- ¿Existen individuos para los cuales el tipo de entrenamiento es más efectivo que para otros?
- ¿Cuáles son las implicaciones a largo plazo de los cambios inducidos en el personal por el programa de entrenamiento?

Estas preguntas a su vez requieren que se evalúen dos aspectos del programa:

- ¿Hasta que punto lo aprendido en clase fue resultado del entrenamiento mismo?
- ¿En qué grado el aprendizaje se verá reflejado en un cambio positivo en el desempeño?

Un programa de entrenamiento debe además ser validado, de modo que pueda verificarse hasta que punto su aplicación tiene un efecto real en el desempeño del personal y por tanto en una mejora de la productividad. Esto suele ser difícil de determinar puesto que pueden existir una serie de factores independientes al entrenamiento que influyan de modo positivo o negativo en el personal y que alteren la medición de la eficacia del programa de entrenamiento. Entre estos factores pueden mencionarse:

- Problemas personales durante el entrenamiento
- Problemas de salud

- Conocimiento previo por parte de algunos operadores de algunos de los puntos impartidos
- Moral baja en el grupo

Adicionalmente, los empleados que forman parte del personal se encuentran en momentos distintos de su carrera en cuanto a experiencia y edad, por lo que se puede esperar que no todos reaccionen del mismo modo al curso y que en muchos casos, las mejoras en el desempeño se deban simplemente a un aumento en la destreza individual, producto de la experiencia adquirida.

Es por esto que se han desarrollado métodos que evalúen la eficacia de un programa de entrenamiento:

1. El método “antes y después”
2. El de grupo control
3. El método inverso o “antes-después-antes”
4. El diseño de línea base múltiple

#### **8.4.4.2. Ventajas del entrenamiento** <<Avis, 1993, 403>>

El entrenamiento como es de suponer, cuando es correctamente diseñado y realizado representa varias ventajas a la empresa y personal:

1. Mejora la calidad del producto
2. Incrementa la productividad
3. Aumenta la eficiencia en general
4. Mejora las habilidades y aumenta los conocimientos del personal
5. Disminuye el índice de lotes rechazados y reprocesados
6. Reduce los costos de producción
7. Disminuye las interrupciones en la producción

8. Disminuye la merma
9. Aumenta el apego a los programas de producción
10. Mejora el funcionamiento de la organización

Por otro lado, la capacitación constante del personal proporciona una oportunidad única para interactuar con el personal y para escuchar sus inquietudes y observaciones acerca del proceso de producción. La información recogida es analizada a fin de determinar si puede derivar en la realización de mejoras en los procesos.

Es importante señalar que la capacitación del personal es un proceso que debe ser realizado continuamente a fin de lograr mejoras constantes en la productividad. Por el contrario, la interrupción en la capacitación da como resultado un rápido deterioro en la producción puesto que el personal comienza a obviar su trabajo, perdiendo la conciencia sobre la importancia de cada acción y de cada cuidado con respecto a los procedimientos. Es por tanto importante que se imparta una “recapitación” del personal, repasando los puntos básicos. Los supervisores también deben ser instruidos con respecto a las labores a las que están asignados y deben conocer ampliamente las regulaciones y procesos con los que están involucrados.

#### **8.5. Funciones administrativas en el área estéril** <<Avis, 1993, 404,405>>

El papel de la administración de la empresa en la producción de estériles es muy importante en la obtención de resultados satisfactorios. No solo son responsables de la coordinación de la logística, sino que, como ya se ha mencionado, cumplen una labor importante en la determinación de las estrategias de entrenamiento y capacitación de los empleados y en la búsqueda de mejoras en los procesos de producción. Además, la administración tiene responsabilidad

con respecto a la moral del personal y con respecto a la aplicación de normas que regulen su operación.

### **8.5.1. Motivación de los empleados** <<Avis, 1993, 405,406>>

Gran parte de los problemas en la producción son generados por el personal mismo. Las principales razones de tales problemas son la falta de entrenamiento o deficiencias en el mismo, una moral baja generalizada, falta de incentivos, un ambiente de trabajo hostil, entre otros. Es responsabilidad de la administración el estar pendiente de la aparición y presencia de tales fenómenos y de buscar formas de evitarlos o resolverlos.

La desidia por parte de un operador y el desinterés en las distintas tareas que realiza pueden ser resueltas con múltiples acciones y medidas:

- Mejoras en el entrenamiento
- Diversidad en las tareas que desempeña
- Flexibilidad para expresar individualidad
- Facilidades para el aprendizaje y el desarrollo intelectual
- Oportunidad para involucrarse con los procesos de rediseño de procesos y de filosofías de la empresa.

#### **8.5.1.1. Círculos de calidad** <<Avis, 1993, 405,406>>

Existen dinámicas dentro de las empresas llamadas “círculos de calidad”, los cuales están encaminados a mejorar el funcionamiento interno de la empresa. Algunas de las metas que se buscan con ésta dinámica son:

- Reducir los errores y mejorar la calidad

- Generar un espíritu de equipo
- Compenetrar al personal en el trabajo
- Aumentar la motivación de los empleados
- Crear una actitud de resolución de problemas
- Generar una actitud preventiva hacia los problemas
- Mejorar la comunicación al interior de la compañía
- Desarrollar una actitud armoniosa entre los empleados y la administración de la empresa
- Promover el desarrollo personal y el liderazgo
- Crear una mayor conciencia de la importancia de la seguridad

Un círculo de calidad se compone de un grupo de empleados (generalmente 7 u 8) que voluntariamente participa en la identificación, análisis y resolución de problemas en el área de trabajo donde laboran (Figura 8-8). La dinámica de los círculos de calidad se basa en los siguientes pasos:

1. Identificación del problema
2. Selección de un problema particular importante en el ambiente de trabajo
3. Análisis del problema (asistido por un equipo técnico cuando se requiera)
4. Formulación de soluciones al problema
5. Hacer una recomendación formal a la administración mediante un informe
6. Implementación de la solución por la empresa
7. Evaluación del nivel de éxito de las acciones emprendidas.

Una diferencia entre los círculos de calidad y los programas de control de calidad es que mientras que estos últimos son realizados y ejecutados desde la dirección, en los círculos de calidad las soluciones provienen del personal mismo y deben ser atendidas por la dirección. Si una solución propuesta es rechazada debe darse una explicación del porque, de lo contrario los miembros del círculo caerán en el desinterés por participar.

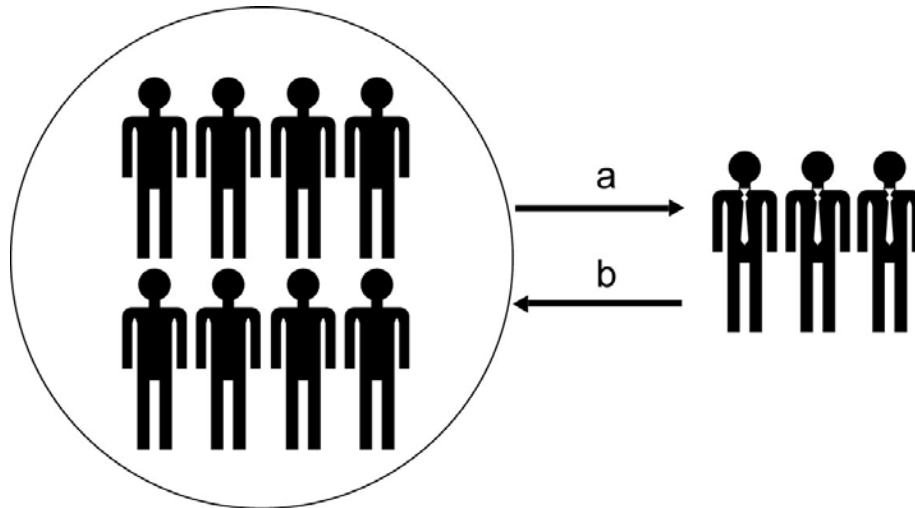


Figura 8-8. Esquema de los círculos de calidad. a) El primer paso lo realiza el personal que forma parte del círculo, creando las recomendaciones y b) la junta directiva es quien examina y determina la viabilidad de las mismas e informa al círculo.

#### 8.5.1.2. Desarrollo de una actitud positiva <<Avis, 1993, 408>>

Las áreas asépticas son susceptibles a muchos problemas de actitud que deben ser superados por los distintos grupos que se encuentran relacionados con su operación.

- a) Gerencia: La gerencia no debe perder de vista las implicaciones y necesidades de los procesos de producción de estériles. Los costos de construcción de las instalaciones e infraestructura de un área aséptica son elevados, mas debe entenderse la importancia de cada una de las partes que la componen a fin de no buscar escatimar gastos en este aspecto. El tiempo que toma al personal prepararse y preparar el equipo para la producción puede parecer excesivo, pero debe entenderse la importancia del mismo.
  
- b) Operadores: Los operadores no deben olvidar en ningún momento las normas y procedimientos y apegarse a los mismos estrictamente.

- c) Supervisores: Deben mantener la actitud necesaria y ser capaces de transmitirla a sus subordinados de modo que se mantenga la motivación, la conciencia de trabajo y se sostenga la concentración a lo largo de la jornada.

Cualquier actitud negativa se permea hacia los distintos grupos, creando una atmósfera negativa y potencialmente peligrosa para la integridad del producto. Esto es especialmente importante en el caso de la dirección, cuyo liderazgo es vital para la buena operación de la empresa, por lo que se requiere de directivos y gerentes comprometidos con los procesos de producción y con una actitud abierta y positiva.

#### **8.5.2. Compromiso de apego a las normas y reglamentos**

La dirección de la empresa debe de observar una disposición constante al cumplimiento de las regulaciones vigentes, de los estándares de calidad establecidos y de las cuotas de producción requeridas. Para esto debe de procurar que los grupos relacionados con la producción se apeguen a las normas y reglamentos internos y oficiales. La administración ha de definir sus procedimientos para conseguir estas metas mediante la combinación de una actitud proactiva que busque mejoras constantes e interactúe con el área de producción, a la vez que se interese por proporcionar capacitación constante.

## Referencias

1. 21 Code of Federal Regulations, Part 210 and 211 (1978 and 1996). Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). January. **2005**. <http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpregs.htm>
2. Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice (2004). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). January. **2005**. [www.fda.gov/cder/guidance/5882f1.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/5882f1.pdf)
3. Avis, K. E., Lachman, L. y Lieberman, H. A. (1993). "Parenteral Drugs". II. 2nd. NY, USA.
4. Banwart, G. J. (1989). "Basic Food Microbiology". 2nd edition. AVI Books.
5. Carleton, F. J. y Agalloco, J. P. (1986). "Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes". New York, USA. Marcel Dekker Inc.
6. Groves, M. J. y Olson, W. P. (1987). "Aseptic Pharmaceutical Manufacturing". Illinois, USA. Interpharm.
7. Groves, M. J., Olson, W. P. y Anisfeld, M. H. (1991). "Sterile Pharmaceutical Manufacturing". Volume 1 Illinois, USA. Interpharm.
8. Rippon, J. W. (1988). "Medical Mycology". 3rd edition. USA. W. B. Sanders Company.
9. Willig, S. H. y Stoker, J. R. (1997). "Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals". 4th Edition. New York, USA. Marcel Dekker Inc.



Capítulo  
IX

# Producción de Parenterales Inyectables

## 9.1. Introducción

La producción de un medicamento parenteral inyectable representa una serie de retos técnicos, logísticos y económicos que deben ser superados a fin de cumplir con los esquemas de producción que un laboratorio farmacéutico tenga contemplados.

En los últimos treinta años se ha dado un cambio radical en la fabricación de parenterales con el surgimiento de las nuevas prácticas de manufactura en los Estados Unidos, los cuales son denominados CGMP-LVP (*Current Good Manufacturing Procedures – Large Volume Parenterals*), y que establecieron una serie de recomendaciones y normas relativas al proceso de elaboración de parenterales de gran volumen. Varios de los lineamientos también son aplicables a los parenterales de bajo volumen, aunque como podrá apreciarse mas adelante, las características de cada tipo de parenteral implican diferencias sustanciales en el proceso de fabricación.

No debe olvidarse por otra parte, que la producción de cualquier medicamento representa una actividad económica y como tal, las consideraciones acerca de los costos y tiempos de fabricación representan también una parte importante al momento de la planeación.

## 9.2. Generalidades

### 9.2.1. Dinámica de fluidos

Los procesos de fabricación de parenterales suelen requerir del uso tuberías, tanques, calderas y ductos que contienen y transportan una serie de fluidos líquidos y gaseosos necesarios en las distintas etapas de producción. De ahí que

se requiere de un conocimiento extenso acerca de los fluidos que estén siendo empleados.

Por otra parte, los parenterales inyectables se encuentran en forma líquida en algún momento de su fabricación (como ocurre con los polvos y liofilizados), son formas farmacéuticas líquidas (soluciones) o que requieren de un vehículo líquido (suspensiones y emulsiones) por lo que es importante entender sus propiedades particulares y la forma en las que éstas influyen el proceso de producción. La viscosidad, la velocidad de flujo, la densidad, entre otras, son propiedades que deben ser conocidas. Adicionalmente, el empleo de gases inertes, el aire comprimido y el vapor saturado, también requiere del amplio conocimiento y comprensión de sus propiedades.

Los fluidos pueden clasificarse en dos categorías <<Potter, 1997, 7>>:

- a) Líquidos: Las moléculas son relativamente libres de cambiar su posición con respecto a las demás pero están restringidas por fuerzas cohesivas de modo que mantienen un volumen relativamente constante.
- b) Gases: Las moléculas son prácticamente libres de fuerzas cohesivas y no poseen un volumen o forma definidos.

### **9.2.1.1. Propiedades de fluidos**

#### **9.2.1.1.1. Viscosidad** <<Avis, 1993, 95-98; Potter, 1997, 3-5; Streeter, 2000, 13-15>>

Esencialmente puede pensarse en la viscosidad como el grado de “pegajosidad” interna de un fluido, es decir, es una propiedad expresada por la capacidad cohesiva de las moléculas que lo conforman. Otra forma en la que puede ser vista es:

- La resistencia de un líquido a fluir
- La resistencia de un líquido a que un cuerpo se desplace a través de él.

La viscosidad puede presentarse tanto en fluidos líquidos como en gaseosos y en cada caso, ésta puede verse afectada de un modo distinto por otras variables como la temperatura o la presión. Para poder entender de un mejor modo la mecánica de la viscosidad podemos apreciar la figura 9-1:

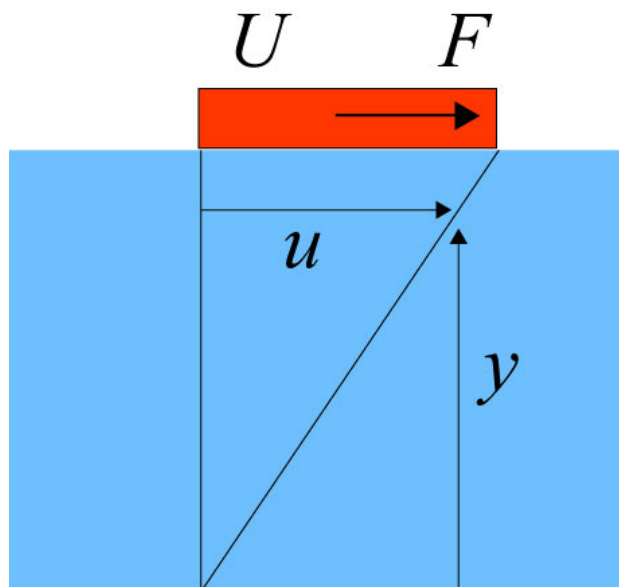


Figura 9-1. Diagrama de mecánica de viscosidad en un fluido Newtoniano. (Streeter, 2000, Pp. 4)

En este diagrama un sólido es deslizado al nivel de la superficie de un fluido a una velocidad  $U$  y con una fuerza  $F$ . Al mismo tiempo que el sólido se desplaza, la capa superficial del fluido se desplaza a la misma velocidad, permaneciendo prácticamente adherido a la superficie del sólido. Simultáneamente, la capa superficial del fluido va arrastrando a una capa inferior, y ésta a su vez a la que se encuentra por debajo, todo esto, deformando al fluido. Tal deformación  $u$  se va realizando de un modo gradual y es inversamente proporcional a la distancia a la que el fluido se encuentre del sólido hasta llegar al punto de no presentar deformación alguna. Cuando la relación entre el desplazamiento del fluido  $u$  y la

distancia “ $y$ ” presentada en el gráfico es lineal, se dice que el fluido es Newtoniano. Por el contrario, si la relación da como resultado una curva o una línea irregular se considera al fluido como no Newtoniano (Figura 9-2).

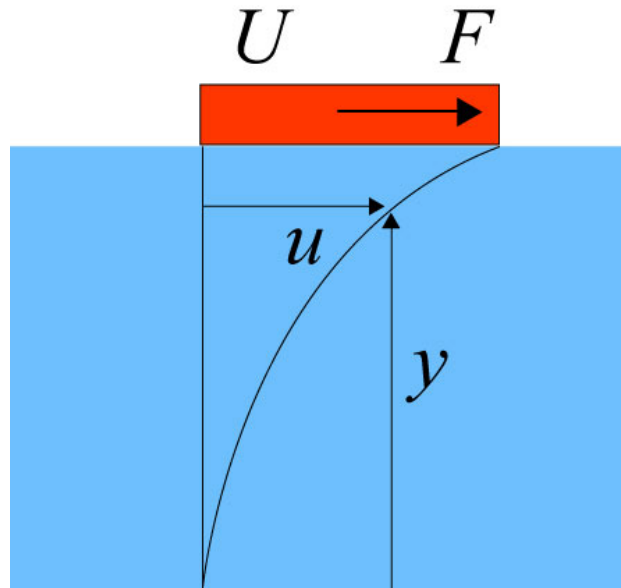


Figura 9-2. Diagrama de mecánica de viscosidad en un fluido no Newtoniano. (Streeter, 2000, Pp. 5)

Mientras que el agua, el aire y algunos solventes y aceites muestran un comportamiento Newtoniano, los hidrocarburos, los plásticos fundidos y otros aceites pueden mostrar un comportamiento no Newtoniano. Desde el punto de vista técnico, esto es de gran importancia, pues un fluido Newtoniano es mucho más predecible en su comportamiento que uno no Newtoniano (Figura 9-3).

La viscosidad para un fluido Newtoniano puede expresarse por la ecuación 9-1:

$$\tau = \mu \frac{du}{dy} \quad (\text{Ec. 9-1})$$

donde:

$\tau$  = Esfuerzo cortante. Es la componente de fuerza tangente a una superficie de un área determinada.

$\mu$  = Constante de viscosidad

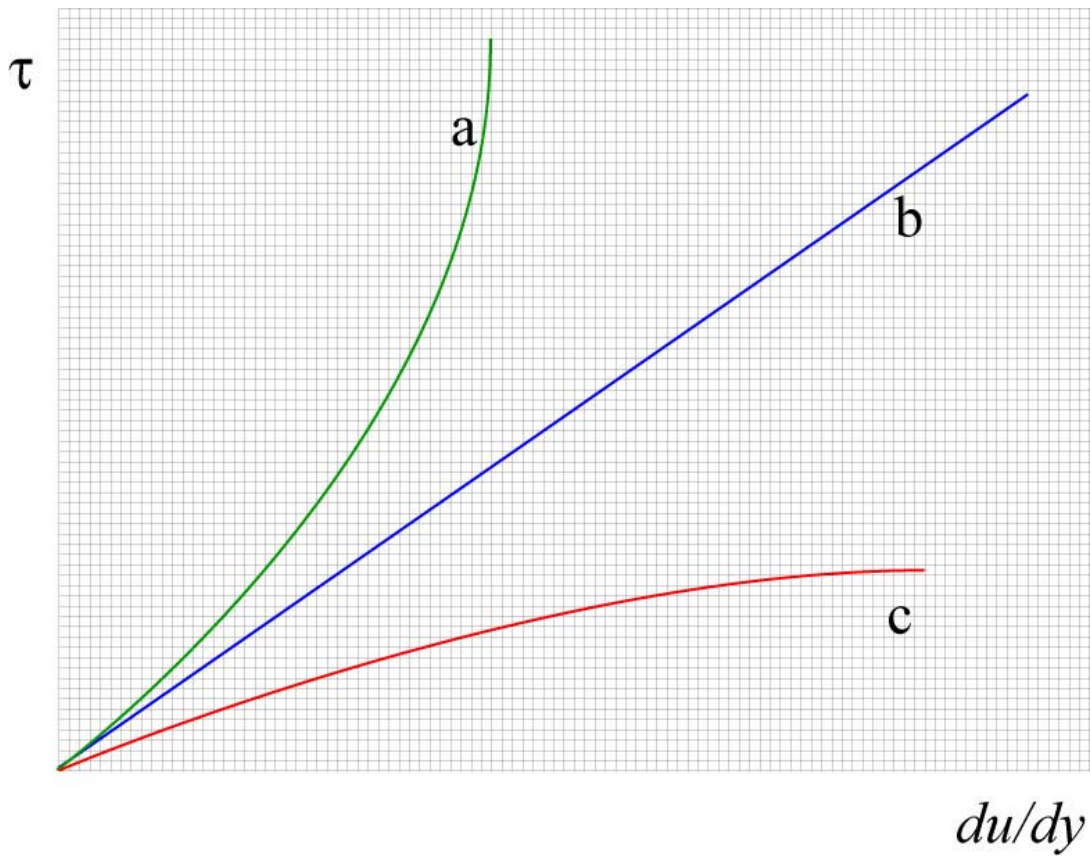


Figura 9-3. Perfiles de viscosidad de distintos tipos de fluidos. a) No Newtonianos dilatantes, b) Newtonianos, c) No Newtonianos pseudoplásticos.

Por otra parte, existen dos tipos de fluidos no Newtonianos (Figura 3):

- a) Dilatantes: Estos suelen mostrar una oposición creciente al desplazamiento de un sólido a través de ellos y por tanto a la deformación conforme la fuerza cortante aumenta.

- b) Pseudoplásticos: Su oposición al desplazamiento disminuye al aumentar el esfuerzo cortante.

Como ya se ha mencionado antes, la viscosidad de un fluido puede verse influenciada tanto por la presión como por la temperatura. Sin embargo la forma en la que afectan a un líquido es muy diferente de un gas:

#### Temperatura.

- a) Líquido: Un aumento en la temperatura generalmente produce una disminución en la viscosidad de un fluido líquido. Esto se debe a la disminución de las fuerzas cohesivas predominantes en el líquido (puentes de hidrógeno, efecto inductivo, etc.) y al aumento en la energía de las moléculas y por tanto de su movilidad.
- b) Gas: Las moléculas de un gas carecen de fuerzas cohesivas entre sí. No obstante, un aumento de la temperatura aumenta a su vez el nivel de energía de las moléculas, las cuales se desplazan a mayor velocidad, chocando entre sí y generando de este modo una cierta interacción que da como resultado una mayor resistencia al desplazamiento de un sólido y por tanto una mayor viscosidad.

#### Presión.

- a) Líquido: Dado que los líquidos suelen mostrar un volumen constante y son poco compresibles, la viscosidad no muestra cambios a presiones ordinarias. Sin embargo a presiones altas muchos líquidos pueden mostrar variaciones erráticas de viscosidad.

- b) Gases: Siendo altamente deformables por las variaciones de presión, un aumento de la presión afectará también de manera variable a un gas, y dará como resultado cambios irregulares en la viscosidad.

La razón por la que la viscosidad es muy importante es que al ser una propiedad inherente a la naturaleza de los fluidos, influye en el desempeño que estos tienen en cada aspecto de la producción y pueden originar inconvenientes como por ejemplo:

- La adherencia a las paredes de tuberías, tanques y ductos.
- La creación de turbulencias en tuberías y flujos.
- La formación de sarro en las paredes internas de tuberías y ductos.
- La formación de capas de partículas en paredes de ductos y de áreas asépticas.

Para poder esquematizar esto, puede visualizarse lo que ocurre en el desplazamiento de un fluido líquido dentro de una tubería. Al fluir dentro de una tubería, el líquido no mostrará un desplazamiento uniforme, siendo que las moléculas ubicadas al centro de la tubería se fluirán más rápidamente, mientras que las que se encuentran más cerca de la pared interna muestran una velocidad menor, llegando a un movimiento casi nulo para la capa de fluido que se encuentra en contacto con la pared (Figuras 9-4 y 9-5). La inmovilidad del fluido en la cercanía de la pared puede facilitar la formación de sarro o la acumulación impurezas, principalmente en las uniones de la tubería y la corrosión de la misma.



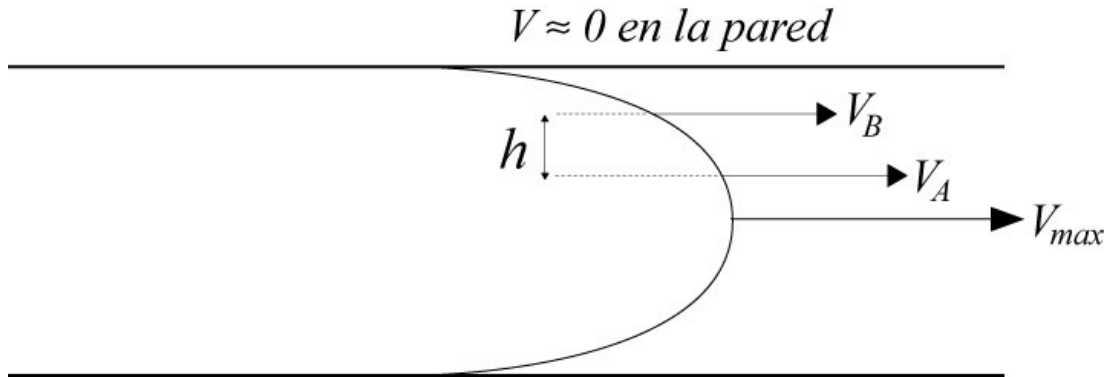


Figura 9-4. Vista lateral de la cinética de desplazamiento de un fluido dentro de una tubería. (Avis, 1993, Pp. 96)

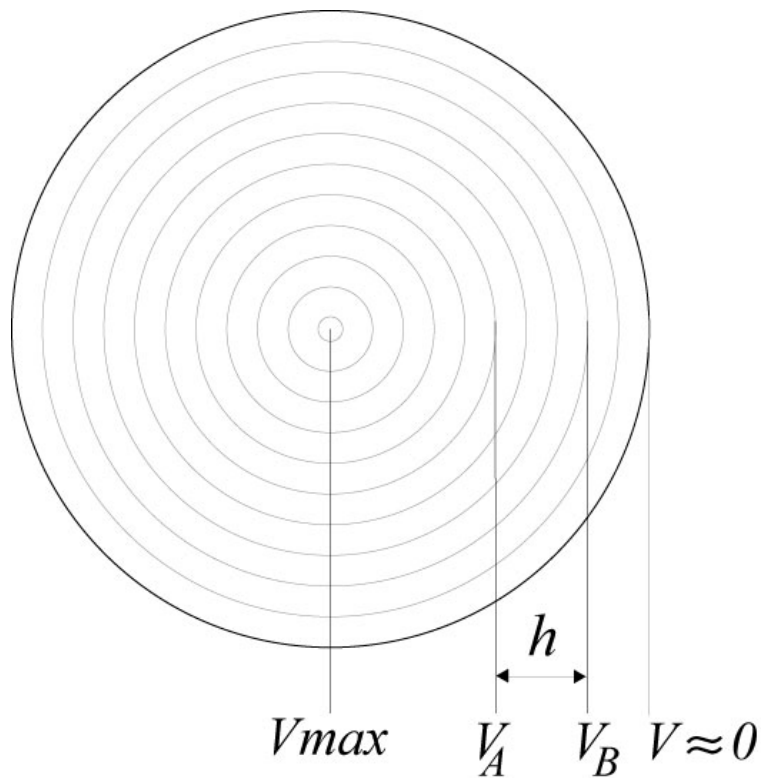


Figura 9-5. Vista diagonal de la cinética de desplazamiento de un fluido dentro de una tubería. Debe apreciarse la existencia de capas de fluido dentro del tubo, que si bien son limitadas en el diagrama en la realidad esta puede ser inmensa, teniendo cada capa el grosor de una molécula de fluido. Cada una de estas capas deformará a la siguiente gradualmente.

Empleando los datos representados en la Figura 9-4 podemos establecer la ecuación 9-2:

$$F = \eta \Delta \frac{V_A - V_B}{h} \quad (\text{Ec. 9-2})$$

Esta ecuación es igual a la ya presentada para la viscosidad pero en términos de velocidad, teniendo a  $\eta$  como el coeficiente de viscosidad, el cual se expresa en poises.<sup>25</sup>

Una definición derivada de la viscosidad que se ha descrito (viscosidad absoluta) es llamada viscosidad cinemática, la cual está relacionada con la densidad del fluido. Para determinarla se emplea la ecuación 9-3:

$$v = \frac{\mu}{\rho} \quad (\text{Ec. 9-3})$$

donde:

- v = Densidad cinemática
- $\mu$  = Coeficiente de viscosidad
- $\rho$  = Densidad del fluido

La unidad de medida para el cálculo de la densidad cinemática es el Stoke (St).<sup>26</sup>

El proceso de deformación y la diferencia en la velocidad de desplazamiento pueden llevar a los fluidos a oscilar entre dos tipos de flujo:

- a) Laminar: Las moléculas siguen una trayectoria paralela entre ellas y conforme a la forma de la tubería, de modo que no existen turbulencias

<sup>25</sup> 1 poise (P) = 1 g (cm s)<sup>-1</sup> = 0.1 N s m<sup>-2</sup>

<sup>26</sup> 1 Stoke (St) = 1 cm<sup>2</sup>/s

internas (Figura 9-6a). Este flujo normalmente ocurre a bajas velocidades.

- b) Turbulento: En este tipo de flujo, los fluidos forman remolinos en su desplazamiento y las moléculas chocan entre si mientras se desplazan (Figura 9-6b). Este tipo de flujo ocurre a altas velocidades y es propiciado además de la viscosidad, por la presencia de irregularidades en la superficie de la tubería, como rebabas o uniones y por la presencia de cambios de trayectoria.

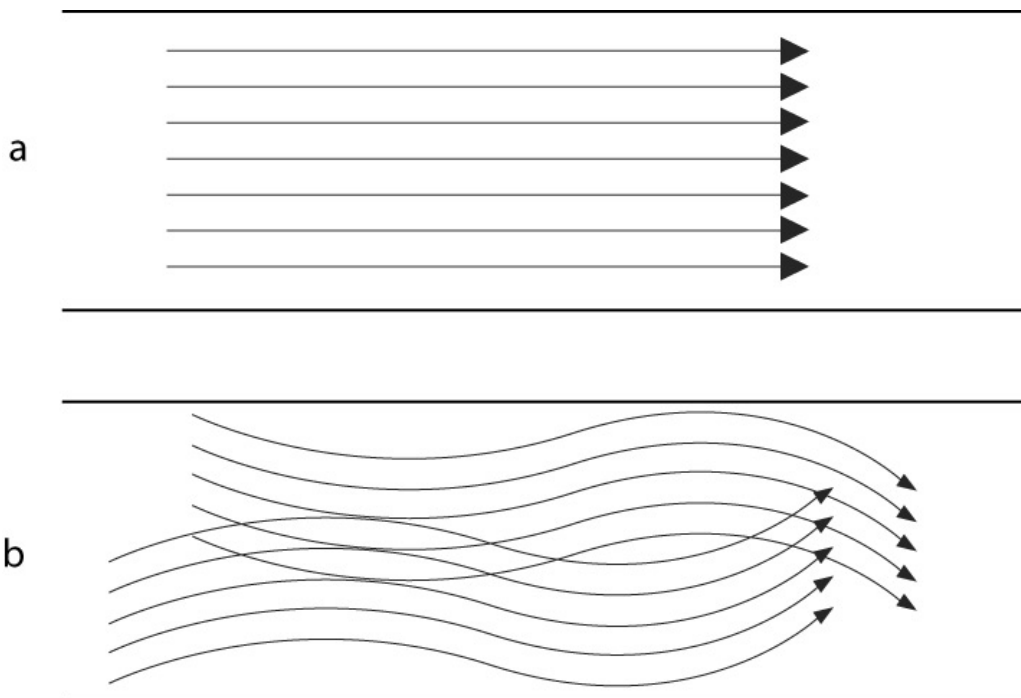


Figura 9-6. Esquemas de los distintos tipos de flujos existentes. a) Laminar, b) Turbulento.

La oscilación entre uno y otro flujo puede ocurrir con mucha facilidad y no hay una transición definida entre estos.

**9.2.1.1.2. Densidad** <<Avis, 1993, 98,99; Potter, 1997, 12>>

La densidad es una propiedad coligativa de la materia que se define como la cantidad de masa por unidad de volumen. Puesto que cada sustancia posee una densidad propia, este conocimiento es necesario y útil en la determinación de la concentración de ciertas sustancias en soluciones dado que la densidad varía según el contenido. La densidad está dada por la ecuación 9-4:

$$\rho = \frac{m}{V} \quad (\text{Ec. 9-4})$$

donde:

$\rho$  = Densidad

$m$  = Masa

$V$  = Volumen

Puesto que la densidad varía con la temperatura, es común encontrar a ésta señalada en la literatura en las tablas de densidad de distintas sustancias y en sus monografías.

Existe un valor derivado de la densidad, llamado “densidad específica”<sup>27</sup> que es la relación entre la densidad de sustancia en relación con la del agua a la misma temperatura. Esta se determina por la ecuación 9-5:

$$\text{Densidad Relativa} = \frac{\text{Densidad de la sustancia}}{\text{Densidad del Agua a la misma temperatura}} \quad (\text{Ec. 9-5})$$

Como ya se mencionó, es posible determinar la concentración de una sustancia en una solución a partir de la densidad. Esto es debido a que la

<sup>27</sup> También se le conoce como “densidad relativa”

densidad de una solución muestra una relación lineal con respecto a la concentración a una misma temperatura. Sin embargo debe tenerse cuidado de que la sustancia esté totalmente solubilizada. Para la determinación se emplea la ecuación 9-6:

$$\rho_x = \left( \frac{\rho_y - \rho_w}{m_y} \cdot m_x \right) + \rho_w \quad (\text{Ec. 9-6})$$

donde:

- $\rho_x$  = Densidad desconocida de la solución a una concentración X.
- $m_x$  = Masa de la sustancia contenida por cada 100 ml de solución.
- $\rho_y$  = Densidad conocida de la solución a una concentración conocida Y.
- $m_y$  = Masa de la sustancia contenida por cada 100 ml de solución.
- $\rho_w$  = Densidad conocida del agua a la misma temperatura.

Cuando se emplea un solvente distinto al agua, simplemente se sustituye el valor de densidad del agua por el del solvente empleado. Es importante que la densidad  $\rho_y$  haya sido obtenida para una solución en ese mismo solvente.

#### 9.2.1.1.3. Tensión superficial <<Avis, 1993, 99; Potter, 1997, 18,19; Streeter, 2000, 20,21>>

La tensión superficial es el producto de las fuerzas de atracción existentes entre las moléculas de un líquido. Cuando tales fuerzas son ejercidas por las moléculas superficiales, el resultado es la formación de una capa que funciona como una membrana que mantiene cohesionadas a las moléculas. La forma esférica que las gotas suelen conservar es el producto de tales fuerzas. La tensión

superficial se expresa en unidades de fuerza sobre unidad de longitud, como la Dina o el Newton<sup>28</sup>.

La tensión superficial es muy importante en distintos aspectos de la producción, de los cuales, es probablemente la esterilización por autoclave el más influenciado por éste hecho. En éste sentido, existen las siguientes consideraciones:

- a) Capacidad mojante: El vapor que se encuentra dentro de una autoclave tiende a condensarse al transferir el calor a los recipientes que son esterilizados dentro de ella. Esta condensación afecta la capacidad mojante del vapor, que al condensarse se convierte en líquido de agua, creando gotas mas grandes y disminuyendo el área que estas cubren de la superficie externa del envase. Este hecho no es necesariamente indeseable pues la condensación permite el escurrimiento de las gotas, cediendo el área a la acción mojante del vapor no condensado y con mayor temperatura.
  
- b) Interfase de emulsiones: Las emulsiones son formulaciones donde la tensión superficial de la fase discontinua ha sido abatida para permitir la disminución del tamaño de las gotas y aumentar el área superficial de ésta fase. En estas condiciones la transferencia de calor en éste sistema debe ser visto tomando en cuenta el hecho de que la fase continua cederá calor a la fase contenida dentro de ella. Por otra parte, la tendencia de tales gotas será la de unirse a fin de disminuir el nivel de energía de las mismas, lo que es importante para efectos de la formulación.

---

<sup>28</sup> 1 Dina = 1 cm g s<sup>-2</sup>. 1 Newton = 1 m Kg s<sup>-2</sup>.

#### 9.2.1.1.4. Presión de vapor <<Avis, 1993, 100,101>>

La presión de vapor puede definirse como la resultante del equilibrio de la presión ejercida por las moléculas de un líquido (y algunos sólidos) que se han evaporado del mismo con la ejercida por las moléculas contenidas dentro de la fase líquida (o sólida) y que buscan salir de esta (Figura 9-7a). Cuando una sustancia en estado líquido es contenida en un ambiente cerrado, una porción de las moléculas de ésta sustancia tendrán la fuerza suficiente para vencer las fuerzas de cohesión que la mantienen en la fase líquida, por lo que se gasificará. Al llegar a cierta cantidad de moléculas, éstas “saturarán” de algún modo la fase gaseosa, ejerciendo una presión sobre la fase líquida e impidiendo que más moléculas escapen de ella (Figura 9-7b). Por el contrario, las moléculas que se encuentran en la fase acuosa, pueden chocar con la superficie de la fase líquida, regresando a ella (Figura 9-7c) <<Potter, 1997, 21; Streater, 2000, 19,20>>.

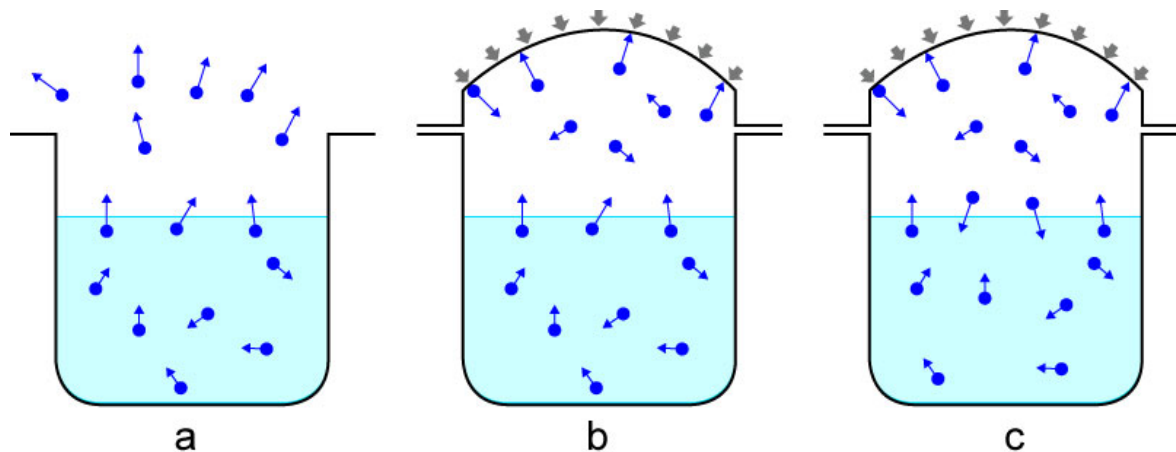


Figura 9-7. Esquemas descriptivos de la presión de vapor a una misma temperatura. a) En un sistema abierto con baja presión de vapor, las moléculas del líquido tenderán a evaporarse y salir de la fase líquida, b) En un sistema cerrado las moléculas se evaporarán hasta el punto en el que se sature el sistema y c) Llegue el punto en el que las moléculas en la fase gaseosa vuelvan a la fase líquida.

La presión de vapor depende de la presión del medio y de su temperatura, conforme la presión en el ambiente en el que se encuentran aumenta, las

moléculas de las sustancia enfrentarán una mayor oposición a su ebullición<sup>29</sup>. Por el contrario, el incremento de la temperatura aumentará el nivel de energía de las moléculas en el medio líquido y con ello su actividad por lo que tenderán con más facilidad a pasar al estado gaseoso <<Potter, 1997, 21; Streeter, 2000, 19,20>>.

La presión de vapor es un aspecto importante en lo concerniente a la esterilización por calor húmedo, en la producción de agua para inyección y de vapor saturado <<Avis, 1993, 102>>.

- a) Esterilización por autoclave: En una cámara de presión como lo es una autoclave, la presión interior aumenta dado el calentamiento de su contenido por lo que la temperatura de ebullición será mas alta así como la presión de vapor. Esto permite alcanzar las temperaturas de esterilización conteniendo al vapor saturado dentro de la cámara.

Durante el paso de calentamiento de los envases en la autoclave, el vapor se condensa al entrar en contacto con estos y durante el enfriamiento, el envase transferirá el calor de vuelta al agua condensada sobre el, evaporándola. Esto es de algún modo, análogo a lo que ocurre con la presión de vapor entre la fase líquida y la gaseosa.

Dentro de los envases que son esterilizados la presión de vapor es igualmente importante. Es necesario conservar una presión dentro de la cámara una vez terminada la esterilización pues durante el periodo de enfriamiento puede existir el riesgo de explosión de los envases si tal presión es liberada. La razón de esto es que al encontrarse a una temperatura por encima de la temperatura de ebullición, el líquido contenido en los envases tenderá a entrar en ebullición a la presión

---

<sup>29</sup> Las moléculas de un líquido e incluso de algunos sólidos como el hielo, no requieren de alcanzar la temperatura de ebullición general (100 °C para el agua) para pasar al estado gaseoso y no todas las moléculas contarán con el mismo nivel de energía en un mismo medio.



atmosférica, generando una presión interna y colapsando al envase. Esto es especialmente cierto en el caso de los envases plásticos.

- b) Calderas y tuberías: Cuando se requiere de la producción de agua para inyectables y de vapor saturado para su flujo a través de tuberías, se requiere de contemplar la presión de vapor como uno de los factores más importantes dadas las posibles variaciones de presión y temperatura en el sistema.

Las calderas deben calentar el agua a las temperaturas adecuadas para cada caso (82°C como mínimo para el agua para inyectables y entre 150°C y 200°C para el vapor saturado) y en el caso del vapor saturado, deben generar la presión suficiente como para poder hacerlo circular a través de las tuberías. Por su parte las tuberías al alejarse de las calderas, tenderán a la pérdida de calor y a la disminución de la temperatura. Esto y las variaciones de flujo generarán cambios en la presión de vapor y con ello a la posibilidad de que se presente el fenómeno de cavitación. La cavitación consiste en la evaporación de un líquido en áreas de la tubería donde la presión es menor a la presión de vapor producto de las condiciones de flujo. Al entrar en una zona con una presión de vapor mayor, las zonas evaporadas colapsarán. Esto genera variaciones en la presión total del sistema, afectando el desempeño de las bombas, hidráulicas y turbinas y facilitando la erosión de partes metálicas.

Es importante señalar que cuando un soluto no volátil se encuentra disuelto en un líquido volátil, la presión de vapor del sistema provendrá únicamente del solvente. Por otra parte, la presencia del soluto puede afectar la temperatura de ebullición del solvente y su tendencia a gasificarse. En este caso, La ley de Raoult indica la relación:

$$P_1 = P_1^0 x_1 \quad (\text{Ec. 9-7})$$

donde:

$P_1$  = Presión de vapor del solvente en la solución

$P_1^0$  = Presión de vapor del solvente

$x_1$  = Fracción molar de la solución

Para el caso de un gas como soluto, se emplea la ley de Henry que establece que la cantidad de gas disuelto es directamente proporcional a su presión parcial sobre la solución (Ec. 9-8).

$$P_g = kN_g \quad (\text{Ec. 9-8})$$

donde:

$P_g$  = Presión parcial del gas

$N_g$  = Fracción molar de las moléculas de gas disueltas.

$k$  = Constante de proporcionalidad, que suele ser idéntica a la presión de vapor en la ley de Raoult si la solubilidad del gas es baja

Pueden existir desviaciones en los valores obtenidos por ambas ecuaciones, derivados de la interacción entre las moléculas del solvente y las del soluto.

### 9.2.2. Transferencia de calor <<Avis, 1993, 102-104; Mosqueira, 1989, 247-250; Streeter, 2000, 158,159>>

La transferencia de calor es un aspecto de gran importancia en varios de los procesos de producción, principalmente en los de esterilización y en los sistemas de tuberías para agua para inyectables y de vapor saturado, en los cuales la pérdida de calor puede generar la inutilidad del fluido en el caso del agua y la

condensación y pérdida de presión para el caso del vapor. Es importante entender algunos aspectos básicos concernientes a la transferencia de calor, como el que ésta se da a través de tres mecanismos:

- a) Conducción: Es la transferencia de calor por medio de la energía de vibración de las moléculas o átomos sin que exista un desplazamiento de éstas. En el caso de los fluidos la transferencia ocurre por el choque entre las moléculas o átomos contiguos, mientras que en los sólidos ocurre por el flujo de electrones libres a través de las moléculas de los mismos.
  
- b) Convección: Este proceso es exclusivo de los fluidos y consiste en la mezcla de las moléculas con alto nivel energético (calientes) con aquellas de bajo nivel energético (frías). Normalmente, existe un desplazamiento de las moléculas con mayor energía a lo largo del espacio donde se encuentran contenidas, de modo que la homogeneización de la temperatura ocurre aún sin agitación.
  
- c) Radiación: Consiste en la transmisión de energía en la forma de ondas electromagnéticas a través de un espacio vacío. La energía que es captada por una molécula suele ser absorbida o transmitida a una molécula aledaña, siendo que solo la fracción de la energía que es absorbida se manifiesta finalmente como calor.

Si bien las tres mecánicas de transferencia pueden darse en toda materia, no todos los materiales presentarán la misma conductividad del calor. Algunos materiales presentarán una mayor resistencia a la transferencia de calor que otros. Esta diferencia permite la elección de distintos materiales para su uso como aislantes térmicos que contribuyan en el ahorro de energéticos en los procesos de producción.

**9.2.2.1. Resistencia térmica** <<Avis, 1993, 103-106; Mosqueira, 1989, 247-250; Streeter, 2000, 160>>

Puesto que todo material muestra un perfil de conducción-resistencia de calor distinto, es importante tomar en cuenta este hecho en el momento de definir aspectos como la temperatura de salida del vapor saturado, la temperatura aplicada a un tanque enchaquetado, el uso de aislantes en algunas áreas de producción o en bodegas donde se almacenen principios activos que sean termolábiles y la resistencia que los materiales de los envases tendrán a la transferencia de calor durante la esterilización, por mencionar algunos ejemplos.

Para ejemplificar la forma en la que ocurre la resistencia a la transferencia de calor conviene analizar la figura 7. En esta figura es posible visualizar la manera en la que la temperatura desciende de forma lineal en cada una de las capas de la pared, cada una de las cuales se compone de un material distinto, razón por la cual el descenso de la temperatura es distinto en cada una de ellas. Basándonos en este esquema podemos hacer los siguientes planteamientos matemáticos:

$$\Delta t = \Delta t_1 + \Delta t_2 + \Delta t_3 \quad (\text{Ec. 9-9})$$

donde:

$\Delta t$  = Es la diferencia en la temperatura de ingreso y salida en la pared. Cuando va seguida de un subíndice, se refiere a la diferencia para la capa a la que tal subíndice corresponde.

A su vez, para el cálculo de los  $\Delta t$  parciales se hace uso de la ecuación 9-10:

$$\Delta t_n = q_n \frac{X_n}{k_n A} \quad (\text{Ec. 9-10})$$

donde:

$k$  = Constante de proporcionalidad sobre la conductividad térmica del material del que esté compuesta la capa. Esta constante puede variar según el rango de temperatura en el que se esté haciendo el cálculo.

$q_n$  = Es la cantidad de calor que pasa a través de la capa a la que se refiera el subíndice.

$A$  = Es el área de aplicación de calor.

$X_n$  = Es el grosor de la capa a la que se refiera el subíndice.

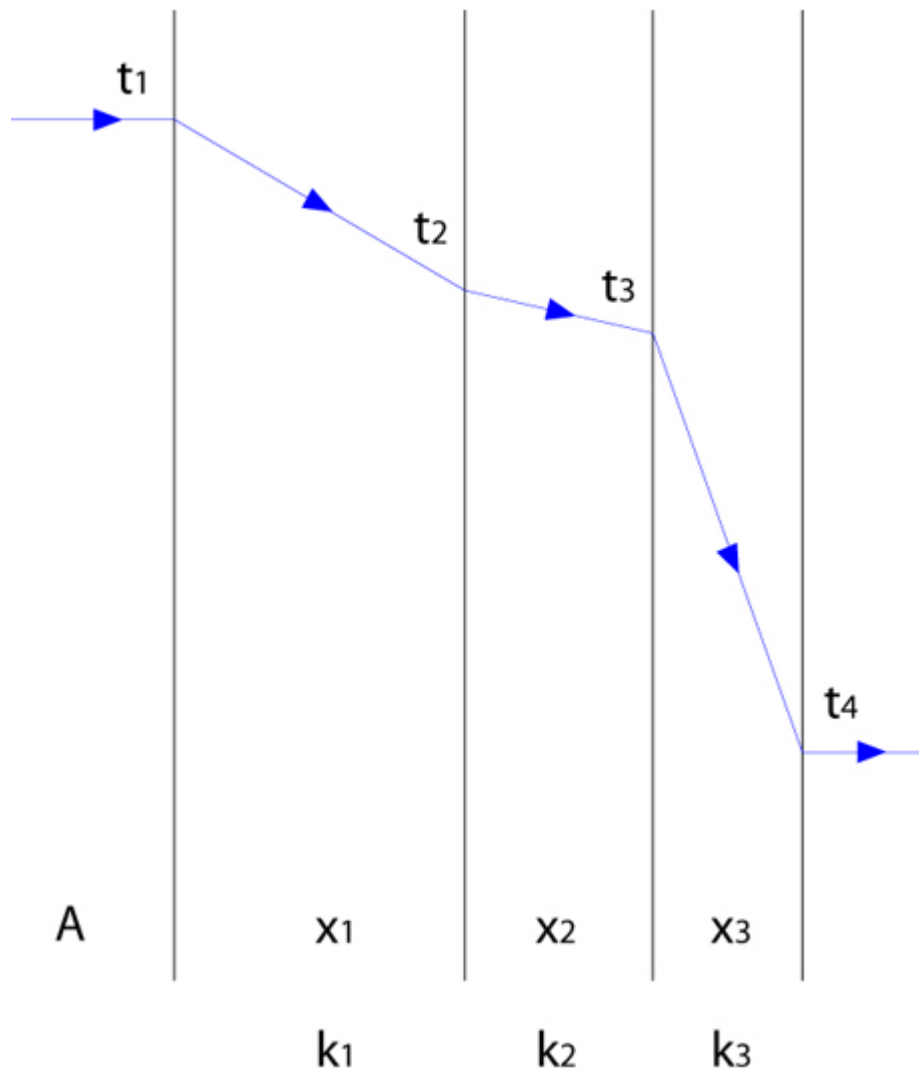


Figura 9-8. Esquema de la transferencia de calor a través de capas de materiales con distintas resistencias. (Avis, Vol II, 1993, pp 104)

Por otra parte, la resistencia de cada una de las capas se calcula mediante la ecuación 9-11:

$$R = \frac{X_n}{k_n A} \quad (\text{Ec. 9-11})$$

Con este dato, es posible calcular la cantidad de calor que atraviesa el total de las capas de la pared, se emplea la ecuación 9-12:

$$q = \frac{\Delta t}{R_1 + R_2 + R_3} \quad (\text{Ec. 9-12})$$

y para calcular la cantidad de calor que fluye por unidad de tiempo ( $\Phi$ ) para una de las capas se emplea la ecuación 9-13:

$$\Phi = \frac{kA(t_1 - t_2)}{X} \quad (\text{Ec. 9-13})$$

### 9.3. Planeación <<Avis, 1993, 2-4>>

La planeación es la base de la producción de cualquier producto. Debe considerar cada uno de los aspectos necesarios para la correcta realización del producto, de un modo coordinado y eficiente, al menor costo posible y en un tiempo razonable. Para que eso sea posible, se requiere la colaboración de distintos departamentos en el proceso de planeación:

- Administración de materiales
- Personal
- Control de documentación
- Equipo y administración de instalaciones

Cada uno de estos equipos deberá proporcionar los medios que le corresponden en los tiempos y cantidades suficientes para poder llevar a cabo la producción.

### **9.3.1. Materiales** <<Avis, 1993, 4>>

Los materiales son provistos por el departamento de administración de materiales. Para esto deben controlar el inventario a fin de determinar si se cuenta con las materias primas necesarias, tales como principios activos y excipientes, insumos (materiales desechables, uniformes, etc.), envases y materiales para etiquetado. Además debe estar en condiciones de realizar las adquisiciones de todo artículo requerido que no se encuentre en existencia en los almacenes.

#### **9.3.1.1. Materias Primas**

##### **9.3.1.1.1. Agua** <<Avis, 1993, 106-108; Gennaro, 2000, 909-911; Groves, 1991, 109-116>>

El agua es la materia prima principal de la gran mayoría de los parenterales de alto volumen y por tanto, esta tiene una gran importancia en el proceso de producción, de ahí que deban vigilarse los estándares de contenido del agua y los niveles de calidad en su tratamiento. Desde el punto de vista de la producción de parenterales, puede dividirse al agua en dos tipos:

- a) Agua Purificada: Esta suele obtenerse a partir del agua potable, por tratamientos de destilación, intercambio iónico, osmosis inversa, entre otros. Su uso principal es en el lavado tanques, partes, contenedores y otras partes móviles del equipo.

- b) Agua para inyección: Suele obtenerse a partir del agua purificada y a diferencia de ésta última, el agua para inyección debe ser estéril y libre de pirógenos. Su empleo es como el solvente o vehículo de las preparaciones parenterales, así como en la limpieza final del equipo, incluyendo las partes móviles que son lavadas inicialmente con agua purificada.

#### **9.3.1.1.1. Agua para inyección** <<Avis, 1993, 106-110; Gennaro, 2000, 909,910>>

El agua para inyección suele requerir de varios procesos que aseguren su esterilidad y ausencia de pirógenos y es necesario mantenerla en las condiciones adecuadas para preservar tales propiedades. El proceso de tratamiento para la obtención de agua para inyección consta de:

- a) Pretratamiento: Como se mencionó anteriormente, se requiere que el agua para inyección, antes de ser obtenida, pase primero por los procesos de potabilización y purificación. Esto asegura una máxima eficiencia de los procesos finales y aumenta el tiempo de vida útil de los equipos que son empleados. En general, el agua destinada para su uso en inyectables debe ser sometida al siguiente pretratamiento.
- Clorificación u ozonificación para suprimir el crecimiento de microorganismos.
  - Prefiltración a través de filtros que detengan el paso de algunos metales y partículas de arena o tierra.
  - Floculación para la precipitación de materia suspendida.
  - Suavizado por intercambio iónico para la eliminación de compuestos minerales.
  - Ajuste del pH a un intervalo de 6 a 6.5.
  - Deionización para la eliminación minerales en su forma ionizada.



- Eliminación de compuestos orgánicos y de cloro por medio de carbón activado.

b) Osmosis inversa: La osmosis inversa es el proceso por el cual se logra la separación de solutos en el agua mediante la aplicación de presión sobre una solución altamente concentrada en contacto con una membrana semipermeable para producir una solución menos concentrada (Figura 9-9). Este procedimiento es efectivo tanto para la remoción de iones como de partículas neutras. Los iones son repelidos por medio de la tensión interfacial existente entre la membrana y el líquido, mientras que los neutros son detenidos por una acción de tamiz, de modo que el tamaño de la partícula es un factor importante.

Como puede apreciarse, los filtros de membrana tienen una capacidad limitada, después de la cual puede existir obstrucción o daño de la membrana. Por esta razón es muy importante la realización de un pretratamiento eficiente. Adicionalmente, es importante mencionar que algunas sustancias como el amonio, el cloro y el dióxido de carbono suelen atravesar la membrana, por lo que debe asegurarse su eliminación antes de este procedimiento.

c) Destilación: La destilación es el proceso de evaporación y recondensación del agua. En este proceso el vapor de agua se eleva, dejando los solutos en el agua en ebullición. Este proceso ya ha sido detallado anteriormente (capítulo ocho).

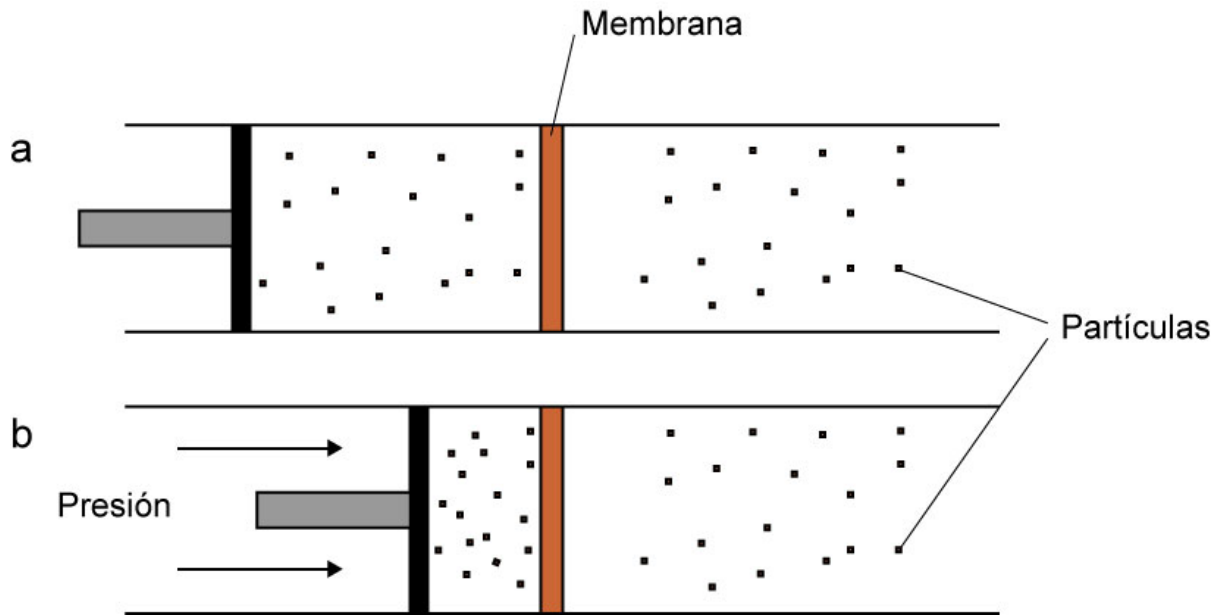


Figura 9-9. Esquema descriptivo de la osmosis inversa. a) En el equilibrio, las partículas suelen encontrarse en cantidades iguales en ambos lados de una membrana. b) Al ejercer una presión la membrana evita el paso de las partículas.

#### 9.3.1.1.2. Sistemas de agua <<USP 28, 2004, 2033-2035; Groves, 1991, 135,156-159>>

Como se ha mencionado antes el agua debe pasar por distintos tipos de tratamiento para poder alcanzar el nivel de agua purificada o de agua para inyección. Mientras que el agua purificada está indicada para una limpieza y lavado inicial del equipo, es el agua para inyección la que debe ser empleada para los últimos enjuagues dado su conteo más bajo de partículas y microorganismos. En general, mientras que el agua purificada puede llegar a contener un conteo de 50 microorganismos por cada 100 ml, el agua para inyección debe encontrarse por debajo de los 10 microorganismos por cada 100 ml. Adicionalmente ambas deben estar libres de coliformes y en la medida de lo posible también de bacterias gram negativo por su contenido de pirógenos.

En el caso de los sistemas de tubería del agua para inyección, estos deben ser drenados cuando han pasado mas de 24 horas con la producción detenida, a fin de desechar el agua “vieja”. Una vez drenados los sistemas deben ser

nuevamente saturados y debe permitirse la salida del agua para inyectables por un tiempo para que esta lave las tuberías, después de lo cual las válvulas son cerradas.

### 9.3.1.1.3. Principio activo y excipientes para parenterales de gran volumen

<<Avis, 1993, 110,111; Turco, 1979, 166,167>>

Además del agua, existen otras categorías de materias primas necesarias para la elaboración de parenterales de alto volumen:

a) Carbohidratos:

- Monosacáridos como la dextrosa y la fructosa.
- Disacáridos como la maltosa y la sucrosa.
- Polisacáridos como el DEAN-dextran<sup>30</sup>.

b) Compuestos nitrogenados:

- Aminoácidos.
- Proteínas hidrolizadas.
- Urea.

c) Lípidos: Se emplean en emulsiones

- Aceites vegetales como los de cártamo y soya.
- Aceites semisintéticos a base de coco y semilla de calabaza (normalmente triglicéridos de cadena media).

d) Polialcoholes:

- Glicerol. Se emplea para soluciones de irrigación y como ajustador de la tonicidad en emulsiones.

---

<sup>30</sup> Es un polisacárido policatiónico empleado para la elaboración de vacunas, terapia génica y estabilización de proteínas

- Manitol. Se emplea como agente osmótico
- Sorbitol. Se emplea para soluciones de irrigación y en soluciones nutritivas.

e) Sales:

- Electrolitos
  - Sodio
  - Calcio
  - Magnesio
  - Potasio
- Sales orgánicas
  - Acetatos
  - Lactatos
  - Glucoriónicos

f) Ajustadores del pH:

- Ácido clorhídrico
- Hidróxido de sodio

Existen otras sustancias que si bien son empleadas, su uso es muy limitado dados los riesgos que conllevan como los son los antioxidantes y los estabilizadores. Otras sustancias como los fármacos que son prediluidos en el parenteral original antes de su administración al paciente, no son considerados como parte de la formulación, aunque suelen ser considerados durante el diseño de la fórmula como puede establecerse en el capítulo cinco. Por otra parte, éste tipo de parenterales no contienen en sí fármaco alguno, siendo los componentes mencionados los que fungen como tales al ejercer una acción terapéutica.

#### 9.3.1.1.4. Principio activo y aditivos para parenterales de pequeño volumen

<<Avis, 1993, 43,44>>

Dado el tamaño de una dosis y la finalidad para la cual este tipo de parenterales están formulados, a diferencia de los de gran volumen, los de pequeño volumen pueden contener uno o más fármacos en su formulación. Los excipientes o aditivos por su parte, variarán según la forma farmacéutica:

- a) Solución: Puede contener uno o más de éstos elementos.
  - Ajustadores de la presión osmótica
  - Agentes bacteriostáticos
  - Agentes amortiguadores del pH
  - Ajustadores del pH
  - Antioxidantes
  - Agentes quelantes
  - Cosolventes
  
- b) Suspensiones: Adicionalmente, una suspensión puede contener tensoactivos y/o antifloculantes.
  
- c) Emulsiones: Las emulsiones pueden requerir de tensoactivos.

Para cualquiera de los casos anteriores, los vehículos principales serán el agua para inyección y/o aceites como las empleadas en parenterales de gran volumen.

#### 9.3.2. Personal <<Avis, 1993, 4>>

Este departamento debe asegurar la disponibilidad del personal necesario para la producción en las fechas y horas en las que esté programada. Adicionalmente, tiene la responsabilidad de que tal personal esté al tanto del tipo de producción

que habrá de realizar, de que conoce los detalles del proceso y que se encuentra correctamente capacitado para realizarlo. La motivación también es importante y debe mostrarse un liderazgo por parte de los responsables del departamento.

**9.3.3. Documentación** <<<http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpregs.htm>, 1978 and 1996; Avis, 1993, 5-7>>

La documentación es fundamental en el proceso de producción, pues no solo permite mantener un registro detallado de las actividades que fueron realizadas durante la producción, sino que constituyen un requisito legal por parte de las autoridades regulatorias. El análisis de la documentación permite realizar mejoras a los procesos, lo que reditúa en una mayor productividad. Entre los elementos que constituyen una buena documentación están:

1. Archivo maestro: Es el registro permanente de producción de todos los lotes.
2. Registro de lotes: Abarca toda la información relacionada con la producción de un lote determinado e incluye:
  - 1) Número de identificación de la formulación.
  - 2) Nombre de la formulación y concentración de los principios activos.
  - 3) Nombre y cantidad de cada componente.
  - 4) Números de control de calidad con acta de aprobación y de *stock* para cada componente.
  - 5) Hora de inicio y tiempo de proceso para cada operación.
  - 6) Acta de calidad del excipiente.
  - 7) Identificación del equipo de procesamiento.
  - 8) Detalles de cada proceso (tiempos, temperaturas, velocidades, etc.).
  - 9) Requerimientos de etiquetado para el equipo y producto en proceso y terminado.

10) Procedimientos y requerimientos de muestreo.

11) Responsable de los materiales.

3. Procedimientos estándar de producción: Describe como se realiza cada operación:

1) Definición.

2) Propósito.

3) Alcance.

4) Responsabilidad.

5) Frecuencia.

4. Registros de validación: Muestran los resultados de pruebas realizadas para confirmar que los procedimientos producen resultados repetibles y similares.

1) Procedimientos y registros de calificación del equipo.

2) Procedimientos de limpieza de los envases y del equipo.

3) Procedimientos de esterilización del equipo, envase y producto.

4) Habilidad para apegarse al proceso de producción.

5) Habilidad para subdividir uniformemente el producto en el envase.

5. Registros ambientales: Incluye la información relacionada con las condiciones ambientales del área que son monitoreadas:

1) Conteo de partículas no viables en aire, equipo, componentes y agua.

2) Conteo de partículas viables en aire, equipo, componentes, superficies del área de operaciones, personal y agua.

3) Temperatura y humedad.

4) Patrones de viento, diferenciales de presión y velocidad de flujo.

6. Registros de estabilidad: Son los registros llevados para los primeros tres lotes de producción de un nuevo producto y para 1 o 2 lotes por cada año, de los cuales se hacen muestreos a fin de evaluar su estabilidad con respecto al tiempo en condiciones normales de almacenamiento.
  
7. Bitácora de procesos: Conforman el historial de uso de las instalaciones y equipos. Debe ser llevado por el responsable del área y debe indicar el trato general del que fue objeto el área mediante el uso de los formatos:
  - 1) Registro de manufactura de formulación. Es la descripción de la formulación y de los pasos requeridos para su elaboración.
  - 2) Registro de procesamiento de envasado. Describe el desarrollo en el proceso de cada uno de los equipos y de los materiales de envasado empleados.
  - 3) Reporte de control de etiqueta. Describe las características del etiquetado del producto envasado junto con las características de los empaques para distribución.
  - 4) Hoja de salida del producto. Es realizada por control de calidad y registra las características del producto final.
  
8. Bitácora de materiales: Es el control de las materias primas empleadas para la elaboración del producto y contiene información sobre la calidad presentada por los materiales, así como su origen (proveedor, lote, etc.).
  
9. Registros de distribución: Permiten tener un control sobre los puntos donde el producto se encuentra en caso de que deba ser requisado por algún defecto de elaboración.
  
10. Registros de reclamaciones: Permiten contar con el historial de quejas acerca del producto.



11. Registros del área de almacenaje de muestras retenidas: Son similares a los registros de estabilidad y se mantienen como referencia para la atención de las reclamaciones recibidas.
12. Registros de bienes devueltos: Son el registro de los productos que son devueltos una vez que han caducado y no pudieron ser comercializados durante su vida de anaquel.

#### **9.3.4. Equipo** <<Avis, 1993, 7-9>>

En general, podemos dividir al equipo en siete categorías:

1. De lavado de envases.
2. De mezclado de componentes de la fórmula.
3. De filtrado y clarificado de la preparación.
4. Tanques de almacenamiento para las preparaciones.
5. De llenado y dosificación de preparaciones.
6. De tapado y medido del producto.
7. De esterilizado final.

El buen estado de funcionamiento del equipo es vital para poder obtener un producto de alta calidad, así como su correcta calibración permitirá que tal calidad se mantenga constante y uniforme lote tras lote, siguiendo los mismos procedimientos tal y como están especificados.

Así como el equipo de producción, deben observarse los mismos cuidados para los equipos encargados de proporcionar los servicios tales como aire acondicionado y calefacción, calderas, ventiladores y filtros entre otros.

### 9.3.5. Preparación de las instalaciones <<Avis, 1993, 9-11; Groves, 1987, 155,156>>

La limpieza es el componente principal de la preparación del equipo e instalaciones y debe ser realizada en un orden definido, comenzando por las áreas de menor limpieza y terminando por las áreas de llenado y estériles, todo esto para eliminar el riesgo de contaminación cruzada. Del mismo modo, la limpieza debe comenzar por la parte superior (techos internos) e ir descendiendo hasta los pisos. Los procedimientos a seguir varían mucho entre las distintas áreas y entre las distintas empresas. Sin embargo, algunos ejemplos de la limpieza que puede realizarse en distintas áreas son:

a) Áreas generales:

- Techos. Son limpiados con paños empapados con una solución de detergente desinfectante. Puede emplearse una aspiradora para remover capas de polvo antes del uso del detergente.
- Aspersor de agua. Se emplea un cepillo de cerdas suaves.
- Difusores de luz. Se usa detergente sintético y agua.
- Entradas y salidas de aire. Son limpiados con paños empapados con una solución de detergente desengrasante germicida y agua.
- Paredes y puertas. Son limpiados con paños empapados con una solución de detergente desinfectante y agua.
- Ventanas. Pueden emplearse jaladores de agua comunes.
- Mobiliario. Son limpiados con paños empapados con una solución de detergente desinfectante.
- Tarjas. El interior es tratado con ácido clorhídrico, y tanto el interior como el exterior son limpiados con paños empapados con una solución de detergente desinfectante.

Cuando se requiere, puede llegarse a emplear soluciones detergentes más fuertes que remueven una capa entera del acabado de la superficie

a limpiar (paredes o pisos) para permitir la aplicación de una capa nueva.

- b) Áreas asépticas: Las medidas de limpieza en las áreas asépticas son similares a las empleadas en las áreas generales, sin embargo, son realizadas constantemente, con mayor frecuencia y de manera mas exhaustiva.
- c) Áreas estériles: Igualmente, se emplean medidas similares a las de las áreas asépticas, con la diferencia de ser sujetas adicionalmente de tratamiento con agentes esterilizantes como ácido peracético. El tratamiento esterilizante suele ser muy costoso, por lo que las áreas estériles suelen ser muy pequeñas.

**9.3.6. Preparación de equipos** <<<http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpregs.htm>, 1978 and 1996; [www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.htm](http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.htm), 2004, 16; Avis, 1993, 11-13>>

Al igual que las instalaciones, el equipo debe ser preparado para la producción, y del mismo modo, la limpieza es el elemento principal. El equipo abarca las categorías ya listadas anteriormente y puesto que parte del equipo entra en contacto directo con las preparaciones, debe darse atención tanto a la presencia de partículas de contaminantes como a la carga microbiana, de la cual a su vez, debe prestarse atención tanto a la presencia de microorganismos vivos como a la de pirógenos, inclusive de aquellos liberados por las bacterias después de su lisis. Puesto que la presencia de ciertos microorganismos es mas común que la de otros, es una buena medida dar atención al control de aquellos microorganismos que pueden estar presentes en las instalaciones, en vez de buscar la erradicación de todo microorganismo. Por ultimo, debe entenderse la importancia de no dar pie a la presencia de medios de cultivos como lo pueden ser escamas de piel y rastros de materias primas empleadas en la elaboración de lotes anteriores y que hayan quedado adheridas a la superficie del equipo.

La limpieza del equipo consiste en el uso de detergente, agua purificada y para inyección, y fibras no abrasivas y que no liberen partículas. Deben tallarse las superficies de modo que se elimine cualquier residuo que pueda quedar de la producción. La limpieza debe realizarse tanto antes de comenzar el proceso como una vez terminado, y en ambos casos la limpieza debe ser a fondo. Existen pruebas químicas que detectan la presencia de residuos en el agua de enjuague y que indican hasta que punto debe continuarse antes de considerarse libre de residuos. El enjuague final se realiza con agua para inyección a 80°C.

El secado consiste en el uso de paños limpios o estériles o por secado en seco con aire caliente en flujo laminar. El equipo de vidrio puede ser secado y despirogenizado simultáneamente en un horno de calor seco a una temperatura de 250°C. El equipo ya limpio debe ser cubierto con materiales limpios y secos que no liberen partículas y almacenados en un área limpia.

Debe realizarse el monitoreo de las instalaciones y el equipo en busca de contaminación por microorganismos. Para esto, se suelen tomar muestras de las distintas superficies con el uso de hisopos estériles, los cuales son empleados para la realización de cultivos en la búsqueda de la existencia de crecimiento. Cuando las pruebas son positivas, es necesaria la desinfección de las superficies donde el crecimiento fue detectado. Existen varios desinfectantes disponibles, de los cuales el glutaraldehído ha demostrado la mayor efectividad. Cuando el equipo es desinfectado, debe ser posteriormente enjuagado para eliminar los residuos químicos.

Si el equipo debe estar esterilizado para su uso, existen varias opciones:

- Por autoclave a 121°C y 15 psig por 20 minutos o 137°C y 27 psig por 3 min.
- Por calor seco a 170°C por una hora o 140°C por 3 horas.
- Oxido de etileno.

- Radiación UV o Gamma.

**9.3.7. Preparación de envases** <<<http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpregs.htm>, 1978 and 1996; [www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.htm](http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.htm), 2004, 16; Avis, 1993, 11-13>>

Como se ha visto en capítulos anteriores, los envases tienen una gran influencia en el proceso de diseño y formulación de los parenterales y conforman una parte muy importante del proceso de producción. En general, existen dos categorías de envases:

- a) Primarios: Son los que se encuentran en contacto directo con el fármaco o preparación. Deben ser en la medida de lo posible, inertes con respecto al contenido y deben protegerle de contaminantes y del ambiente. Normalmente se emplean materiales como el vidrio, plástico, elastómeros y aluminio para su elaboración.
- b) Secundarios: Su función principal es proteger al envase primario y a su contenido contra impactos y eventualmente contra la luz durante su manejo, distribución y almacenamiento, además de proporcionar una imagen comercial adecuada. Suelen estar fabricados de plásticos como el celofán o cartón corrugado o prensado.

## 9.4. Procesos de manufactura

### 9.4.1. Filtrado

 <<USP 28, 2004, 2451,2453; Avis, 1993, 119,121,122; Groves, 1991, 46-54>>

El filtrado es un paso importante para la clarificación y eliminación de partículas contenidas como impurezas en las materias primas y que al momento de la

disolución quedan suspendidas en la solución. Las soluciones deben ser filtradas y más de un filtrado puede ser requerido antes del proceso de llenado.

Es importante mencionar que dado que ningún proceso de filtrado es efectivo en un 100%, se espera que exista un porcentaje de partículas que puedan superar los filtros. La USP especifica los niveles de partículas suspendidas que pueden considerarse como aceptables en soluciones de parenterales de alto volumen (Tabla 9-1).

<b>Tamaño de Partícula (micrómetros)</b>	<b>Nº de partículas sobre mililitro</b>
Por método de conteo de partículas por oscurecimiento	
≥ 10	10
≥ 25	2
Por método de conteo de partículas por microscopio	
≥ 10	20
≥ 25	5

Tabla 9-1. Límites de partículas suspendidas permisibles por la USP 28 en una solución estéril.

Otro aspecto importante derivado de la presencia de contaminantes en las materias primas, es la carga biológica que también puede estar presente en dichos materiales. Si bien en muchos aspectos puede considerarse al filtrado como un sistema de esterilización, esto no es del todo preciso, pues como puede apreciarse, existe siempre la posibilidad de que algunas bacterias puedan superar al filtro, aún a los de membrana con porosidades tan estrechas como 0.2 micras. Por tanto es necesaria la esterilización por calor para asegurar la eliminación de los microorganismos presentes en las soluciones filtradas. Los pirógenos por su parte, suelen ser mucho más pequeños que las bacterias mismas, por lo que pueden superar sin problemas al filtro de membrana e incluso resistir la esterilización por autoclave.

#### 9.4.1.1. Tipos de filtrado

Los sistemas de filtrado suelen basarse en tres tipos básicos: por pantalla o tamiz, de profundidad, o de bloque o pastilla. Cada uno de estos sistemas tiene sus propios fundamentos, ventajas y desventajas.

#### 9.4.1.2. Principios y fundamentos

##### 9.4.1.2.1. Clasificación de filtros <<Avis, 1993, 122,123; Groves, 1987, 103-111>>

- a) Filtros de pantalla o tamiz: Consisten en una barrera formada a partir de una superficie plana, la cual posee orificios a todo lo largo de su extensión. Dichos orificios permiten que toda partícula con un diámetro menor al diámetro del orificio mismo, puedan pasar a través de él, mientras que aquellos que sean de un diámetro mayor, quedarán retenidos (Figura 9-10). Uno de los inconvenientes de este tipo de filtros es que conforme más y más partículas son retenidas, los orificios van siendo obstruidos, aumentando la fuerza necesaria para mantener el flujo o aminorando éste mismo e incluso deteniéndolo.

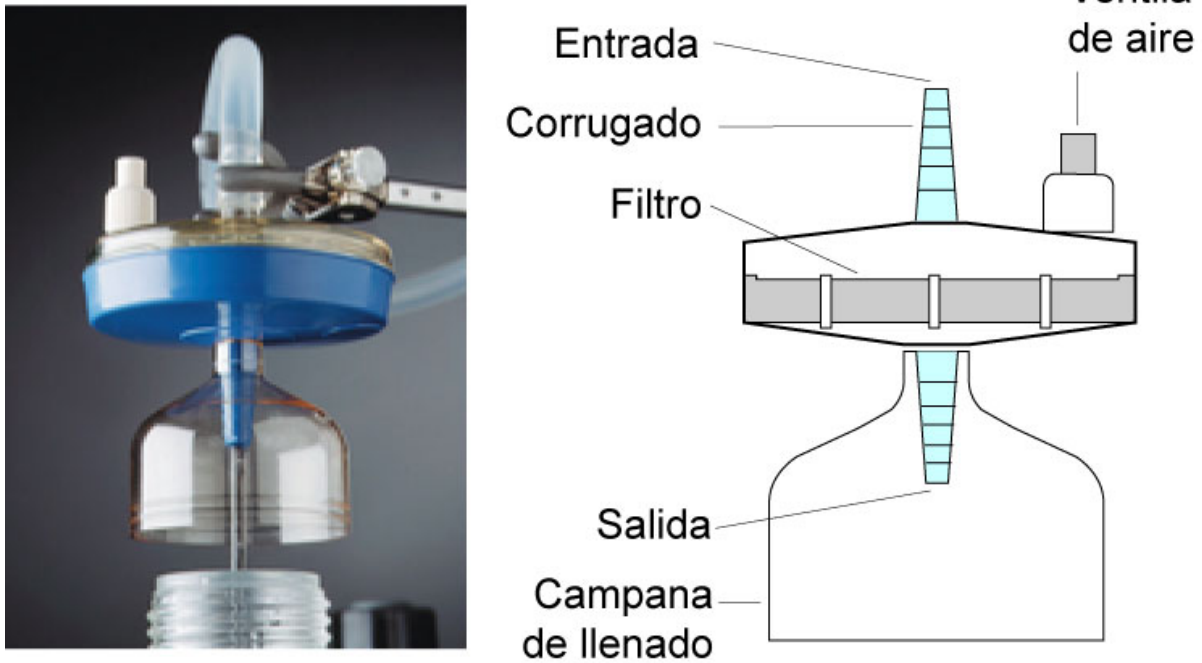


Figura 9-10. Esquema descriptivo de un filtro de membrana, los cuales entran en la categoría de los filtros de pantalla. (<http://www.millipore.de>, Abr. 4, 2005)

- b) Filtros de profundidad: Consiste en fibras o granulados colocados en forma de capas dentro del sistema de flujo de modo tal que el líquido pase a través de él (Figura 9-11). Dichas capas deben ser gruesas, de modo que sea posible que las partículas permanezcan en contacto con los materiales del filtro tanto como sea posible. Dado el grosor de dichas capas, es necesario que los espacios que queden formados dentro del material filtrante sean lo suficientemente grandes para permitir el flujo del líquido. Es por esto que el mecanismo de acción de estos filtros difiere de los de pantalla, siendo las partículas atrapadas por fuerzas gravitacionales, hidrodinámicas o eléctricas o por una combinación de estas. Este tipo de filtros son empleados para el proceso de prefiltrado, generalmente previo al uso de un filtro de membrana. Los materiales empleados para estos filtros suelen ser cerámica, polvo de vidrio o ralladura de metal calentado.



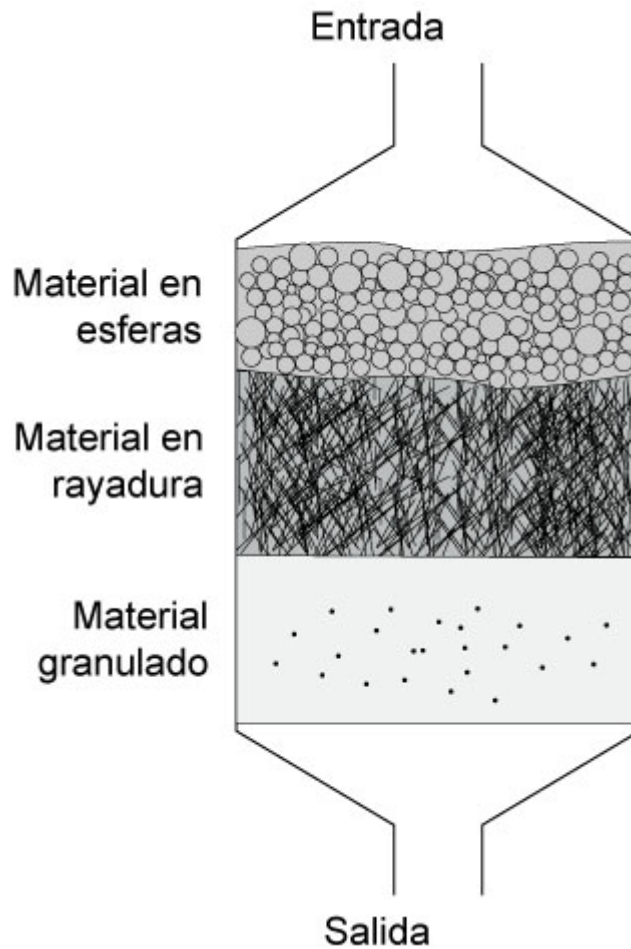


Figura 9-11. Esquema que ejemplifica un posible modelo de filtro de profundidad. Los materiales y formas de los mismos, así como el orden en el que se ordenan en un filtro varían según el tipo de uso.

- c) Filtros de Pastilla: Los filtros de pantalla normalmente cuentan con orificios muy grandes, por los cuales pueden pasar partículas de gran tamaño (Figura 9-12). Una forma de disminuir esto es el uso de materiales que forman una pastilla porosa, soportada por la pantalla y que disminuyen el tamaño de los intersticios por los cuales el líquido puede fluir, lo que permite la retención de partículas más pequeñas.



Figura 9-12. Imagen de un filtro Millipore Polygard®, el cual funciona bajo el principio de filtros de pastilla. (<http://www.millipore.com>, Mayo 24. 2005)

#### **9.4.1.2.2. Teorías de filtración** <<Avis, 1993, 124-126>>

Si bien se mencionan tres tipos de filtrado, en lo práctico, los filtros comerciales pueden estar compuestos de la combinación de distintos filtros para obtener un mejor resultado.

Para tratar de explicar el comportamiento de un filtro existen varias teorías dependiendo del tipo del que se trate. Estas teorías suelen explicar el desempeño de un modo más cualitativo que cuantitativo dada la cantidad de factores que pueden influir y las irregularidades que son inherentes al proceso de filtrado:

- Variación de proporciones en el tamaño de partículas
- Variación en la carga de partículas en el fluido
- Incremento gradual en la resistencia al flujo

El modelo mostrado a continuación es uno de los más efectivos para describir el comportamiento de un filtro de pastilla, que es el más sencillo de describir, sin embargo debe ser contemplado tomando en cuenta los aspectos antes mencionados.

Para determinar la velocidad de flujo tenemos la ecuación 9-14:

$$\text{Velocidad de flujo} = \frac{\text{Fuerza de presión}}{\text{Resistencia al flujo}} \quad (\text{Ec. 9-14})$$

La resistencia al flujo (R) es proporcional a la viscosidad del líquido ( $\eta$ ), al largo promedio del poro (L), al área de exposición inicial al flujo del líquido (A) y a la permeabilidad de la pastilla (K). La ecuación 9-15 relaciona a todas estas variables:

$$R = \frac{\eta L}{KA} \quad (\text{Ec. 9-15})$$

Puesto que como se mencionó, la resistencia al flujo no es constante, sino que cambia gradualmente, la ecuación 9-16 expresa en términos diferenciales:

$$\frac{dv}{dt} = \frac{Nd^4}{128\eta} \cdot \frac{dp}{dL} \quad (\text{Ec. 9-16})$$

donde:

$dv/dt$  = Es la razón de cambio del volumen de líquido que fluye fuera del filtro con respecto al tiempo.

N = Número de capilares (rutas de fluido formadas a través del filtro)

d = Diámetro medio de los capilares.

$dp/dL$  = Es el diferencial de presión a lo largo de la pastilla.

Por su parte, la porosidad depende de las características de la pastilla, como la porosidad, el área, y la compresibilidad. La permeabilidad también suele cambiar conforme el filtro es usado, dada la obstrucción gradual de los capilares, por lo que su cálculo suele hacerse para un tiempo  $t$  por medio de la ecuación 9-17:

$$K = - \frac{L}{A(\Delta p)} \cdot \frac{dv}{dt} \quad (\text{Ec. 9-17})$$

donde:

$\Delta p$  = Es la variación de presión de salida del flujo en el intervalo de tiempo de 0 al tiempo  $t$

Como puede apreciarse, éste modelo describe a grandes rasgos el comportamiento de un filtro, más se requiere de varios aspectos inherentes al filtro que pueden influir en su perfil de desempeño:

- Hinchamiento del material del filtro por el líquido
- Compresibilidad del filtro ante la presión de flujo
- El tamaño y la dinámica de distribución de las partículas en el cuerpo del filtro
- Tendencia de las partículas a flocular y/o cohesionarse.
- Viscosidad efectiva o relativa de la suspensión
- Temperatura de la suspensión
- Velocidad a la que se forma sedimento en el filtro.

Adicionalmente, debe recordarse que los filtros pueden actuar por mecanismos distintos a su grosor del poro y que fuerzas gravitacionales, hidrodinámicas o eléctricas también pueden influir en la retención de partículas. Aún mas, existen

fuerzas de arrastre, difusoras e inerciales dependientes de la velocidad de flujo y de la partícula en el medio que afectan el desempeño del filtro.

Las fuerzas que actúan sobre las partículas también son distintas dependiendo de su tamaño. Así, mientras que el movimiento de una partícula mayor a 20 micras está determinado por las fuerzas inerciales y gravitacionales, aquellas menores a una micra serán influenciadas por el fenómeno de movimiento browniano.

El desempeño y perfil de funcionamiento varía según el tipo de filtro empleado y de las características particulares de éste. Así, mientras un filtro de profundidad acepta una mayor carga de partículas que uno de pantalla, es difícil controlar el tamaño mínimo de partícula que puede ser retenido. Por el contrario, un filtro de pantalla puede controlar de mejor modo el tamaño de partícula que puede pasar a través de él, pero soportan una menor carga de partículas retenidas, se obstruyen fácilmente y pueden ceder ante la presión del líquido. Si bien es posible modificar el desempeño de cada filtro modificando sus especificaciones, en general, tales cambios implican nuevos inconvenientes, propios del tipo de filtro, por lo que la tendencia ha sido la creación de filtros que combinen los distintos tipos básicos para obtener un mejor resultado.

#### **9.4.1.3. Filtro ideal** <<Avis, 1993, 127,128>>

Se podría esperar que un filtro ideal cumpliera las siguientes cualidades:

1. Debería conocerse el tamaño mínimo absoluto y exacto de las partículas que pueden ser retenidas por él.
2. La eficiencia del filtro debe poder ser individualmente evaluada.
3. El proceso de filtración no debe verse afectado por las diferencias de presión

4. Los materiales del filtro no deben degradar o afectar al producto filtrado ni desprender partículas o sustancias que contaminen al mismo
5. Debería ser capaz de ser esterilizado por cualquier método.
6. Debe ser económico y altamente rentable.

**9.4.1.4. Uso de filtros** <<Avis, 1993, 128,129; Groves, 1987, 103-111; Groves, 1991, 136-141>>

El uso de los filtros puede no ser recomendable en los casos en los que el producto a filtrar es un gel o un coloide o cuando las partículas suspendidas pueden formar rápidamente un sedimento en el extremo de entrada del flujo, aglutinándose y obstruyendo el paso del líquido. Estos factores a veces pueden superarse con acciones como la modificación del pH o por el uso de carbón activado, pero tales acciones suelen estar muy limitadas en lo que a productos farmacéuticos se refiere.

Dependiendo del uso para el cual se requiera de filtración, existe una variedad de filtros de distintos materiales:

- a) Papel de celulosa: Son ampliamente usados por su bajo costo. Este material suele emplearse para la filtración principal y como soporte para filtros de tierra diatomácea. Puesto que es un medio fibroso, no debe conformar el último paso de filtrado.
- b) Vidrio sinterizado: Es empleado para la filtración principal y como soporte para filtro de membrana. El material está dispuesto en forma de partículas esféricas de tamaño uniforme.
- c) Metal sinterizado: Es empleado para la filtración principal y como soporte para filtro de membrana y se fabrica también en forma de

partículas esféricas de tamaño uniforme. Se emplea principalmente para la filtración de vapor.

- d) Plástico sinterizado: Este material se emplea para la filtración principal y como soporte para filtro de membrana. El material también está dispuesto en forma de partículas esféricas de tamaño uniforme.
- e) Porcelana no esmaltada: Los filtros más avanzados de este material son lavables, despirogenizables y esterilizables por vapor. Se emplean principalmente para líquidos.
- f) Membranas de plata sinterizadas: Su fabricación es similar a la de metal sintetizado. La plata ofrece la ventaja de tener una actividad antibacteriana que inhibe su crecimiento. Dado que estos filtros son delgados y reutilizables, aunque el material sea costoso, el filtro es accesible.
- g) Membranas de éster de celulosa: Suelen estar elaborados a partir de un éster de celulosa como nitratos o acetatos o de otros polisacáridos como rayón o celulosa y con fibras sintéticas como nylon y olefinas. Estos materiales suelen estar recubiertos de una preparación a base de metil acetato, etanol, agua y glicerina junto con un agente mojante como Triton®. La masa gelatinosa se aplica en finas capas y una vez que el solvente evapora, el material forma esferas microscópicas las cuales son posteriormente removidas. El resultado es una superficie saturada de porosidades microscópicas. Aunque su superficie es capaz de retener partículas por medio de fuerzas electrostáticas, dado lo delgado de estos, su mecánica de funcionamiento asemeja a los filtros de pantalla.

#### 9.4.1.5. Filtros de membrana de Policarbonato <<Avis, 1993, 130>>

Existe una variedad de filtros de membrana, en la cual, la porosidad no se consigue por medio de esferas, sino por neutrones que son bombardeadas en una membrana de poliéster o de Policarbonato de 5 a 10 micras de grosor colocada encima de una placa de  $U^{235}$  (uranio ligero), todo esto dentro de un reactor nuclear. El resultado son microfisiones que producen pequeños túneles cilíndricos verticales de grosores uniformes a lo largo de toda la membrana. Este tipo de membranas tiene alguna ventajas sobre las fabricadas a base de polisacáridos:

- Son más delgadas
- No absorben líquidos
- Son flexibles
- Son resistentes a ácidos

#### 9.4.1.6. Pruebas y validaciones <<Avis, 1993, 130-134; Groves, 1987, 128-134>>

Para la evaluación del desempeño de un filtro existen varias pruebas, cada una encaminada a confirmar su eficacia ante distintos elementos:

- a) Prueba biológica: En este tipo de prueba se emplean microorganismos cultivados, los cuales son puestos en suspensión en un líquido, el cual fluye a través del filtro de prueba. Normalmente se emplean cepas de *Bacillus subtilis*, *Chromobacterium prodigiosum* o *Pseudomona diminuta*, las cuales varían entre sí en sus tamaños promedios desde 0.25 y 1 micra.
- b) Prueba de partículas: En esta prueba se emplea un líquido similar al que habrá de ser filtrado en la producción. Este líquido debe llevar suspendida una carga de partículas bien cuantificada tanto en peso



como en proporción de los distintos tamaños que la componen. El líquido ya filtrado es analizado para evaluar el desempeño del filtro.

- c) Prueba de punto de burbuja: Consiste en la aplicación de un gas a una presión creciente sobre el filtro en la misma dirección en la que fluiría el líquido a fin de determinar la presión mínima necesaria para que el aire atraviese el filtro en la forma de burbujas. Con esta prueba puede determinarse el tamaño de los poros más grandes existentes en el filtro y permite detectar hendiduras o fugas en el mismo. La ecuación 9-18 determina el diámetro del poro:

$$d = \frac{4\sigma \cos \Phi}{P} \quad (\text{Ec. 9-18})$$

donde:

P = Presión mínima para burbuja

$\sigma$  = Tensión superficial de líquido empleado

$\Phi$  = Angulo de posición del filtro

Los filtros compuestos no suelen mostrar resultados confiables ante la prueba de punto de burbuja puesto que deben superar más de una barrera de filtración, por lo que su uso es más bien empleado en capas simples como lo es una lámina de un filtro de membrana.

- d) Prueba de difusión: Esta encaminada a evaluar la relación presión-velocidad de flujo y consiste en aplicar un líquido a través del filtro a fin de determinar la presión mínima para comenzar el flujo y una serie de presiones mayores para establecer la dinámica del flujo conforme la presión cambia.

#### 9.4.1.7. Ventajas del filtro de membrana <<Avis, 1993, 134,135>>

Los filtros de membrana ofrecen varias ventajas sobre los tipos más antiguos (de profundidad y de pastilla) en su uso para parenterales:

- Su eficiencia es casi absoluta
- No son higroscópicos
- Retienen las partículas principalmente en la superficie de cara al flujo pero pueden retener partículas en sus espacios intersticiales.
- Los poros se obstruyen lentamente
- La mayoría son térmicamente estables y pueden ser esterilizados por vapor.
- Son resistentes a las fuerzas de presión ejercidas por el líquido
- La mayoría son resistentes tanto a ácidos como a bases
- Desprenden pocas partículas y dada su apariencia transparente son fáciles de examinar
- Son menos propensos a permitir el paso de sólidos por causa de fluctuaciones de presión
- Puesto que no son tóxicos y son altamente inertes, por lo que el riesgo de contaminación del líquido es muy bajo.

Por el contrario, las desventajas de este tipo de filtros son su costo inicial elevado y dada su capacidad de filtración limitada, la necesidad de sistemas de prefiltrado.

#### 9.4.2. Esterilización <<Därr, 1979, 223-226,228-240; Gennaro, 2000, 876,877,880,886,889,898; Groves, 1987, 38-42>>

La esterilización se define como el proceso en el cual se elimina en su totalidad la existencia de microorganismos. Sin embargo, en un sentido real, los procesos

de esterilización son diseñados en base a una función estadística, en la cual se busca que el método y especificaciones empleadas (temperatura, tiempo, presión, etc.) sean lo suficientemente efectivas como para que la probabilidad de que un solo microorganismo sobreviva sea extremadamente baja. Los métodos de esterilización más ampliamente empleados en la actualidad son:

- a) Esterilización por calor seco: Se emplean hornos (Figura 9-13) que aplican calor seco a presión atmosférica con temperaturas y tiempos que oscilan entre 170°C por una hora a 140°C por 3 horas. Este proceso es muy efectivo, pero no puede ser empleado en muchos materiales.



Figura 9-13. Imagen externa de un horno para esterilización por calor seco Bosch®.  
(<http://www.boschpackaging.com>)

- b) Esterilización por calor húmedo: El uso clásico de autoclave (Figura 9-14) requiere de la aplicación de calor por vapor saturado a temperaturas de 121°C y a una presión de 15 psig<sup>31</sup> por un mínimo de 20 minutos o a 137°C con presión de 27 psig por un tiempo mínimo de 3 minutos. Este método requiere del enjuague previo del equipo con agua para inyección

---

<sup>31</sup> Libras sobre pulgada cuadrada

para eliminar la presencia de pirógenos y no es aplicable si el equipo es susceptible a presiones altas o al calor.



Figura 9-14. Imagen de una cámara de esterilización por vapor de agua SBM®.  
(<http://www.boschpackaging.com>)

- c) Oxido de Etileno: Es efectivo para la esterilización del equipo que no es resistente al calor. Sin embargo, este compuesto es extremadamente tóxico por lo que los residuos del mismo deben ser enjuagados con el uso de agua estéril u otros químicos neutralizantes.
  
- d) Radiación UV o Gamma: Funcionan a partir de la ionización de las superficies a esterilizar. Se emplea principalmente para instrumental, indumentaria o filtros. Normalmente requieren de aparatos que son costosos y su uso puede degradar algunos de los materiales en los que se emplea (Figura 9-15).



Figura 9-15. Imagen de un equipo de esterilización por radiación UV Xenon® para uso en producción en línea. (www.xenon-corp.com)

- e) Limpieza en sitio / vapor en sitio <<Groves, 1987, 247-289; Groves, 1991, 153,154>>: La esterilización compone un proceso complejo que involucra todos los puntos relacionados con la producción y tal proceso debe ser validado a fin de corroborar su efectividad. Todo el material, instrumental y demás objetos que entren en un área estéril, deben estar igualmente esterilizados. Es importante resaltar que la esterilización si bien puede ser realizada con relativa facilidad en objetos pequeños que pueden ingresar en los hornos, cámaras y autoclaves, suele complicarse enormemente conforme el tamaño del equipo aumenta. Para estos casos existe un sistema de limpieza y esterilizado llamado limpieza en sitio / vapor en sitio (CIP/SIP por sus siglas en inglés) que se basa en el principio de incluir dispositivos de limpieza como parte integral de los equipos a fin de permitir su lavado, limpiado e incluso esterilizado sin necesidad de desmontarlos e ingresarlos en dispositivos de esterilización.

El sistema CIP/SIP se aplica principalmente para su uso en tanques de gran tamaño. Estos están equipados con aspersores, los cuales rocían totalmente la superficie interior con una serie de agentes solubilizantes que desprenden los residuos adheridos. Una vez que dichos residuos han sido separados, se procede a su enjuagado con agua para inyección. Dicho enjuagado concluye una vez que el agua no muestra residuos del solubilizante o del producto, todo esto mediante un sistema de monitoreo con sensores altamente sofisticados.

Para el correcto funcionamiento de éste sistema deben determinarse de los pasos a seguir y las especificaciones de cada paso (tiempos y patrones de solubilizado y enjuagado, etc.); los tiempos, temperaturas, presiones, agentes solubilizantes y aspersor adecuados deben ser establecidos. Todo esto requiere de un proceso de experimentación y pruebas y posteriormente de su validación. La tubería para este tipo de sistemas también debe ser diseñada acorde al sistema que haya de establecerse.

Del mismo modo que la limpieza del tanque, la esterilización también requiere de todo un proceso de diseño, evaluación y validación. En general, la esterilización consta de los siguientes pasos:

1. Aplicación de vapor saturado a una presión de 15 a 20 psig desde la parte inferior hacia la parte superior del tanque a la vez que el aire es ventilado fuera.
2. Drenado del condensado que se encuentre en la parte inferior del tanque
3. Permitir que la presión del vapor saturado llegue a los 15 psig o mayor (siempre por debajo de la resistencia máxima del tanque).
4. Mantener la presión y temperatura por el tiempo que esté indicado para cada proceso. (Groves, 1987, Pp. 247-289)

### 9.4.3. Envasado y sellado

**9.4.3.1. Preparación de envases y tapas** <<[www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.pdf), 2004, 17-20>>

**9.4.3.1.1. Componentes de Goma (Elastómero)** <<Avis, 1993, 22-28,150,151; Groves, 1987, 65-70>>

#### 9.4.3.1.1.1. Lavado

El lavado de los elastómeros consiste principalmente en eliminar las partículas provenientes de los contenedores de cartón, rebabas, o polvo que puedan contener. El lavado de estos componentes ha evolucionado del uso de lavadoras de ropa de mecanismo centrífugo a una serie de equipos mas modernos y especializados con distintos principios de funcionamiento y con distintos niveles de eficiencia. El lavado de elastómeros supone una serie de inconvenientes que deben ser superados.

- La fricción y desgaste de los elastómeros producida por el movimiento de las máquinas de lavado debe ser nulo o mínimo.
- El drenado del agua debe ser hecho de modo que las partículas removidas no se asienten nuevamente sobre la cama de elastómeros recién lavados.
- Los detergentes empleados no deben dañar en forma alguna al elastómero y no deben quedar alojados en sus cavidades o ser absorbidos por su superficie.

Dados los avances tecnológicos y la necesidad de reproducibilidad de cada paso del proceso, los equipos de lavado moderno cuentan con sistemas computarizados que permiten la programación de distintos ciclos de lavado, los cuales varían según el mecanismo a emplear, la carga de elastómeros a lavar, su forma y dimensiones y a la calidad del material (Figura 9-18). El agua empleada

debe ser filtrada, para lo cual suele usarse un filtro de 0.22 micras que es capaz de impedir el paso de microorganismos.

El nivel de limpieza alcanzado se compara con el obtenido en lotes anteriores como referencia y para establecer la validez del proceso. El análisis del nivel de limpieza se realiza mediante varias pruebas:

- Conteo microscópico
- Inspección visual
- Conteo electrónico
  - HIAC o bloqueo de luz (Figura 9-17)
  - Climet o esparcido de luz
  - Spectrex o Láser (Figura 9-16)



Figura 9-16. Imagen de un equipo de conteo de partículas Spectrex® Partascope.  
([www.spectrex.com](http://www.spectrex.com))





Figura 9-17. Imagen de un equipo de conteo de partículas HIAC® 9703. ([www.particle.com](http://www.particle.com))

Una vez lavados, los elastómeros son colocados en bolsas de polipropileno o contenedores de acero inoxidable y transferidos para esterilización o lubricación.



Figura 9-18. Lavador y esterilizador de tapas de elastómero SBM®. (<http://www.boschpackaging.com>)

#### **9.4.3.1.1.2. Esterilización**

La esterilización de los elastómeros suele realizarse mediante el uso de autoclave debido a la capacidad del vapor de hacer penetrar rápidamente al calor y a que este sistema no reseca al material. El óxido de etileno tiene el inconveniente de adherirse a la superficie del elastómero de manera temporal pero con un tiempo de liberación elevado y por tanto, inconveniente. Un problema del uso de esterilización por vapor son los márgenes tan estrechos de operación, pues una temperatura levemente superior a la de esterilización puede producir la degradación o deformación del componente, mientras que una inferior puede no conseguir la esterilidad buscada.

Una vez terminado el ciclo de esterilizado, los elastómeros son secados, para lo cual se emplea presión de vacío directamente a la autoclave o colocando los elastómeros a secado con aire en flujo laminar a 55°C por alrededor de 1 o 2 horas. Finalmente, deben almacenarse en un con humedad ambiental controlada hasta el momento en el que son empleados, el cual no debe pasar de un cierto tiempo pues los elastómeros deben ser desechados.

#### **9.4.3.1.1.3. Siliconización**

El silicón se emplea como un lubricante necesario durante la etapa de sellado de los viales y otros envases. Los procesos automatizados y de alta velocidad requieren de insertar las tapas en un solo paso, lo que puede generar que el tapado no se dé de modo completo o adecuado. El silicón permite que la parte interna de la tapa penetre adecuadamente en la boca del envase. Una ventaja adicional de esto es que el envase permanece destapado por solo un pequeño instante, disminuyendo el riesgo de contaminación o u absorción de humedad.

Existe tanto el aceite de silicón como una emulsión acuosa del mismo, cada uno de los cuales es adecuado para distintos tipos de preparaciones parenterales. El silicón puede aplicarse tanto hirviendo al elastómero en él, por simple remojo o mediante la aplicación en el área de contacto por medio de un aplicador rotatorio. Si bien el silicón es un elemento necesario, se buscan soluciones que representen un menor riesgo de contaminación, como cubiertas de polímero que alisan la superficie del elastómero y facilitan el deslizado del mismo dentro del envase.

**9.4.3.1.2. Componentes de Vidrio** <<Avis, 1993, 29-32,147-150; Gennaro, 2000, 923-925; Groves, 1987, 26-38>>

Conforman una gran parte de los envases para parenterales de bajo volumen y son esencialmente más resistentes temperaturas y humedades elevadas por un mayor periodo de tiempo, pero menos resistentes al impacto. Esto debe ser tomado en cuenta durante su preparación.

**9.4.3.1.2.1. Lavado**

El lavado de los envases de vidrio tiene la finalidad de eliminar las posibles partículas encontradas dentro del mismo. Considerando que muchas de estas partículas pueden provenir del cartón que es empleado para su empaque y traslado. Puesto que un lavado normal con partículas de carbón en el interior puede producir el mojado de estas y su adherido a las paredes internas, haciéndolas más difíciles de eliminar, actualmente se emplea un empaque adicional consistente en una bolsa plástica, la cual protege varios envases simultáneamente. El aire es extraído y la bolsa es sellada herméticamente impidiendo el paso de partículas a su interior y sellando las bocas de cada envase,

con lo que no solo se evita el paso de partículas sino de insectos. De este modo se facilita enormemente el lavado de los envases.

Existe una gran variedad de modelos de máquinas de lavado para los envases de bajo volumen, aunque en general, todas emplean el mismo método, el cual consiste en la inyección de agua y aire a través de agujas las cuales son colocadas apuntando hacia arriba, mientras que los envases son colocados con la boca hacia abajo sostenidos por rejillas que los mantienen a una distancia fija de las agujas (Figura 9-19). Los ciclos y las presiones empleadas varían dependiendo del envase a ser lavado. Algunos modelos incluyen el uso de vapor dentro de los ciclos de lavado y en todos los casos, por lo menos los últimos enjuagados deben ser hechos con agua para inyección filtrada.



Figura 9-19. Sistema automatizado en serie de lavado de envases Bosch® RQN.  
(<http://www.boschpackaging.com>)

En general, un ciclo de lavado se compone de:

1. Lavado interno. Agua para inyección filtrada caliente
2. Lavado externo. Agua para inyección filtrada caliente
3. Interno. Aire Filtrado

4. Lavado interno. Agua para inyección filtrada caliente
5. Lavado externo. Agua para inyección filtrada caliente
6. Interno. Aire Filtrado
7. Lavado interno. Agua para inyección filtrada caliente
8. Interno. Aire Filtrado
9. Por último, se retira la rejilla con los envases y se llevan a esterilización.

#### 9.4.3.1.2.2. Esterilización <<Groves, 1987, 42-49>>

Los envases de vidrio suelen ser esterilizados por medio de calor seco, el cual tiene la ventaja de eliminar los pirógenos presentes. Adicionalmente, no se requiere del secado de los envases, y al encontrarse secos se mantienen estériles por más tiempo. Un ciclo de esterilización con calor seco suele constar de calentamiento a presión ambiental por 4 horas a 250°C.



Figura 9-20. Túnel de despirogenización Bosch® SQL. Este equipo aplica aire a una temperatura de 350°C para reducir el tiempo de esterilización. ([www.boschpackaging.com](http://www.boschpackaging.com))

#### **9.4.3.1.2.3. Siliconización**

La siliconización de los envases de vidrio se realiza en los casos en los que son llenados con polvos o liofilizados. Esto con el fin de que no se adhieran a la pared interna.

El proceso consiste en la aplicación de una emulsión de silicón en los envases por medio de una máquina de lavado, la cual rocía la emulsión dentro de los envases. Una vez aplicado el silicón, los envases son nuevamente colocados en el horno seco y son calentados por 5 horas a 250°C para hornear el silicón y adherirlo a la pared del envase. Este procedimiento tiene la ventaja adicional de esterilizar y eliminar los pirógenos nuevamente.

#### **9.4.3.1.3. Componentes de Plástico**

##### **9.4.3.1.3.1. Lavado** <<Avis, 1993, 33,34,151,152>>

Los envases semirígidos de plástico tales como viales, son lavados con el mismo método que sus similares de vidrio. Una vez lavados, los envases pueden ser colocados en bandas transportadoras que los dirijan al sitio de llenado o dependiendo del plástico del que estén hechos, a su esterilización por radiación.

Por su parte, las bolsas plásticas no son lavadas y en muchos casos se recomienda su fabricación poco antes de ser llenadas para disminuir el riesgo de contaminación. Su fabricación debe realizarse en un ambiente limpio y debe evitarse sobre todo la contaminación por partículas mediante el control de las cargas electrostáticas que pueden estar presentes y a la eliminación de los contaminantes mediante soplado y/o aspirado de la película plástica antes de la formación de la bolsa.

#### **9.4.3.1.3.2. Esterilización** <<Groves, 1987, 50-52>>

Los medicamentos envasados en envases plásticos normalmente solo pueden ser esterilizados por autoclave aunque no todos pueden soportar este proceso por el riesgo de deformación o degradación. En este caso, normalmente la decisión de esterilizar un medicamento después de su envasado es evaluada caso por caso.

#### **9.4.3.1.3.3. Llenado y sellado** <<Avis, 1993, 152>>

Los envases semirígidos pueden ser llenados y tapados del mismo modo que los envases de vidrio. Las bolsas por su parte requieren de equipo especial que oriente cada envase al área de llenado y lo coloque en la posición correcta (Figura 9-21). Una vez llenados, las bolsas son selladas, normalmente junto con uno o más tubos colocados en la zona de sellado y que serán empleados para conectar los dispositivos para infusión intravenosa. Estos tubos se encuentran equipados con una membrana protectora en su extremo final que mantiene sellado al envase y que es punzada para permitir el paso del líquido.

Los sistemas BFS (también llamados FFS)<sup>32</sup> no requieren lavado, pues son formados inmediatamente antes de ser llenados, por lo que se encuentran estériles y varias veces no requieren de esterilización posterior pues los líquidos vertidos pueden haber sido ya esterilizados por filtración. Una vez que estos envases son llenados, son sellados por calor (Figura 9-22) <<Groves, 1987, 195,197-199>>.

---

<sup>32</sup> BFS son las siglas de Blow/Fill/Seal y FFS de Form/Fill/Seal de los cuales se hace mención en el capítulo 6.

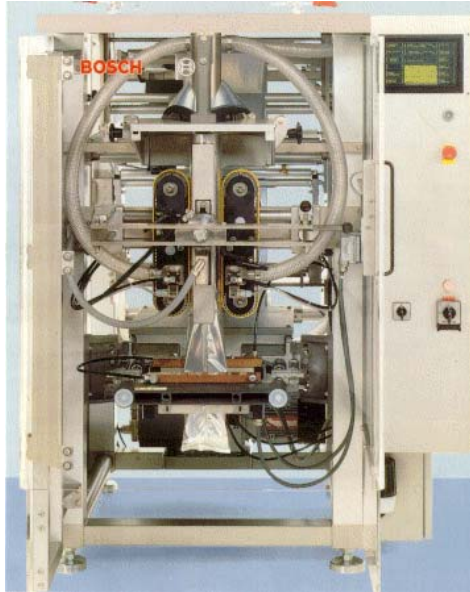


Figura 9-21. Máquina de llenado de bolsas plásticas Bosch® SVB, fabricadas por tecnología FFS. Este modelo no está diseñado para bolsas estériles pero se asemeja a los mismos. ([www.boschpackaging.com](http://www.boschpackaging.com))



Figura 9-22. Máquina envasadora para sistema BFS ([www.rommelag.com](http://www.rommelag.com))



#### 9.4.3.2. Equipo de llenado <<Avis, 1993, 73-77; Gennaro, 2000, 926-928>>

El tipo de maquinaria y método de llenado a ser seleccionados dependerá de la forma farmacéutica y del volumen de producción deseado.

Las formas líquidas como soluciones y suspensiones, suelen emplear métodos similares, mientras que para los polvos se emplean métodos propios. Los liofilizados suelen ser llenados como soluciones o suspensiones antes de ser secados en frío por lo que emplean el mismo método que las formas líquidas. Para el caso de los líquidos, los métodos empleados son:

- a) Pistón: Consiste en una jeringa o pistón, una válvula de tres pasos, una leva, y un vernier ajustador de volumen que permite controlar el largo del nivel del pistón a fin de controlar el volumen de llenado (Figura 9-23). La válvula de tres pasos está conectada tanto al pistón, como al producto a granel y a la aguja de llenado. Muy a menudo, para las soluciones, suele emplearse un filtro de 0.2 a 1.0 micras. El movimiento del pistón depende de la leva a la distancia predeterminada por el vernier, acciona la válvula de tres pasos de modo que desplaza un volumen de líquido de la preparación a través de la válvula hacia la cavidad del pistón y de ahí nuevamente a través de la válvula hacia la aguja de llenado para finalmente ser inyectada en el envase final. Este mecanismo es básico y puede variar en su tamaño o aditamentos técnicos, según el volumen de producción y la velocidad para la que estén diseñados.
  
- b) Bomba química giratoria: Opera bajo el principio de una bomba de desplazamiento positivo, operada por un motor eléctrico. Conforme los engranes de la máquina giran, el líquido es succionado hacia las cavidades vacías desde el tanque donde está la preparación, a través del tubo de alimentación. El fluido es empujado por el movimiento de los engranes hacia la aguja de llenado y las revoluciones son contadas

hasta el número predeterminado y es cuando el motor se detiene. Para dar ritmo al proceso, se activa un medidor de tiempo que establece un ritmo de detención e inicio del bombeo, lapso en el cual el envase que ha sido llenado se mueve y cambia por un envase vacío para comenzar un nuevo ciclo de llenado.



Figura 9-23. Imagen de un equipo de llenado Bosch® MRF que emplea un sistema de pistón.  
([www.boschpackaging.com](http://www.boschpackaging.com))

- c) Tiempo / presión: El sistema es muy similar al de la bomba química, con la diferencia de que el flujo es detenido por medio de una válvula en lugar de detener el motor. El volumen del fluido vaciado es medido por el tiempo que la válvula permanece abierta a una presión dada (Figura 9-24).

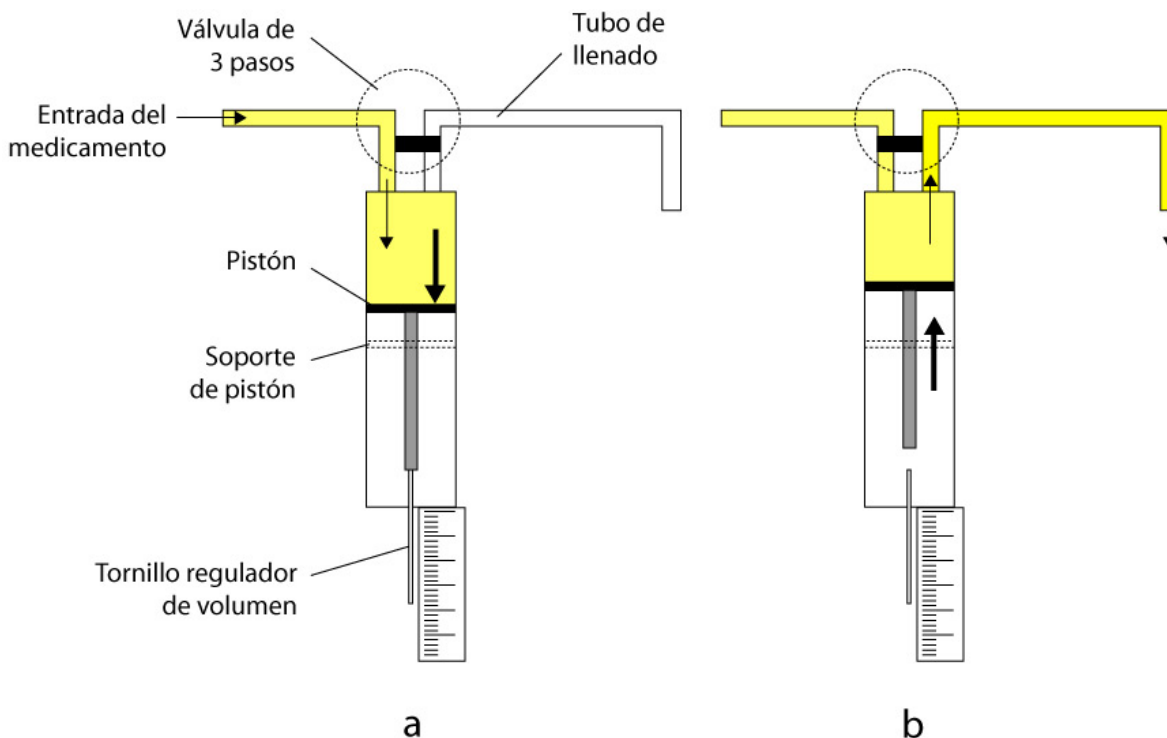


Figura 9-24. Ejemplificación de un posible mecanismo de llenado por pistón. a) El medicamento es bombeado dentro del cilindro, retrayendo el pistón hasta el punto predeterminedo. b) El pistón es empujado mecánica o neumáticamente hacia arriba bombeando el medicamento al envase. Los mecanismos pueden variar según el fabricante.

Para los polvos, se emplean sistemas de pistón que operan de modos distintos, pero en casi todos los casos el fundamento es el llenado de una cavidad con el polvo y su expulsión posterior en el envase. Los equipos experimentales o de muy baja escala de producción suelen emplear un método en el que un cilindro conectado a un sistema de vacío es empleado para succionar el polvo hacia su cavidad interna, la cual puede ser ajustada para regular la cantidad de polvo que puede contener. La presión de vacío puede ser detenida o revertida posteriormente para desalojar el polvo succionado y verterlo en el envase. Los equipos de producción para volúmenes elevados de producción suelen emplear un sistema de pistón consistente en cilindros dispuestos en un sistema giratorio (Figura 9-25). El polvo es vaciado hacia el interior de los cilindros, llenándolos, a la vez que gira. Cuando la apertura del cilindro gira hacia abajo, el pistón empuja al polvo fuera del cilindro, haciéndolo caer dentro del envase.

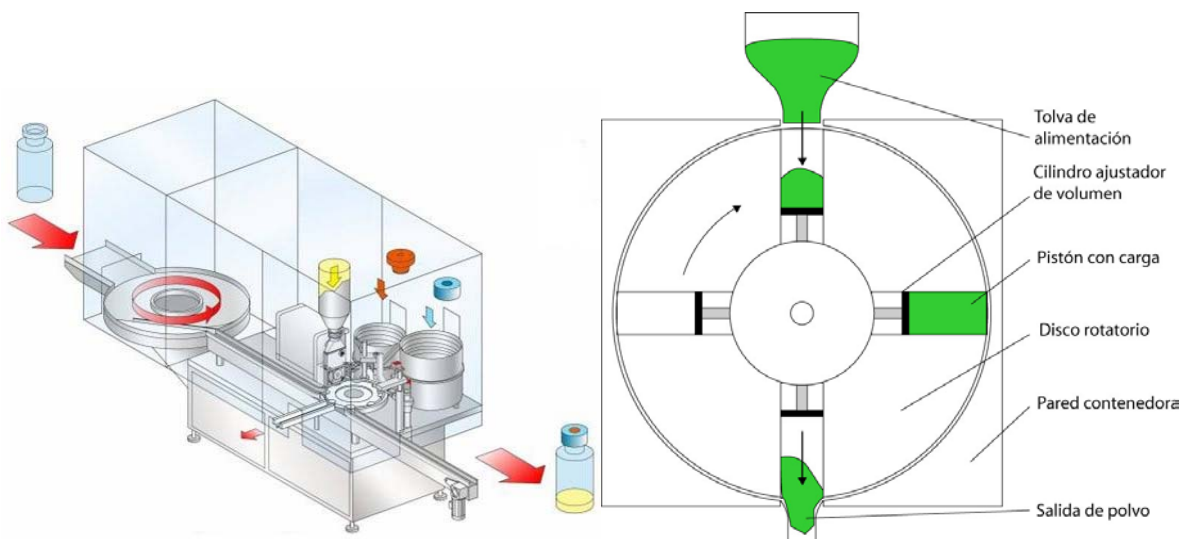


Figura 9-25. Esquemas descriptivos de un equipo de llenado para polvos por sistema giratorio. (imagen izquierda [www.boschpackaging.com](http://www.boschpackaging.com))

Un mecanismo distinto que se ha difundido es el barrena, en el cual el polvo es empujado a lo largo de un cilindro por medio de una barrena. El volumen de polvo vertido es determinado por la cantidad de giros dados por la barrena.

Cualquiera que sea el mecanismo empleado es importante conocer las propiedades del polvo, en cuanto a la forma de partícula, propiedades de flujo, distribución del tamaño de partícula, etc., a fin de poder realizar un llenado uniforme y eficiente.

#### 9.4.3.3. Tratamiento por gases inertes <<Avis, 1993, 70-73>>

Los gases inertes suelen ser empleados para saturar el espacio normalmente ocupado por aire en los envases con el fin de evitar la oxidación de su contenido (Figura 9-26). Normalmente se emplean nitrógeno y argón, de los cuales éste último suele dar mejores resultados puesto que es más pesado del aire, desplazándolo y asentándose mejor en el interior del envase. Se emplea tanto para liofilizados como para polvos y líquidos, y según la forma farmacéutica de que se trate, es distinto el método de aplicación.

- a) Liofilizados: Se aprovecha el vacío generado en las cámaras, de modo que el aire interno es extraído. Para reestablecer la presión interna de la cámara se emplea alguno de los gases inertes, los cuales por diferencial de presión ingresan en los envases, después de lo cual son tapados.
- b) Polvos: Un primer método consiste en el empleo de agujas que soplan el gas inerte dentro del envase después de haber sido llenado y poco antes de ser tapado a fin de purgar el aire ambiental que contienen. Este proceso requiere de un gran control de la presión, distancia y velocidad del soplado y purgado, sobre todo considerando que el llenado y tapado son procesos continuos, que el polvo puede ser expulsado del envase y que el aire puede volver a ingresar si no se sella el envase de inmediato.

Un segundo método consiste en la realización de los pasos de llenado y tapado dentro de cámaras selladas saturadas con el gas inerte, lo que suele ser más efectivo pero ofrece una serie de complicaciones técnicas y aumento de costos.

- c) Líquidos: Existen dos técnicas similares para el purgado del aire. En el primer método se emplea una doble aguja durante el llenado, una de las cuales inyecta el líquido en el envase mientras que la otra inyecta al mismo tiempo al gas inerte para el purgado. En el segundo método se emplea una técnica similar a la utilizada para los polvos con la diferencia de que el aguja es sumergida en el líquido, después de lo cual se sopla el gas, lo que permite un purgado más eficiente.

En todo caso, debe de filtrarse el gas empleado, normalmente con un filtro de esterilización de 0.45 micras o menor.



Figura 9-26. Equipo integral de llenado de viales con sistema de inyección de gas inerte Bosch@ FLM. (www.boschpackaging.com)

#### 9.4.3.4. Sellado <<Avis, 1993, 80-82,154,155; Gennaro, 2000, 928,929>>

El sellado es indispensable en todo contenedor, el cual se realiza inmediatamente después del llenado, en la misma área. En ocasiones es necesario el uso de un segundo sellado como norma de seguridad para verificar que el primero no ha sido violado. El tipo de sellado a realizar depende del tipo de envase que ha sido empleado:

- a) Ampolletas: Las ampolletas son selladas por medio de un sistema de sopletes que funden el vidrio, a la vez que le dan la forma que conocemos y que facilita su apertura
  
- b) Botellas, cartuchos y viales: En estos, el primer sello consiste en la tapa de elastómero que es colocada inmediatamente después del llenado, mientras que el segundo es el arillo de aluminio o plástico que se coloca abarcando la boca del envase y el elastómero para mantenerlos juntos. Algunos arillos contienen una placa que funge como sello de garantía, cubriendo la superficie externa del elastómero para evitar punciones (Figura 9-27).

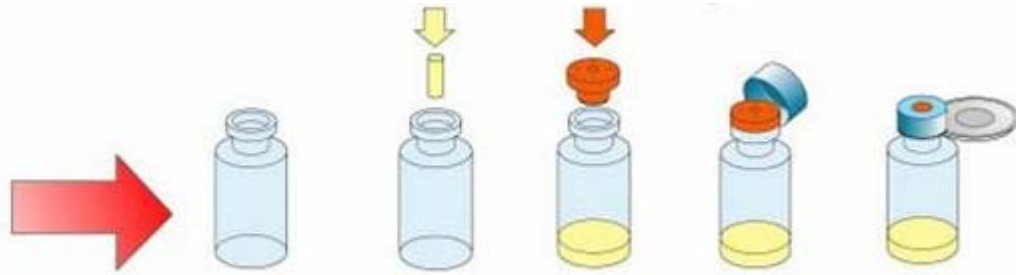


Figura 9-27. Esquematización de los pasos de llenado y sellado de viales.  
 ([www.boschpackaging.com](http://www.boschpackaging.com))

- c) Jeringas: Puesto que los émbolos deben ser completamente introducidos en el cuerpo de la jeringa, es necesario el uso de técnicas que permitan la salida del aire contenido en el mismo, tales como la colocación de las jeringas en sistemas de vacío en las cuales se introduzca simultáneamente al émbolo o el uso de alambres delgados entre el embolo y la pared interna del cuerpo de la jeringa, creando un túnel por el cual escape el aire mientras se introduce al émbolo.

#### 9.4.3.5. Inspección final <<Avis, 1993, 87; Gennaro, 2000, 934>>

La inspección final consiste en la verificación por medios visuales de que los productos terminados cumplen en apariencia con las características necesarias para poder ser distribuidos. La inspección debe observar:

- Defectos o daños en el envase
- Falta de tapa, arillo o sellado deficiente
- Presencia de manchas, fibras, o cualquier partícula
- Presencia de turbidez

La inspección emplea una lámpara con luz adecuada que se proyecta sobre los envases mientras tienen un fondo negro y uno blanco para detectar contrastes. La inspección sigue siendo visual en la mayoría de los casos, pues aunque existen

sistemas electrónicos, estos carecen de patrones de juicio tan certeros como los del personal de inspección (Figura 9-28). El proceso de inspección debe ser hecho antes del etiquetado para permitir una observación adecuada y en ningún momento es sustituto de las pruebas de control de calidad.

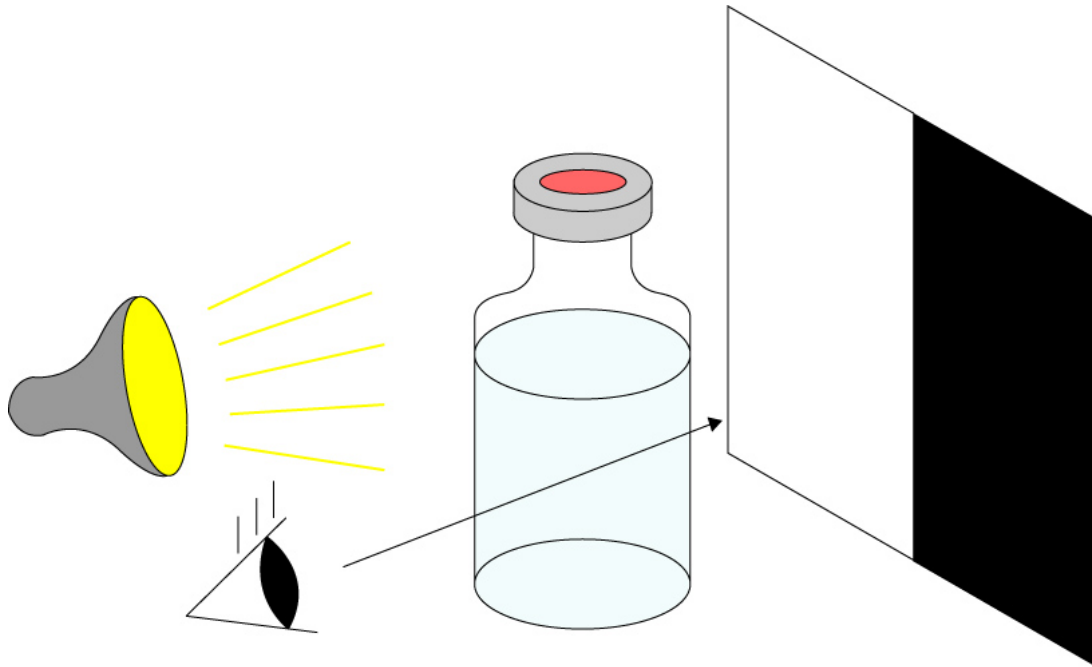


Figura 9-28. Esquema básico de la inspección visual de medicamentos envasados.

#### 9.4.4. Etiquetado <<Avis, 1993, 87,88>>

Aunque el etiquetado comprende una operación extensa en cuanto a los factores que involucra, basta con señalar los detalles más importantes a considerar al momento de escoger y aplicar la etiqueta al envase:

- a) Selección del pegamento: El tipo de pegamento en gran medida dependerá del tipo de envase y del tratamiento que este haya podido recibir en su superficie externa. El vidrio y los plásticos suelen requerir de distintos pegamentos y en los casos en los que las superficies de los



envases estén tratadas con silicón u otros lubricantes, éstos serán más difíciles de etiquetar.

- b) Velocidad de etiquetado: Permeabilidad del envase para el pegamento. Principalmente en el caso de los plásticos, existe el riesgo de que el pegamento pueda permear a través del envase y contaminar el contenido, por lo que debe ser evaluada ésta posibilidad.
- c) Impresión vs etiquetado: La impresión en el envase puede traer varios inconvenientes como dificultar la inspección, impedir el lavado externo del envase o permeado de la pintura a través del envase.

## 9.5. Parenterales de gran volumen

### 9.5.1. Preparación de las formulaciones

#### 9.5.1.1. Soluciones <<Avis, 1993, 113,115,116,118,119>>

Las soluciones conforman la mayoría de las preparaciones para los parenterales inyectables de gran volumen. Su elaboración suele ser bastante sencilla en lo concerniente a la solubilización de los componentes. Para esto normalmente se requiere del llenado de los tanques de preparación con una cantidad de agua suficiente para solubilizar la totalidad de los componentes. Esto normalmente se logra con un 50 a 80% del volumen total pero puede variar según la formulación. Una vez vertida el agua, se agregan los componentes, preferentemente uno a uno agregándose el siguiente hasta que el anterior haya sido completamente disuelto, esto para facilitar los muestreos después de cada disolución. En ocasiones puede ser necesario que la solubilización sea hecha en un orden particular, sobre todo cuando las solubilidades de los componentes

varían significativamente y cuando el muestreo y cuantificación de los componentes puede verse dificultada con cierto orden de disolución.

Los tanques empleados para la preparación de la solución suelen contar con sistemas de agitación que faciliten y aceleren el proceso, así como también cuentan con sistemas de enchaquetado, los cuales mantienen caliente al agua para inyección, lo que también colabora en la disminución del tiempo de disolución. La temperatura empleada y el tiempo que esta es mantenida es de gran importancia cuando alguno de los componentes es termolábil por lo que debe ser cuidadosamente establecida y monitoreada.

Una vez que todos los componentes han sido solubilizados, se vierte el resto del agua para inyección, hasta llegar al aforo. La solución es entonces muestreada para la cuantificación de los componentes, a fin de comprobar la correcta composición de la solución. Si alguno de los componentes no se encuentra en la cantidad necesaria, deben hacerse los cálculos necesarios para determinar el ajuste posible y cuantificar nuevamente, una vez que haya sido hecho. Los métodos de cuantificación deben ser precisos, sencillos y deben realizarse en poco tiempo, dado el retraso en la producción que pueden representar. El uso de técnicas más complejas como la cromatografía HPLC puede ser muy útil, pero se recomienda su uso en casos realmente necesarios, dado el tiempo que pueden tomar.

El tamaño de los lotes producidos en lo que a los parenterales de alto volumen se refiere puede variar, sin embargo, puesto que gran parte de estos productos lo conforman presentaciones de un litro, es de esperarse que tales lotes puedan contabilizarse por miles de litros. Las implicaciones del tamaño de un lote son varias y deben considerarse cuidadosamente a fin de establecer la mecánica de operación. En ocasiones el tamaño del lote deberá ajustarse a las circunstancias de producción:

- a) Vida útil del agua para inyectables. Uno de los factores determinantes más importantes es el tiempo que el agua para inyectables tiene de vigencia antes de ser desechado. El agua para inyectables puede ser empleada dentro de las 24 horas posteriores a su obtención, por lo que el proceso de un lote debe durar menos de 24 horas.
  
- b) Equipo disponible. La cantidad y capacidades del equipo de producción es un factor que limita el tamaño del lote. Los tanques, los equipos de llenado, autoclaves y otros equipos, tienen capacidades definidas y no pueden ser modificadas.
  
- c) Tiempo requerido por operación. Toda operación requiere de un tiempo fijo de realización; las autoclaves requieren de un tiempo de calentamiento, esterilización y enfriamiento, así como también una maquina de llenado puede realizar un determinado número de ciclos por hora.
  
- d) La carga biológica. Conforme el tiempo pasa, la cantidad de microorganismos que pueden depositarse sobre la solución va en aumento.

#### **9.5.1.2. Emulsiones** <<Avis, 1993, 118,119>>

Las emulsiones suelen constar de lípidos (normalmente aceites) en proporciones de 10% a 30% en forma de microgotas dentro de una fase acuosa continua. A diferencia de las soluciones, ésta preparación presenta una serie de consideraciones adicionales como el hecho de que las gotas de aceite deben tener un diámetro máximo de 0.5 micras a fin de no interferir con el sistema retículo endotelial o bloquear vasos sanguíneos. Además, suelen ser

termodinámicamente inestables, lo que no permite el uso de autoclaves para su esterilización.

Para ilustrar el proceso de elaboración de una emulsión para uso inyectable, se muestra el siguiente ejemplo:

Formula para una emulsión al 10%

Aceite de soya	10.0 g
Fosfatidos fraccionados de huevo	1.2 g
Glicerol USP	2.5 g
Agua para inyección	100 ml

Proceso:

1. Se eluye el glicerol en agua en el tanque de mezclado.
2. Se vierte el fosfatido en la solución y se agita vigorosamente para formar una emulsión
3. La emulsión es filtrada para remover partículas
4. Por separado se filtra el aceite de soya y el filtrado es vertido en un segundo tanque de mezclado junto con la emulsión de fosfátido, sorbitol y agua mientras es agitada vigorosamente para formar una nueva emulsión.
5. Se homogeneiza la emulsión con el uso de un homogenizador a 70°C para obtener un tamaño de partícula uniforme y menor o igual a 0.5 micras.
6. Se ajusta el pH a 8.5 con HCl o NaOH.

### 9.5.1.3. Otros <<Avis, 1993, 119>>

Existen productos que por su naturaleza, no pueden ser elaborados en solución pero que requieren ser administrados como parenterales de alto volumen.

Un ejemplo de esto es la urea, que debe ser administrada por este medio pero que pueden corroer los tanques de mezclado y/o que pueden degradarse rápidamente si se encuentran en solución. En estos casos el paso común es la preparación del producto en su forma seca (liofilizado o polvo) y después su reconstitución con un diluyente especial, preparado y envasado como un parenteral de alto volumen, en el cual habrá finalmente de ser inyectado para su infusión en el paciente.

### 9.6. Parenterales de bajo volumen <<Avis, 1993, 1,2; Turco, 1979, 15-18>>

En general, podemos establecer las siguientes categorías de inyectables de bajo volumen:

- a) Productos farmacéuticos: Constan de principios activos orgánicos o inorgánicos que se hayan en solución, suspensión, emulsión o en forma de polvos o cristales preparados para su constitución o reconstitución.
- b) Productos biológicos: Son preparados a partir de fuentes biológicas como es el caso de las vacunas, toxoides o extractos biológicos.
- c) Agentes diagnósticos: Entre estos pueden contarse las formulaciones para rayos X, medios de contraste o tintes para evaluar la función de órganos.
- d) Agentes alérgicos: Son preparaciones encausadas a su uso para la detección o tratamiento de alergias.
- e) Radiofarmacéuticos: Se emplean para facilitar la detección de enfermedades.
- f) Productos dentales. Anestésicos.

- g) Productos biotecnológicos o genéticamente alterados: Ejemplos de estos son vacunas y proteínas como los anticuerpos.
  
- h) Liposomas y lípidos.

Todas estas categorías son básicamente sujetas a los mismos principios de preparación y es responsabilidad del departamento de producción el elaborar un producto que cumpla con las especificaciones de potencia, esterilidad, ausencia de pirógenos y buen envasado, etiquetado y presentación al usuario final.

### **9.6.1. Manufactura**

El proceso de manufactura de los parenterales de bajo volumen es esencialmente similar al de otros productos farmacéuticos. Como se ha mencionado en varias ocasiones, cada paso de este proceso tiene a la limpieza como una de sus máximas prioridades.

#### **9.6.1.1. Soluciones** <<Avis, 1993, 34-39>>

Las soluciones son la presentación farmacéutica más común y consisten en la disolución del principio activo en un solvente, de los cuales el agua es el más utilizado. En ocasiones puede ser necesario el uso de solventes para aumentar la solubilidad del medio. En menor proporción suelen emplearse aceites vegetales, cuando el principio activo no es soluble en solventes polares.

La producción de un parenteral de bajo volumen puede ser bastante compleja tanto en la cantidad de pasos como en el orden en el que están secuenciados y en ocasiones, en la agrupación de varias operaciones que terminan convergiendo al final del proceso. En los capítulos anteriores se ha mencionado la importancia de

las propiedades del principio activo en cuanto a la formulación y al tipo de procedimientos con los que puede ser procesados. De este modo, por ejemplo, un principio activo que es termolábil debe ser esterilizado por procesos que no involucren calor, mientras que uno que tiende a degradarse en solución deberá ser solubilizado hasta el momento previo a administrarse.

Para poder ilustrar el proceso de elaboración de una solución estéril, se incluye el siguiente ejemplo, en el cual el principio activo es termolábil. El proceso se divide en tres etapas:

1. Preparación de la formulación no estéril
2. Filtración estéril
3. Subdivisión y llenado en condiciones asépticas.

La fórmula de esta solución es:

Principio activo	10 mg	Principio activo
Fosfato monobásico de sodio (monohidrato)	8.3 mg	Agente amortiguador
Fosfato dibásico de sodio (anhídrido)	11.29 mg	Agente amortiguador
Alcohol bencílico	9.0 mg	Conservador
Hidróxido de sodio 1 N	c.b.p. pH ≈ 7.0	Ajustador de pH
Agua para inyección USP	c.b.p. 1 ml	Solvente

#### Etapas I. Preparación de la formulación no estéril

1. Se coloca el agua para inyección en un tanque presurizable de acero inoxidable con un exceso de volumen de 10% para cubrir la pérdida por evaporación.
2. Se calienta el agua para inyección a 121°C por 20 minutos. Se deja enfriar hasta 60°C y se mantiene la temperatura.

3. Verter el equivalente al 30% del volumen total de la formulación del agua para inyección en un envase ventilado. El resto se conserva para aforar posteriormente.
4. Se agrega al 30% del agua el fosfato monobásico de sodio (monohidrato) y el Fosfato dibásico de sodio (anhidro) para su disolución. El agua debe permanecer a los 60°C y debe agitarse el medio para facilitar la disolución.
5. Una vez terminada la disolución se permite al agua enfriarse hasta 25-30°C y se agrega el conservador para su disolución (se recomienda agitar). De ser necesario, la solución debe ser balanceada a un pH de 6.8 a 7.0 aplicando NaOH 1 N.
6. Se afora con el agua para inyección restante.

#### Etapa II. Filtración estéril

1. La solución preparada es filtrada mediante un sistema que conste de un prefiltro de clarificación y de un filtro de membrana esterilizante.
2. El filtrado debe ser vertido directamente mediante bombeo en un tanque estéril de acero inoxidable o vidrio tipo I.

#### Etapa III. Subdivisión y llenado en condiciones asépticas

1. Se realiza el llenado aséptico de los envases finales con la solución preparada.
2. Se tapan los envases asépticamente procurando la esterilidad del contenido.
3. Se realizan muestreos de las soluciones envasadas a fin de realizar pruebas de control de calidad.
4. Se inspeccionan todas las unidades producidas visualmente en la búsqueda de defectos en el envase o impurezas visibles en la solución.
5. Las unidades tomadas como muestras son llevadas al laboratorio de control de calidad.



Como puede observarse, el proceso seleccionado para la producción de la solución asegura la esterilidad del producto aún si el principio activo es termolábil y no puede ser esterilizado con calor. Sin embargo, este proceso solo representa uno de los posibles a seguir, pues existen procesos alternativos o variantes de este mismo que pueden ser adoptados para la producción de la misma solución, entre las que podríamos nombrar:

- Puede esterilizarse por calor una solución que contenga todos los demás componentes y agregar estos hasta el final a la solución del principio activo ya esterilizado por filtración.
- Puede realizarse la solución según el proceso ya detallado con proporciones de principio activo y componentes más altas, de manera que se encuentre concentrado y sea posible transportarlo en su estado estéril a instalaciones distintas donde sea llevado a su concentración final y envasado.

La decisión de emplear uno u otro esquema de procesamiento depende de varios factores, mayormente económicos y logísticos. Entre estos están:

- Costo de la adquisición de la maquinaria para alguno de los procedimientos
- Costo de operación
- Conveniencia de la maquila de alguna de las etapas
- Viabilidad de desplazar las preparaciones
- Disminución de los costos de distribución con el uso de concentrados
- Espacio disponible en las instalaciones
- Personal no capacitado para alguna de las etapas

Adicionalmente, pueden existir elementos regulatorios que favorezcan algún proceso en especial o alguna de sus variantes.

### 9.6.1.2. Suspensiones <<Avis, 1993, 42-45,47-49,51>>

Puesto que su composición es más compleja, su elaboración es más complicada, en especial lo concerniente a su esterilización. Las razones de esto son:

- Las preparaciones no son filtrables cuando se encuentran en suspensión dada la pérdida del fármaco que esto supone
- El uso de esterilización por calor puede afectar la solubilidad temporal del principio activo y dando lugar a una recristalización que afecte su tamaño de partícula, su hábito y su estabilidad. Sin embargo, algunos compuestos, pueden mantenerse estables en su forma cuando son esterilizados en autoclave si el medio en el que están suspendidos está saturado con cloruro de sodio.

Para poder superar estos inconvenientes suelen emplearse técnicas como la esterilización del principio mediante su solución en un solvente adecuado y posteriormente pasarla a través de filtros de membrana esterilizantes. Si el principio activo es resistente al calor, la solución puede esterilizarse por autoclave o calor seco antes de ser preparados como suspensión. El uso de radiación o de óxido de etileno también puede contemplarse pero representan riesgos de degradación o toxicidad.

Como se mencionó anteriormente, la cristalización o precipitación estéril es el medio más común empleado para la esterilización del principio activo en las suspensiones. El proceso comprende los siguientes pasos:

1. El principio activo es disuelto en un solvente adecuado.
2. La solución es esterilizada mediante un filtro de membrana de porosidad de 0.2 micras.

3. El filtrado es vertido directamente en un recipiente que contiene al medio estéril en el que el principio activo es insoluble haciéndolo precipitar.
4. El principio activo es entonces filtrado y lavado con el medio estéril en el cual el fármaco es no soluble.

El tamaño de la partícula puede ser controlado mediante la velocidad de recristalización y otros factores que varían según la sustancia a cristalizar.

En algunos casos puede requerirse de la molienda del cristalizado para conseguir el tamaño de partícula requerido. En este sentido, los sistemas de molienda de bola de hierro y de cristal suelen ser empleados, aunque no son recomendables puesto que al igual que todo proceso de molienda tradicional, la fricción produce un desgaste de los componentes del molino, generando contaminación del principio activo. Nuevos métodos de molienda como el “Jetomizer” (Figura 9-29), el “Micromizer” y el “Jet Pulverizer” que basan su funcionamiento en el principio del uso de la fuerza del aire para crear fricción entre las partículas y disminuir su tamaño, ofrecen una alternativa limpia de molienda. Tales sistemas deben utilizar aire estéril a presión y el equipo debe estar igualmente esterilizado.



Figura 9-29. Imagen de un equipo Jet-o-mizer®. ([www.fluidenergype.com](http://www.fluidenergype.com))

Para poder ilustrar el proceso de elaboración de una suspensión estéril, se incluye el siguiente ejemplo. El proceso se divide en cinco etapas:

1. Preparación de una pasta saturada de cloruro de sodio
2. Preparación de una solución de carboximetilcelulosa-sodio
3. Preparación de una solución de polisorbato 80
4. Preparación de agua estéril para inyección
5. Autoclave

La formulación de esta solución es:

Principio activo Insoluble	8 mg	Principio activo
Polisorbato 80, USP	0.20 mg	Agente amortiguador
Cloruro de Sodio USP	6.67 mg	Agente amortiguador
Carboximetilcelulosa-sodio	5.0 mg	Ajustador de pH
Alcohol bencílico	9.0 mg	Conservador
Agua para inyección	c.b.p. 1 ml	Solvente

#### Etapa I. Preparación de una pasta saturada de cloruro de sodio

1. En un matraz Erlenmeyer tarado y limpio se coloca el total del cloruro de sodio necesario según la fórmula y una cantidad de agua para inyección insuficiente para disolver todo el NaCl.
2. Mezclar con agitador magnético hasta obtener la máxima solubilidad.
3. Verter lentamente la cantidad indicada de principio activo en la formulación.
4. Mojar en la medida de lo posible al principio activo.
5. Tapar el matraz con un elastómero que contenga un tubo de acero inoxidable atravesado y que esté sellado en el fondo. La parte sellada del tubo debe quedar ubicada en el centro interior del envase.
6. El matraz debe ser colocado en un bote metálico que pueda contener la fuerza de una explosión antes de ser colocado en la autoclave.

### Etapa II. Preparación de una solución de carboximetilcelulosa-sodio

1. En un envase estéril se coloca una cantidad de agua a 82°C suficiente como para disolver el total de la carboximetilcelulosa-sodio indicada.
2. Agitar la mezcla de modo que se cree un vórtice que ayude en la disolución.
3. Se vierte lentamente sobre el vórtice el total de la carboximetilcelulosa-sodio.
4. Una vez completamente disuelto y mientras se encuentra caliente, se vacía el contenido a través de un filtro de clarificación.
5. El filtro es enjuagado con una cantidad adicional de agua para inyección a 180°F hasta llegar al aforo.
6. La solución se transfiere a un matraz Erlenmeyer.
7. Se coloca en el matraz una tapa y sobre ésta, una cubierta de papel kraft. La tapa debe quedar asegurada al cuello de la botella.
8. Se coloca el matraz en un bote metálico que pueda contener la fuerza de una explosión antes de ser colocado en la autoclave.

### Etapa III. Preparación de una solución de polisorbato 80

1. Se coloca dentro de un recipiente la cantidad total de polisorbato 80.
2. Se agrega agua para inyección a 82°C suficiente para hacer la disolución al volumen deseado.
3. Se vacía la solución en un matraz Erlenmeyer. Se coloca en el matraz una tapa y se tapa esta con papel kraft. La tapa debe quedar asegurada al cuello de la botella.
4. Se coloca el matraz en un bote metálico que pueda contener la fuerza de una explosión antes de ser colocado en la autoclave.

### Etapa IV. Preparación de agua estéril para inyección

1. Se coloca en un matraz Erlenmeyer una cantidad de agua para inyección requerida para el aforo final.
2. Se vacía la solución en un matraz Erlenmeyer. Se coloca en el matraz una tapa y se tapa esta con papel kraft. La tapa debe quedar asegurada al cuello de la botella.
3. Se coloca el matraz en un bote metálico que pueda contener la fuerza de una explosión antes de ser colocado en la autoclave.

#### Etapa V. Preparación de agua estéril para inyección

1. Se disuelve el conservador en una cantidad suficiente de agua para inyección en un envase adecuado.
2. La solución se transfiere a un tanque de presión de acero inoxidable.

#### Esterilización por autoclave

1. Se colocan todos los componentes disueltos a excepción del conservador
  - Pasta saturada de cloruro de sodio
  - Solución de carboximetilcelulosa-sodio
  - Solución de polisorbato 80
  - Agua estéril para inyección
2. Se colocan 3 ml de silicón dentro del tubo metálico que se encuentra en el matraz de la pasta saturada de cloruro de sodio. Se coloca un termopar calibrado dentro del tubo. Debe asegurarse que la punta del termopar está sumergida en el silicón.
3. La autoclave cerrada y puesta a temperatura de 121°C.
4. Se completa el ciclo de esterilización (de 20 a 30 minutos a 121°C sostenidos según la lectura del termopar).

5. El vapor es liberado lentamente de la autoclave como corresponde en una esterilización de líquidos y se permite enfriar lo suficiente como para poder retirar los botes.
6. Todos los componentes son trasladados al área estéril y son dejados enfriar a temperatura ambiente.
7. Cuando se han enfriado, se les colocan asépticamente las tapas en las botellas para que se mantengan cerrados y estériles.

#### Preparación de la formulación en el área de flujo laminar

1. Se transfiere la solución de polisorbato 80 a la pasta salina mientras esta es agitada. Se mantiene la agitación hasta que se consigue una pasta homogénea.
2. Se transfiere la carboximetilcelulosa-sodio a la pasta obtenida en el paso anterior
3. El envase donde se encontraba la carboximetilcelulosa-sodio es enjuagado con el agua estéril para extraer todo el contenido, el cual es mezclado con los otros componentes hasta homogeneizar la pasta.
4. La solución del conservador se pasa a través de un filtro de membrana esterilizante de 0.22 micras. El filtrado es vertido en la mezcla del paso anterior.
5. La mezcla es aforada con el agua estéril para inyección mientras se lava el tanque donde se encontraba el conservador. La mezcla de componentes se agita para lograr la mezcla uniforme de los elementos solubles.

#### Homogenización aséptica

1. Se requiere del uso de un homogeneizador, en el cual se recircula la suspensión por 5 o 10 minutos sin presión de aire
2. Se aplica una presión de 1500 a 2000 psig y se continua recirculando la suspensión de 10 a 15 minutos más.

3. Mientras continúa la presión, el flujo debe desviarse a un matraz de vidrio estéril equipado con una barra de agitación, estéril, de teflón.
4. Se transfiere la suspensión al contenedor del equipo de llenado y se mantiene en agitación constante durante el proceso de envasado.

Los sistemas de homogenización consisten normalmente en el paso de las suspensiones a una presión elevada a través de una serie de orificios de modo similar al uso de una rejilla, creando una serie de fuerzas que disgregan las partículas en la suspensión y adicionalmente, pueden disminuir su tamaño. Los homogeneizadores pueden existir tanto como aparatos separados o como equipos que son colocados en el interior de los tanques de mezclado. Normalmente se recomiendan en conjunto ambas técnicas para conseguir un mejor resultado.

Existen otras opciones de equipo que permiten una disminución de partículas, tales como los molinos mecánicos de coloide, de roto-estator y ultrasónicos. También existen equipos que forman corrientes dentro del fluido para hacer chocar a las partículas entre sí y generar una automolienda.

#### Llenado y envasado aséptico

1. Una vez que la suspensión ha sido transferida al tanque con el que cuenta el equipo de llenado este es vertido en cada uno de los envases
2. Se tapan los envases con una máquina adecuada.
3. Se toman muestras para ejecutar pruebas de homogeneidad, esterilidad y volumen de llenado.
4. Se separan del lote las primeras unidades salidas del proceso hasta que se establece que el producto cuenta con la uniformidad en la suspensión que se espera.
5. Se inspecciona a los envases llenos en busca de defectos del material, variaciones en el volumen muy evidentes, uniformidad y presencia de partículas extrañas.



### 9.6.1.3. Preparaciones secas

#### 9.6.1.3.1. Liofilizados <<Avis, 1993, 50,55-61; Gennaro, 2000, 931; Groves, 1991, 83-90>>

Normalmente, la producción de los liofilizados comienza con la preparación, esterilización, llenado y envasado de una solución o una suspensión. En general existen tres distintos métodos de liofilización:

- Congelación en cámaras estándar a una temperatura de  $-18^{\circ}\text{C}$  a  $-50^{\circ}\text{C}$  por un prolongado periodo de tiempo.
- Congelación dentro de una cámara de liofilización, colocados en anaqueles refrigerados a  $-50^{\circ}\text{C}$  o menos.
- Congelación en un túnel de nitrógeno líquido movilizandolos envases a través del mismo a una determinada velocidad de movimiento por medio de una banda transportadora.

En cualquiera que sea el proceso elegido, los envases una vez congelados, son sometidos a vacío. En este paso, el solvente o vehículo es evaporado del envase, pasando del estado sólido al estado gaseoso sin pasar por el estado líquido, todo esto mientras se mantiene la temperatura de congelación a la que se llevo inicialmente al liofilizado. Posteriormente, la cámara donde se realiza el vacío se calienta gradualmente para conseguir que el remanente del solvente o vehículo sea desalojado, sin embargo, la temperatura no debe elevarse por encima del punto eutéctico a fin de evitar que funda. Por último se colocan las tapas en los envases para preservar el contenido ya liofilizado, el cual suele tener la forma de una pastilla formada en el fondo.

Para ilustrar el modo en el que ocurre un proceso de liofilización, se incluye el siguiente ejemplo, en el cual se describen los pasos característicos del método de cámara.

### Preparación de la cámara de liofilización

1. La cámara debe ser inspeccionada, revisando que se encuentre limpia y libre de cualquier residuo dejado por alguna producción anterior. Si se encuentran residuos, estos son lavados con agua caliente destilada y un paño no contaminante.
2. Deben colocarse termopares calibrados dentro de la cámara, incluyendo en rincones donde la temperatura puede diferir del resto de la cámara. Los termopares servirán para monitorear la temperatura durante el proceso.
3. La cámara es cerrada y sellada herméticamente en todas sus entradas de aire a fin de poder crear el vacío.
4. Se encienden los sistemas de monitoreo de temperatura
5. Se enciende el sistema de vacío de la cámara y se mantiene hasta llegar a una presión de 700 mm Hg.
6. Se cierra la esclusa del sistema de vacío y después se apaga el equipo.
7. Se abre la válvula de vapor estéril de la cámara, dejando que sature la misma. Se lleva la temperatura interior de la cámara a 121°C para la esterilización de la misma.
8. Se sostiene la temperatura y el vapor por el tiempo requerido para lograr la esterilización.
9. Una vez transcurrido el tiempo, se permite la salida del vapor y del condensado formado y se deja que la cámara se enfríe hasta el día siguiente.

### Enfriado de la cámara

1. Se enfrían los anaqueles de la cámara hasta una temperatura por debajo de la eutéctica.

### Formulación de la solución no estéril

1. Se coloca el agua para inyección con un 10% extra del volumen requerido para compensar pérdidas, dentro de un tanque de presión de acero inoxidable que este limpio y ventilado. Se sella el tanque.
2. Se calienta el agua hasta 121°C por 20 minutos y posteriormente se deja enfriar hasta llegar a 30°C.
3. Se vierte el 30% del agua en un segundo contenedor de acero inoxidable y se preserva para aforar.
4. Al 70% restante se le agrega manitol y se agita hasta diluirse totalmente a una temperatura de 30°C.
5. Sin dejar de agitar, se agrega la sustancia activa, el conservador y una vez disueltos, si se requiere, se lleva la solución a un pH de 6.8 a 7.0 con hidróxido de sodio o ácido clorhídrico 1 N.
6. Se afora al volumen final con el 30% del agua preservado en el paso 3. Se mezcla hasta obtener una solución uniforme.

#### Filtración de la solución

1. La solución obtenida en la etapa anterior es clarificada mediante un prefiltrado y posteriormente esterilizada empleando un filtro de membrana.
2. El filtrado debe ser conducido hacia un contenedor ventilado de acero inoxidable, esterilizado.

#### Llenado aséptico de los envases

1. La solución es vertida en cada uno de los envases.

#### Liofilización

#### Congelación del producto en la cámara

1. Se introducen los viales en charolas dentro de la cámara, los cuales deben tener la tapa parcialmente insertada. Todos los viales deben ser de las mismas dimensiones.
2. Se introduce un termopar en por lo menos uno de los envases para monitorear la temperatura interna de los mismos.
3. Se cierra la cámara
4. Se monitorea la temperatura a fin de conocer el momento en el que se alcanza la temperatura indicada dentro de los viales.

#### Primer secado

1. Se monitorea el momento en el que la temperatura alcanza los  $-50^{\circ}\text{C}$ . Una vez que esto se consigue, se comienza el bombeado para la disminución de la presión de la cámara.
2. Una vez alcanzada la presión necesaria, esta es equilibrada y mantenida por el tiempo indicado en el procedimiento (aproximadamente una hora).
3. La temperatura de la cámara comienza a elevarse lentamente hasta que la cámara alcanza una temperatura similar a la ambiental.

#### Secado secundario

1. Se eleva la temperatura hasta  $30^{\circ}\text{C}$  o una que pueda ser soportada por el producto sin degradarse. El producto se mantiene en la cámara en estas condiciones por el tiempo establecido como necesario para eliminar al solvente hasta un nivel mínimo.

#### Tapado de los viales

1. El producto se puede tapar una vez que los viales son sacados de las cámaras o mientras se encuentran dentro. Lo último se consigue mediante sistemas hidráulicos que mueven las charolas donde se encuentran los

viales, elevándolos y presionándolos contra la charola superior, lo que hace que las tapas sean empujadas hacia dentro de los envases y sellándolos. En algunos casos la cámara es primero saturada con argón o nitrógeno a fin de llenar el espacio que se encuentra entre la pastilla formada y la tapa del vial. Con esto se elimina el riesgo de oxidación por oxígeno.

### **9.7. Polvos típicos para reconstitución** <<Avis, 1993, 61-63>>

Uno de los principales criterios para la elección de esta forma farmacéutica sobre la liofilización es el volumen de producción requerido. Los polvos para reconstitución pueden elaborarse en mayor escala que los liofilizados dada su mayor facilidad y velocidad de producción. Adicionalmente su costo de producción es más bajo en producciones a gran escala, lo que lo hace ideal para productos de alta demanda como los antibióticos.

Puesto que la esterilidad es la mayor prioridad en la producción de polvos, dada la dificultad para detectar contaminación en los muestreos, deben tomarse varias precauciones durante el proceso. En general se recomienda:

- Limitar el manejo del polvo.
- Limitar su transferencia entre envases más allá de las funciones de mezclado, adiciones o para el llenado.

La uniformidad en las mezclas de polvo es otro problema, dada la dificultad para lograr mezclados realmente homogéneos. Finalmente, las diferencias en el tamaño de partícula son otro de los problemas que afectan la eficiencia en la producción.

El proceso de división y llenado de envases puede ilustrarse con el siguiente ejemplo:

### Subdivisión

1. El polvo se transfiere asépticamente a la tolva de la máquina de llenado. El polvo se agita en la tolva mientras sucede la subdivisión del mismo para mantener la mezcla uniforme.
2. El polvo es dosificado a través de sistemas que constan de una cavidad en forma de cilindro, la cual es llenada por el polvo, que posteriormente es vertido en el vial por desplazamiento con un pistón contenido dentro del cilindro. El volumen del cilindro puede ser graduado de modo que pueda contener el equivalente al peso adecuado.
3. Los envases llenados son evaluados de modo que se verifica que el peso contenido sea realmente el adecuado. También se examina la presencia de partículas extrañas. Se evalúan igualmente la tapa y el sello.
4. Los envases ya tapados y sellados son finalmente inspeccionados visualmente, soplados o cepillados, lavados, enjuagados, etiquetados y preparados para su distribución.

### Pruebas de producto

De los viales que van saliendo del proceso de llenado deben tomarse algunas unidades como muestra para poder evaluar su esterilidad, pirogenicidad, claridad de la solución tras la reconstitución, pH, etc. Es importante mantener un registro de la hora en la que es tomada cada unidad, a fin de poder detectar el segmento del lote que puede no haber sido bien llenado.

### **9.8. Productos de biotecnología o ingeniería genética** <<Avis, 1993, 66-69>>

Si bien esta categoría no está incluida en los capítulos referentes a la formulación de parenterales, si son incluidos en los capítulos de producción debido a que se emplean las mismas técnicas farmacéuticas que para otros inyectables.

Una de las complicaciones inherentes a este tipo de preparaciones es su origen biológico, por lo que es necesario tener un control sobre tal aspecto, documentando el origen de las materias primas empleadas (cepas celulares, tejidos, etc.). También deben documentarse la información sobre los inmunógenos producidos con las cepas inmunes, los procedimientos para la clonación de las células y para el mantenimiento de la cepa original y al productor de las cepas clonadas.

En los casos en los que la producción es in vivo, también debe tenerse control y documentación acerca del proveedor, genotipo y pedigrí de los animales empleados. Deben indicarse los cuidados empleados para prevenir una posible contaminación por microorganismos. Deben establecerse los métodos para la purificación del producto.

Deben indicarse los procedimientos para la purificación y preparación de los extractos biológicos que finalmente deberán ser empleados para la elaboración del inyectable.

#### Vacunas bacteriales

Estas vacunas requieren de agentes inmunitarios obtenidos de las bacterias, por lo que deben establecerse las mejores condiciones de cultivo para las mismas. Cuando el crecimiento bacteriano se ha conseguido, se requiere de la separación de la bacteria del medio de cultivo, lo que se consigue por centrifugado. Una purificación adicional puede ser conseguida por diálisis con el uso de filtros que operan bajo el principio de fluido tangencial, los cuales suelen obstruirse mucho menos que los filtros comunes en este tipo de operaciones. En esta etapa, la vacuna puede ser tratada tanto como una viva o muerta, siendo en este último caso necesaria una desactivación del microorganismo por medio de su mezcla con fenol o formaldehído o por calentamiento, aunque puede emplearse una mezcla de ambos métodos.

### Formulación

Las vacunas bacteriales pueden estar preparadas como:

- Suspensiones de células en el medio.
- Adjuntas a adyuvantes tales como hidróxido de aluminio o liposomas. El uso de adyuvantes puede aumentar la respuesta inmune.

Algunas vacunas pueden requerir de técnicas que aumenten su estabilidad tales como:

- Liofilización
- Lisado vía centrifugado, del cual se extraen los polisacáridos y/o antígenos. Este extracto también puede liofilizarse.

El producto final puede distribuirse en presentación monovalente o multivalente, es decir, cuando puede inmunizarse con un mismo producto de dos o más enfermedades.

### Vacunas virales

Las vacunas virales requieren de cuidados distintos a las bacteriales pues su cultivo requiere de ser in vivo, para lo que se emplean embriones de pollo, cultivos de células humanas diploides o en piel y plasma de otros animales. Para separarlos del huésped se emplean técnicas como destrucción celular, filtración, adsorción por cromatografía de columna, centrifugado o filtración tangencial. Las partículas virales obtenidas pueden ser empleadas intactas o separadas en subunidades.

Suelen producirse también por medio de liofilización o en suspensión y al igual que con las bacteriales, pueden conformar vacunas mono o multivalentes.



## Toxoides

Los toxoides se obtienen por filtración de los cultivos a través de un filtro esterilizante de 0.2 micras o menores. El filtrado contiene las endotoxinas, las cuales son procesadas. Un ejemplo de este proceso puede ser la adición de una solución concentrada de sal para precipitar la toxina, después de lo cual es lavada por diálisis y detoxificada con formaldehído. La toxina obtenida es procesada como tal o con la adición de adyuvantes como hidróxido o fosfato de aluminio para elevar los niveles en tejido.

Su producción suele realizarse del mismo modo que para los virus.

### **9.9. Liposomas y lípidos** <<Avis, 1993, 69,70>>

Los Liposomas son bicapas estructuradas de fosfolípidos que se forman espontáneamente en presencia de agua. Puesto que son biodegradables, constituyen una forma muy útil de administrar un fármaco.

Las consideraciones acerca de las características del proceso y de las condiciones en las que debe realizarse estarán determinadas en base al lípido o lípidos que componen al liposoma. De este modo, los factores afectados son:

- La temperatura de las instalaciones. Debe estar por encima del punto de fusión del lípido
- La esterilización. Los filtrados deben ser hechos usando solventes orgánicos
- El control de tamaño de partícula del liposoma. Es requerido para establecer un producto bien estandarizado

- Mantener la estabilidad e integridad del liposoma. Se requiere preservar la esterilidad, evitar la oxidación, cambios de pH y degradación por luz.

Adicionalmente a las dificultades relacionadas con la elaboración de liposomas, se encuentran los problemas inherentes a la relación de estas con el principio activo. Para poder superar esto es el uso de una técnica llamada “carga remota” que consiste en la preparación por separado de Liposomas y principio activo en dos formulaciones que al unirse conforman el sistema dual de liposoma-principio activo. Otra opción es la liofilización con crioprotección de las Liposomas, es decir, que el congelado de los Liposomas se mantiene aún después de la liofilización.

## Referencias

1. 21 Code of Federal Regulations, Part 210 and 211 (1978 and 1996). Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). January. **2005**. <http://www.fda.gov/cder/dmpg/cgmpregs.htm>
2. Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice (2004). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). December. **2004**. [www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.htm](http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.htm)
3. Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice (2004). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). January. **2005**. [www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.pdf)
4. (2004). United States Pharmacopeia 28/National Formulary 23. The United States Pharmacopoeial Convention. Philadelphia PE, USA, National Publishing.
5. Avis, K. E., Lachman, L. y Lieberman, H. A. (1993). "Parenteral Drugs". II. 2nd. NY, USA.
6. Därr, L. A. (1979). "Tecnología Farmacéutica". España. Aeribia.
7. Gennaro, A. R. (2000). "Remington Farmacia". 1. 20a. Buenos Aires, Argentina. Editorial Médica Panamericana.
8. Groves, M. J. y Olson, W. P. (1987). "Aseptic Pharmaceutical Manufacturing". Illinois, USA. Interpharm.
9. Groves, M. J., Olson, W. P. y Anisfeld, M. H. (1991). "Sterile Pharmaceutical Manufacturing". Volume 1 Illinois, USA. Interpharm.
10. Mosqueira, R. S. (1989). "Física General". 14va edición. México D. F. Editorial Patria.
11. Potter, M. C. y Wiggert, D. C. (1997). "Mechanics of Fluids". 2nd edition. New Jersey, USA. Prentice-Hall.

12. Streeter, V. L., Wylie, E. B. y Bedford, K. W. (2000). "Mecánica de Fluidos". 9na edición. Bogotá, Colombia. McGraw Hill.
13. Turco, S. y King, E. (1979). "Sterile Dosage Forms". 2nd edition. Philadelphia, USA. Lea & Febiger.

## Discusión

El libro electrónico con el tema de “Medicamentos Parenterales Inyectables”, es un trabajo que abarca los aspectos generales de esta área de la Industria Farmacéutica, desde su historia hasta la descripción de los sistemas de producción actualmente empleados para la manufactura de productos estériles.

Diversos sistemas y técnicas de enseñanza educativa a nivel superior, han servido para apoyar y reforzar los conocimientos que van adquiriendo los estudiantes durante la trayectoria de su profesión. La elaboración de Libros Electrónicos es una herramienta que puede apoyar la enseñanza de la Tecnología Farmacéutica, sintetizando en un solo texto, la información necesaria para la comprensión de un área tan extensa de la Industria Farmacéutica como lo son los Medicamentos Parenterales Inyectables. El contenido de esta información en formato PDF, se presenta procurando describir de una forma sencilla, amena y atractiva los aspectos mas importantes y fundamentales de los Inyectables a través de la integración de imágenes, objetos gráficos, diagramas y tablas, con el fin de que tanto profesores como alumnos, especialmente de las asignaturas de Tecnología Farmacéutica puedan utilizarlo; además de que pueda servir como capacitación del personal en la Industria Farmacéutica.

El Libro Electrónico fue desarrollado siguiendo un procedimiento sistematizado y ordenado. Siendo un área multidisciplinaria, la elaboración de dicho trabajo requirió la creación de un compendio mediante la búsqueda de información en artículos publicados, revistas especializadas, libros, documentos en Internet y enciclopedias, con el fin de recopilar toda la información necesaria para realización. Posteriormente, toda la información obtenida se sometió al análisis, clasificación y estudio detallado para así, realizar una redacción concisa, veraz y de fácil comprensión para el lector.

La forma en la que el compendio fue estructurado busca en todo momento llevar al lector en un orden lógico de la información, de modo que conforme avance en la lectura, cada capítulo le proporciona los conocimientos necesarios para la comprensión del capítulo siguiente. Adicionalmente del texto que comprende al compendio, se han incluido varias imágenes que incluyen fotografías, gráficas, ilustraciones y tablas con el fin de optimizar la interacción entre el lector y el libro electrónico.

Los Libros Electrónicos ofrecen grandes ventajas con respecto a sus versiones impresas. Una de las ventajas de la creación del compendio en el formato de Libro Electrónico, éste cuenta con un sistema de vinculación “hiperlink” que le permite al lector trasladarse de una página a otra inmediatamente con tan solo pulsar sobre una palabra o frase clave, agilizando la aclaración de dudas, la búsqueda de temas específicos y disminuyendo al máximo las interrupciones en la lectura de textos.

Adicionalmente, el Libro Electrónico puede ser fácilmente transportado en un algún dispositivo de almacenamiento digital, ser duplicado y compartido a través de correo electrónico, con lo que varias personas pueden acceder a él sin estar limitados por el número de copias disponibles en la biblioteca.

En una era en la que cada día aparecen nuevos avances tecnológicos, el uso de estos en el campo de la educación es no solo una ventaja, sino una necesidad. El orientar a la comunidad académica hacia el uso de los Libros Electrónicos mejora su destreza en el manejo de herramientas tales como las computadoras, Internet y tecnologías multimedia.

Los nueve capítulos que comprende el Libro Electrónico, proporcionan las bases del conocimiento necesario para una comprensión básica del área de los Medicamentos Parenterales Inyectables y permiten a quien ya ha estado en contacto con el área, el repasar la información de una manera sencilla y ágil.

Uno de los mayores retos en la elaboración del libro lo constituyó el poder explicar de un modo adecuado, la forma en la que varias ramas de la ciencia y la ingeniería confluyen en los procesos que conforman a los Medicamentos Parenterales Inyectables en su formulación, diseño y manufactura, siendo posiblemente el área de la Industria Farmacéutica con mayor grado de complejidad en cuanto a sus condiciones de producción, capacitación de personal, riesgo sanitario y consideraciones durante la formulación. Es por esto que el alcanzar una redacción comprensible y sencilla tiene aún mayor mérito.

En general, la utilización de libros electrónicos en la educación, se concibe en la actualidad como un medio análogo al libro impreso, aunque con elementos que le añaden cualidades distintas (como son la incorporación elementos como fotografías o enlaces cruzados e incluso contar con enlaces a sitios en Internet), de manera que permite su fácil comprensión. Es un libro que no ocupa espacio físico y no se deteriora por el paso del tiempo o por las anotaciones. En este sentido el desarrollo del libro electrónico sobre los fundamentos de los Medicamentos Parenterales Inyectables es una herramienta de transmisión de información que posibilita tanto a profesores como a estudiantes a la consulta y navegación a otras fuentes de información.

## Conclusiones

El Libro Electrónico fue realizado después de capturar, sintetizar y reorganizar la información necesaria para obtener un trabajo escrito sobre los conceptos que comprenden el área de los inyectables. Presentado en formato PDF (Formato de Documento Portátil), es una forma sencilla, amena y atractiva para presentar la información acerca de los fundamentos de los temas relacionados con el tema de inyectables, de manera que puede ser utilizado por investigadores, profesores y/o alumnos que cursan asignaturas de Tecnología Farmacéutica y/o requieren de iniciar de modo sencillo y ameno su formación introducirse en ésta área de la Industria Farmacéutica o de reforzar los conceptos que abarca.

De acuerdo a su diseño, permite una fácil consulta y navegación, además de que a través de la integración de textos, imágenes, diagramas, objetos gráficos y tablas se logra una buena construcción y visualización de las ideas a transmitir. Del mismo modo, es una herramienta de transmisión de información y consulta útil.

Esta herramienta en cuestión se presenta actualizada bibliográficamente y sobretodo haciendo hincapié en los métodos modernos utilizados por la Tecnología Farmacéutica. Se fundamenta ampliamente la importancia de los Inyectables en términos de su utilidad en la terapéutica moderna y resalta el brillante futuro de este tipo de medicamentos en los próximos años.