



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN
“ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD EN
EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS CON UN
ENFOQUE DE CALIDAD POR DISEÑO”**

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

PRESENTA:

AARÓN NÚÑEZ GONZÁLEZ

CDMX.

AÑO 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Jorge Esteban Miranda Calderon

VOCAL: Profesor: Andrea Saori Majluf Trejo

SECRETARIO: Profesor: Elsa Flores Marroquín

1er. SUPLENTE: Profesor: Norma Angélica Villanueva Martínez

2° SUPLENTE: Profesor: Carlos Jasso Martínez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio N-106, Edificio N, Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón

Firma

SUSTENTANTE:

Aarón Núñez González

Firma

Contenido

Introducción	6
1.0 Calidad desde el diseño	7
1.1 ICH Q8 (R2)	11
1.1.1 Perfil de calidad del producto objetivo - Quality Target Product Profile-QTPP... 14	
1.1.2 Atributos Críticos de Calidad - Critical Quality Attributes-CQA	17
1.1.3 Evaluación del Riesgo; de los atributos de los materiales y parámetros del proceso vinculados a las CQAs del producto	20
1.1.4 Métodos y herramientas para la QRM	22
1.1.5 Espacio de diseño	32
1.1.6 Estrategia de control	32
1.2 La QbD y el desarrollo farmacéutico	33
1.3 Factibilidad tecnológica.....	35
2.0 Solubilidad de fármacos	37
2.1 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)	38
Caso ejemplo 1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico- <i>in silico</i>	39
2.2 Características relevantes para fármacos poco solubles	40
2.3 Clasificación de sólidos.....	42
Caso ejemplo 2. Ritonavir	44
2.4 Determinantes de la solubilidad de un fármaco.....	46
2.5 Fármacos hidrófobos y lipofílicos	47
2.6 Cristales farmacéuticos.....	47
2.6.1 Polimorfismo.....	48
Caso ejemplo 3. Cloranfenicol (Armando J. Aguiar, 1967).....	50
3.0 Pre-formulación y formulación	51
3.1 Formulación preclínica	51
3.1.1 Estudios de solubilidad	53
3.1.2 Estudios de permeabilidad.....	53
3.1.3 Enfoques de formulación.....	54
3.2 Desarrollo de formulaciones clínicas	56
3.2.1 Planificación y ejecución	56
3.3 Formulación de genéricos	57
4.0 Estrategias de solubilidad.....	58

4.1 Fármacos ácidos, básicos y sales	59
4.1.1 Formación de sales	62
4.1.2 Determinantes de la solubilidad de una sal.....	64
4.1.3 Viabilidad de una sal	65
4.2 Co-cristales	67
3.2.1 Preparación de co-cristales	68
4.2.2 Caracterización de co-cristales	69
4.2.3 Diseño de co-cristales.....	70
4.3 Cosolventes	71
4.3.1 Diseño de una formulación por cosolvencia.....	71
4.4 Surfactantes.....	73
4.4.1 Surfactantes iónicos	74
4.4.2 Surfactantes no iónicos	74
4.4.3 Equilibrio hidrófilo-lipófilo.....	75
4.4.4 Formación de micelas y solubilización por tensoactivos.....	76
4.4.5 Cuantificación micelar	77
4.4.6 Efecto del tipo de tensoactivo y estructura sobre la solubilización del fármaco.	78
4.4.7 Factores a considerar en formulaciones micelares.....	79
4.5 Ciclodextrinas	81
4.5.1 Complejos de inclusión de fármaco-ciclodextrina. Equilibrios de unión entre un fármaco y la ciclodextrina.....	83
4.5.2 Mediciones de las constantes de unión fármaco-ciclodextrina	83
4.5.3 Equilibrios secundarios: micelas y agregados de CD.....	84
4.5.4 Factores que afectan a la complejación por ciclodextrinas	84
4.5.5 Administración oral de mezclas físicas versus complejos aislados de fármaco-CD	86
4.5.6 Uso de CD para estabilizar el fármaco amorfo.	87
4.5.7 La complejación de la CD como limitación de la biodisponibilidad.	87
4.6 Reducción de tamaño de partícula	89
4.6.1 Efecto del tamaño de partícula sobre la velocidad de disolución y solubilidad ..	89
4.6.2 Métodos comunes para reducir el tamaño de las partículas	90
4.6.3 Homogenización de alta presión.....	94
Caso ejemplo 4. Eudragit	95
4.7 Formulaciones base-lipídicas	96

4.7.1 Mecanismos de aumento de la biodisponibilidad mediante formulaciones basadas en lípidos.	98
4.7.2 Aumento de la permeabilidad intestinal y la inhibición de eflujo intestinal y el primer paso del metabolismo.....	100
4.8 Estrategias emergentes.....	102
4.8.1 Adsorbentes microscópicos.....	102
4.8.2 Nanopartículas sólidas de lípidos.....	103
Caso ejemplo 5. Fenofibrato.....	103
5.0 Medicamentos intercambiables.....	105
6.0 CONCLUSIONES.....	109
Caso ejemplo 6. Quality-by-Design: Are We There Yet?.....	110
Anexo 1. Química Verde y la QbD.....	111
Caso ejemplo 7. Premio 2017 por un método de síntesis verde. Merck & Co., Inc.	116
Caso ejemplo 8. Premio 2004 por un método de síntesis verde. Bristol-Myers Squibb Company.....	118
Caso ejemplo 9. Premio 2002 por un método de síntesis verde. Pfizer, Inc.	120
Caso ejemplo 10. Premio 1999 por un método de síntesis verde. Lilly Research Laboratories.....	122
Bibliografía.....	124

Introducción

La *calidad* es un concepto cambiante a través del tiempo. El concepto ha llevado una adaptación según las necesidades de la época. Específicamente hoy en día la ICH Q8 nos marca la nueva directriz que la industria farmacéutica debe tomar. La calidad por diseño (QbD) es la actual modalidad de la calidad y a pesar de que ya lleva varios años en que la ICH la dio a conocer, tardará muchos más para que se adquiriera e integre por completo a las empresas.

Existen muchos casos reportados y otros no, en los que un medicamento se ha tenido que retirar del mercado por problemas de formulación, efectos adversos, fabricación, desviaciones, incumplimiento con las exigencias regulatorias, etc. También se ha observado que la gran mayoría de estos casos se han debido a falta de conocimiento del proceso, del fármaco y de la formulación. Todo lo mencionado, además de provocar grandes pérdidas de dinero para componerlo, provoca que las autoridades regulatorias exijan más control y más pruebas de calidad del proceso y del producto.

El desarrollo farmacéutico debe integrar a la calidad por diseño como estrategia preventiva y de conocimiento del producto para garantizar un producto de suprema calidad. Un problema muy recurrente en las empresas cuando están desarrollando un fármaco es la solubilidad de éste en medios acuosos. Si se combina el desarrollo de un fármaco con la calidad por diseño en las estrategias para mejorar la solubilidad de este; obtendremos un medicamento con una calidad suprema, que tendrá ningún o muy pocos problemas al comercializarse. El conocimiento sólido-científico que nos proporciona la QbD en el desarrollo de un medicamento es garantía de un medicamento seguro y eficaz para la población.

1.0 Calidad desde el diseño

La *Calidad* es un concepto cambiante a través del tiempo. El concepto ha llevado una adaptación según las necesidades de la época. Este concepto toma relevancia y da su primer gran cambio en el siglo XVIII con la primera revolución industrial. A partir de este acontecimiento histórico, el desarrollo de las naciones se va focalizando en las industrias dejando de lado la parte artesanal.

Frederick W. Taylor y Henry Fayol precursores de la administración fueron personajes importantes que dieron comienzo a la gran travesía de la Calidad. “Estos dos personajes del siglo XIX fueron quienes involucraron el concepto de *inspección* de los procesos atribuyéndole los problemas de la calidad a factores generados por la falta de uniformidad del producto” (Zapata, 2009). Podemos dividir los grandes cambios que ha sufrido la calidad en 5 grandes eras:

Primera Era “Inspección del producto”: Caracterizada por la detección y solución de los problemas generados por la falta de uniformidad de producto. En la época de Frederick W. Taylor y Henry Fayol (siglo XIX) se hizo énfasis en la detección y solución de los problemas generados por la falta de uniformidad del producto. El aporte de Henry Fayol se caracterizó por focalizarse en la estructura de la organización. Este filósofo de la administración planteó diversas teorías y principios universales, que perduraron durante desde finales del siglo XIX y un poco más del primer cuarto del siglo XX (Juran, 1992).

Segunda Era “Control del proceso”: Enfocada al control de los procesos y aparición de métodos estadísticos, para el mismo fin y para la reducción de niveles de inspección. En los años 30’s aparece un filósofo de la administración llamado “Walter Shewhart” quien entendía la calidad como un problema de variación, el cual podía ser controlado y prevenido mediante la eliminación a tiempo de los elementos perturbadores. Introduce el concepto de “*Control*”, manifestando que un fenómeno se dirá que está controlado, cuando a través del uso de experiencias previas, podemos predecir cuando menos dentro de cierto límite, como se espera que dicho fenómeno actué en el futuro. Esto es asegurar en forma aproximada, que dicho fenómeno caerá dentro de cierto límite predeterminado. Walter

Shewhart ejecutivo de los laboratorios Bell inicio la segunda era con la aplicación de control de la industria por el año de 1931. Su enfoque tenía su fundamento en los procesos. Aquí se considera el inicio del control estadístico de la calidad y el comienzo del final de la inspección del 100% del producto; que requería demasiado tiempo, no era práctico y era costoso.

Tercer Era “Aseguramiento de Calidad en los Sistemas”: En los años 50’s surge de la necesidad de involucrar a todos los departamentos de la organización, en el diseño, planeación y ejecución de las políticas de calidad. Después del desastre de la segunda guerra mundial; los japoneses aplicaron las recomendaciones de William Edward Deming, que después se expandieron a otras zonas del planeta, como Europa; dando lugar a instituciones como la European Foundation for Quality Management-EFQM que nació en 1988 y que es una organización que fue apostando por los modelos de Calidad Total (Total Quality Management-TQM, en inglés), con estrategias encaminadas a optimizar los recursos, reducir los costos y mejorar los resultados, tratando de perfeccionar constantemente el proceso productivo.

Otro filósofo de la administración de esta era fue Joseph M. Juran. Con este autor se ingresa a la era del Aseguramiento de la Calidad. Plantea en su teoría que existen dos tipos de costos: evitables e inevitables. Los primeros son asociados a errores cometidos durante el proceso y los segundos son los propios de la investigación de los primeros. Indicaba que si no se arregla el problema en el momento en el que ocurra y más tarde se volverá más costoso de arreglar; tanto en tiempo como en dinero. Juran plantea una trilogía de la Calidad: (Juran, 1992):

1. Planificación de la calidad: Determinar la necesidad de los clientes y desarrollar productos y servicios idóneos para satisfacerlas.
2. Control de la calidad: Evaluar el comportamiento real de la calidad comparando los resultados con los objetivos propuestos para luego actuar reduciendo las diferencias.

3. Mejora de la calidad: Establecer un plan anual para la mejora continua. Así se disminuye la incertidumbre frente a lo que hoy será admisible y mañana ya no lo será.

También en esta era es relevante el Químico Industrial japonés; Kaoru Ishikawa, quien centra su atención de su teoría en el manejo estadístico. Una de las herramientas más conocidas es el diagrama denominado “Espina de pescado” el cual parte de ideas obtenidas en sesiones llamadas “*Brainstorming*” o lluvia de ideas. Otras herramientas de este autor son: análisis de Pareto, estratificación, histogramas, gráficos de control de proceso y diagrama de dispersión.

Así que para esta era tenemos a Deming que implícitamente (en sus postulados) nos dice que la calidad debe ser incorporada desde la fase de diseño. Y también tenemos a Philip B. Crosby (1979) quien propuso una calidad basada en cero defectos. Sumado a estos dos filósofos de la calidad tenemos a Juran y a Ishikawa que con sus postulados y herramientas obtenemos una resultante que dio lugar a la siguiente era de la calidad, una era integradora de herramientas, postulados y filosofías que envuelven a toda la empresa.

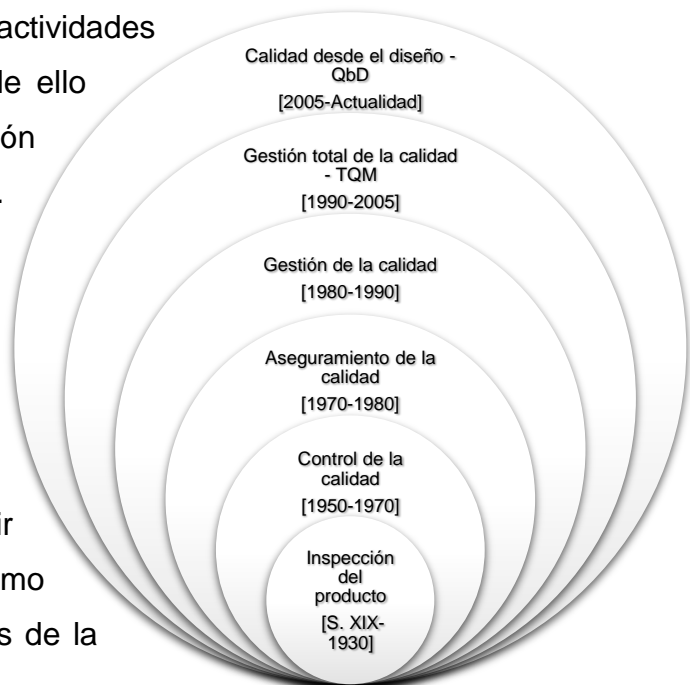
Cuarta era “Gestión de la calidad total enfocada a personas”: “También conocida como la era de la administración estratégica por la calidad total, donde se hace hincapié en el mercado y en las necesidades del consumidor, reconociendo el efecto estratégico de la calidad en el proceso de la competitividad” (Cantú, 2006). Se toma como punto de partida los años 90’s. Así como la segunda guerra mundial es el punto de partida para la evolución del aseguramiento de la calidad, la globalización de la economía es el punto de partida de la era de la Gestión de la Calidad, cuyo énfasis se centra en el cliente interno (los trabajadores de la empresa) de la organización.

Quinta era “Calidad bajo diseño”: Tres maestros de la calidad; Deming, Ishikawa y Crosby sustentan que la calidad se consigue con la prevención y no con la corrección (Raúl, 1997). Sin embargo, la profundidad y el alcance de “el prevenir” no tuvo un papel tan global, trascendental y relevante hasta que Joseph

Juran (experto en calidad) mencionó por primera vez el concepto de Calidad por Diseño (Quality by Design-QbD, en inglés) que es mencionado por primera vez en 1992 en su libro “Juran on Quality by design: the new steps for planning into goods and services”. Juran en su libro cita la pérdida de cuota de mercado, el fracaso de los productos y los residuos como resultado de la mala calidad de la planificación. Que se puede traducir en un diseño con mala calidad. A partir de Juran y de otros expertos en la materia, en el 2011 se estipuló y adquirió explícitamente este concepto a través de la International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), específicamente ICH Q8, Q9 y Q10.

Haciendo un recuento de las fases de la Calidad. Partimos de una inspección de producto (una actividad bruta; evaluación del producto, que puede ser al 100% de la población o mediante técnicas de muestreo). Después migramos hacia un control de las variables para evitar variabilidad o rechazo del producto; y consecuentemente, pasamos a actividades

direccionadas a un aseguramiento de ello (Validación). Giramos hacia la gestión de calidad en la producción. Consecuentemente pasamos a una gestión total de calidad (TQM), expandida a todas las áreas de la empresa. Y finalmente desde el 2005 tenemos a la QbD que lleva al desarrollo farmacéutico a prevenir futuros problemas en el producto. Como se ve en la figura 1 todas esas fases de la



calidad no son excluyentes entre sí, más bien son complementarias.

Figura 1. La evolución de la calidad en el tiempo. Figura modificada del artículo: “La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica (Oscar Fabían García Aponte, 2014).

1.1 ICH Q8 (R2)

El gasto de las compañías farmacéuticas para asegurar la calidad es muy grande además de los esfuerzos para lograrla (ICH, 2017). Sumado a eso también cabe mencionar los complejos procesos y las tecnologías empleadas que llegan a producir falta de entendimiento y problemas para identificar la causa raíz de los fallos de fabricación. *“Esto ha llevado a una brecha entre los atributos de calidad del producto y sus desempeños clínicos, obligando a las autoridades reguladoras a establecer especificaciones y directrices estrictas para la aprobación de los productos farmacéuticos”* (Jain, 2013).

La industria farmacéutica está constantemente encaminada a buscar la mejor manera de asegurar la calidad, seguridad y eficacia de sus productos y servicios. Sin embargo, los medicamentos están constantemente sometidos a costos de manufactura, escala de procesos y agencias regulatorias que exigen cada vez más control, mayor calidad y en general una mejor gestión de los procesos y de las áreas de la empresa (Jain, 2013).

Por lo que, hasta este punto, tenemos a una industria farmacéutica con basta documentación que se somete a las autoridades regulatorias y tiene además muchos problemas de incertidumbre (que no es otra cosa que falta de conocimiento) relacionados con cambios en formulación, procesos de producción, cambios de proveedores, equipos nuevos, etc. La información recabada de la calidad de los procesos en la industria y los innumerables problemas reportados o encontrados por las autoridades, indica que muchos de estos problemas, se pudieron haber evitado de haber tenido una mejor planeación y diseño.

La relativamente nueva iniciativa de la FDA, desafía a la industria para mirar más allá de la Calidad por Pruebas (Quality by Testing - QbT) para garantizar la calidad del producto y el rendimiento. La QbD hace énfasis en el diseño o planeación haciendo que en este punto de partida se planteen todas las posibilidades y se obtenga una directriz con calidad desde el comienzo de cada desarrollo.

En mayo de 2006 se publicó la directriz Q8 de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) para el desarrollo de productos farmacéuticos y se

complementó con la ICH Q9 sobre Gestión del Riesgo de Calidad y la ICH Q10 para un Sistema de Calidad Farmacéutica. Estas directrices hacen hincapié en la calidad por diseño (QbD), un enfoque basado en la ciencia para el diseño de formulaciones y procesos de fabricación con el fin de garantizar los objetivos predefinidos de la calidad del producto (Jain, 2013). Todo esto parte de la idea de que la calidad de un producto, solo puede asegurarse, si se entienden las fuentes críticas de variabilidad y se controla adecuadamente dentro de un espacio de diseño definido.

En el enfoque QbT tradicional, la calidad que se está garantizando se basa en ensayos o métodos tradicionales que dependiendo de si cumplen o no con las especificaciones propuestas y/o aprobadas tanto por la organización como por las entidades regulatorias, se rechaza o aprueba el material o producto en base a los resultados de análisis.

La QbD interrelaciona dos conceptos: gestión del riesgo y la gestión del conocimiento. *“De esta forma se fortalece el aseguramiento de la calidad, al no limitarlo a la ausencia de desviaciones sino a una práctica que reduce integralmente el potencial de ocurrencia de las no conformidades sobre la base del conocimiento de las variables del producto y de su proceso productivo”* (García A. Oscar, 2014).

Por tanto esta nueva directriz cuya finalidad es que sea adquirida en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos (desde el descubrimiento de la molécula o para el desarrollo de genéricos) toma partido con el objetivo de contar con toda la información científica para obtener medicamentos de calidad durante todo su ciclo de vida.

La QbD es una herramienta y una visión para incluir la calidad desde el principio. En el anexo de la ICH Q8 parte II nos habla específicamente del enfoque de un desarrollo farmacéutico con QbD. La guía de la ICH nos dice que la QbD es un enfoque más sistemático del desarrollo y que la comprensión del producto y del proceso se puede ir actualizando conforme vayamos adquiriendo el conocimiento

durante el ciclo de vida del producto. Esta visión inclusiva en las empresas, las llevará a saber lo que pasará en el desarrollo de cualquier tipo de proyecto antes y cuando se realice. También será una herramienta clave para la toma de decisiones, tanto en el desarrollo como en la etapa de producción y comercialización del medicamento.

En base a la ICH Q8 los posibles enfoques para lograr este acercamiento y comprensión del producto y del proceso se muestran en el esquema de abajo.

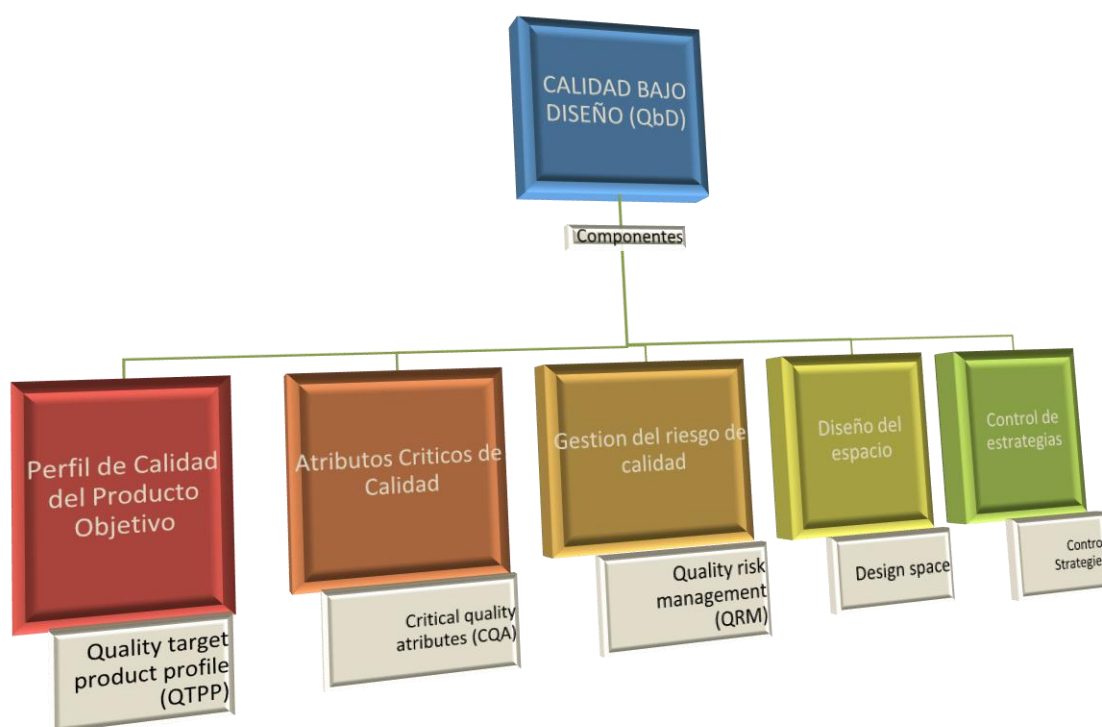


Figura 2. Esquema basado en la ICH Q8(R2)

En un desarrollo inicial de una molécula nueva, se debe comenzar con los objetivos predefinidos del futuro medicamento. El perfil del producto objetivo es una de las bases sobre la cual se comenzará el desarrollo de la formulación. Un espacio de diseño bien definido incluye la combinación de todos los componentes y variables que impactan a la calidad final del producto (TPP). Los riesgos durante el desarrollo son innumerables; no obstante, los riesgos que se evitan son:

productos y procesos poco eficaces, eficientes y/o productos que estén fuera de especificación. Mediante el análisis de riesgo se pueden identificar los atributos críticos de calidad y el espacio de diseño dentro del cual puede existir variación sin afectar la calidad final del medicamento.

Cuando se plantean proyectos y objetivos es fundamental crear un modelo ideal del perfil del producto. El Perfil del producto deseado (en inglés Target Product Profile o TPP) es por tanto la idoneidad del producto y al definirla hace que la dirección del desarrollo no se pierda. La calidad bajo diseño inicia con los objetivos predefinidos y el establecimiento del TTP (Hywel D. Williams, 2013).

1.1.1 Perfil de calidad del producto objetivo - Quality Target Product Profile-QTPP

Es la parte fundamental del diseño y la base del desarrollo de la formulación. Las consideraciones que el QTPP pudiera incluir son: vía de administración, forma de dosificación, sistemas de administración, dosificación, tipo de liberación, atributos que afectan las características farmacocinéticas como disolución o rendimiento aerodinámico. Deben ser apropiados para la forma farmacéutica que se está desarrollando, así como también se deben tener en cuenta los criterios de calidad del producto que se van fijando, por ejemplo: esterilidad, pureza, estabilidad, liberación del fármaco, etc.

El QTPP se persigue durante todo el ciclo de vida del producto; es decir, desde el desarrollo inicial pasando por la comercialización y hasta la discontinuación del producto. Este punto de la QbD se refiere a siempre tener en claro la idoneidad del medicamento (que es el objetivo), y la calidad es la herramienta que nos ayudará para que el producto se acerque lo más posible a ello (ICH-Q6A, 2017).

En el artículo “Considerations in Developing a Target Product Profile for Parenteral Pharmaceutical Products” de William J. Lambert, (2010) se ejemplifica muy bien el QTPP.

El artículo está focalizado hacia un TPP para los productos parenterales por la complejidad que llevan debido a la necesidad de dispositivos de administración, la variedad de posibles usuarios finales (enfermeras, pacientes, farmacéuticos y

médicos) y los requisitos específicos de los productos estériles, como la utilización de un dispositivo como una jeringa, una pluma de inyección, catéter, etc. Además de que las formulaciones deben cumplir con requisitos específicos como un conservador antimicrobiano en recipientes de uso múltiple, esterilidad ajustada, etc.

En la tabla 1 de la siguiente página se muestra un ejemplo hipotético del artículo mencionado.

Tabla 1. Componentes críticos de un TPP desde un punto de vista de Desarrollo Farmacéutico (Lambert, 2010)

ATRIBUTO	COMENTARIO
Relacionado con el Fármaco	
Indicación	Obsérvese si la población objetivo puede tener restricciones (por ejemplo, glucosa y diabéticos)
Ruta de administración	Puede afectar la aceptabilidad de los excipientes, volúmenes de suministro, etc.
Rango y frecuencia de la dosis	El volumen, la duración del tratamiento y la frecuencia de dosificación pueden afectar el uso de algunos excipientes (¿están fuera de los niveles de uso precedentes?)
Expectativa de duración del tratamiento	
Infusión-Inyección tasa de inyección/duración	
Volumen por dosis	¿Es tolerable o la actividad está asociada con la concentración plasmática o la exposición total? Para formulaciones de liberación controlada, ¿cuál es el perfil deseado?
Concentración del fármaco	
Perfil farmacocinético	
Productos farmacéuticos que pueden mezclarse con este producto	¿Existen incompatibilidades potenciales?
Relacionado con el producto	
pH, tonicidad, etc.	Si hay más de uno, ¿estarán todos disponibles en el lanzamiento? ¿Trabaja el envase con el equipo existente? ¿Habrá un kit (con un diluyente, dispositivo, etc.)? ¿Existen consideraciones de eliminación (pueden variar de región a región)? ¿Es necesario el etiquetado funcional (por ejemplo, indicadores de congelación, capaces de colgarse de un polo IV, medidas anti-falsificación)?
Compendio de excipientes, precedentes, ¿Contiene niveles bajos de endotoxina?	
Necesidad de diluir/reconstituir y ¿con qué?	
¿Contenedor simple o multiuso?	Incluya requisitos de estabilidad en uso y restricciones (p. Ej., "No congelar", necesidad de embalaje secundario para proteger de la luz).
Tipo (s) de embalaje	Requisitos de envío ¿Existen restricciones inusuales (excursiones de temperatura, susceptibilidad a temblores, etc.)?
Condiciones de almacenaje, duración.	
Relacionado con la ley	
Libertad para operar	¿El producto o proceso infringe las patentes y aplicaciones? La capacidad de patentar el producto, proceso o método de uso puede ser un atributo crítico para los fármacos cerca del final de su vida de patente
Propiedad intelectual del producto	
Relacionado con la manufactura	
Costo de los bienes vendidos	Incluya los derechos de autor según corresponda
Equipo necesario para la fabricación	¿El proceso coincidirá con el equipo existente?
Tiempo de procesamiento del producto	Puede ser un problema para algunos procesos (por ejemplo, liofilización). Además, es necesario considerar la garantía de esterilidad.

El artículo menciona y deja en claro cuán importante es diferenciar lo que son requisitos mínimamente aceptables de lo que son atributos deseados. También nos dice que el TPP puede usarse para aclarar tales consideraciones e ir acotando lo que se quiere y lo que se puede. Aquí abajo se mencionan los puntos más relevantes que hay que tener en cuenta en el caso de ejemplo; no obstante, pueden ser aplicables para algún otro producto en desarrollo.

- ❖ Es importante tener en claro que el TPP es un documento que está “vivo” y está en constante cambio a medida que se va desarrollando la formulación y el proceso y se identifican los CQAs. Así el documento se convierte en una herramienta útil que con el aumento de conocimiento se va ajustando.
- ❖ Es muy útil desarrollar TPPs separadas que sean apropiadas para cada una de las etapas específicas del desarrollo.
- ❖ Es importante incluir en el TPP la posibilidad de la coadministración del fármaco de interés con otros medicamentos.
- ❖ Después del lanzamiento del producto, el TPP puede utilizarse para evaluar la gestión del ciclo de vida y las oportunidades de extensión del producto.
- ❖ El TPP debe considerar el dispositivo de administración que será utilizado.
- ❖ El envase primario debe considerarse integrante de la formulación por lo tanto forma parte integral del TPP.
- ❖ También es fundamental asegurarse de que el PPT se someta a una revisión periódica para verificar que no se han producido cambios en la dirección del proyecto que pudieran afectar al PPT.

1.1.2 Atributos Críticos de Calidad - Critical Quality Attributes-CQA

Son aquellas características físicas, químicas y biológicas que deben estar dentro de un rango; para asegurar la calidad del producto deseado. Generalmente están íntimamente ligados y asociados al fármaco, excipientes o materiales en el proceso. Las CQAs de las formas sólidas de dosificación oral son típicamente aquellas que afectan la pureza del producto, resistencia, liberación del fármaco y estabilidad. Algunos ejemplos de las CQAs pueden ser: distribución de tamaño de partícula, densidad aparente, dureza y humedad. Y como lo dice su nombre las CQAs son esencialmente críticas para obtener la calidad esperada del producto.

Las CQAs surgen de un análisis de riesgo y del espacio de diseño, y estos a su vez son establecidos en base a los resultados arrojados de los diseños experimentales que se realizaron. Los diseños experimentales varían conforme a la etapa en que se encuentra el desarrollo.

En el desarrollo de un producto nuevo se usan CQAs de productos farmacéuticos potencialmente derivados del perfil del producto deseado con la finalidad de guiar el desarrollo con conocimiento previo. Esta lista de CQAs se irá modificando conforme se avance en el desarrollo e investigación y también cuando se seleccione la formulación y forma(s) farmacéutica(s) que se desarrollarán. La gestión del riesgo de la calidad nos ayudará (con sus herramientas) a seleccionar y determinar cuáles de ellas son las más críticas para la calidad del producto.

En el artículo “A quality by design approach on polymeric nanocarrier delivery of gefitinib: formulation, in vitro, and in vivo characterization” de Navya Sree Kola Srinivas y otros., (2016) se plantea como objetivo preparar la nano-suspensión de Gefitinib (fármaco para tratar algunos tipos de cáncer) con la ayuda del enfoque de calidad por diseño (QbD) para entender el efecto de los Atributos Críticos del Material (en inglés Critical Material Attribute - CMA) y Parámetros Críticos del Proceso (en inglés Critical Processing Parameter - CPP) en los atributos críticos de calidad (CQAs) para mejorar la seguridad de la formulación, la calidad y también para reducir la variabilidad manufacturera.

En el artículo; con el fin de determinar el QTPP, se consideraron aspectos regulatorios, aspectos científicos, riesgos y otros factores. Se definió como objetivo del estudio el perfil de producto objetivo (TPP) y el perfil de calidad de producto objetivo. CMAs y CPPs fueron seleccionados en este estudio para lograr el objetivo predefinido (TPP). El QTPP, CMAs y CPP identificados se pueden ver en la tabla de la siguiente página (Navya Sree Kola Srinivas, 2016).

Tabla 2. Estudio objetivo con CMAs y CPPs (Navya Sree Kola Srinivas, 2016)

TPP	QTTP		CMAs		CPPs	
	Target	TPQP	Material	Niveles +1 -1	Parámetro	Niveles +1 -1
Ruta de administración	Oral	No tóxico Método de evaluación: Estudios citotóxicos	PVP K30 Concentración (%)	1 2	Tiempo de sonicación (min)	10 15
Tipo de formulación	Nanosuspensión	Tamaño de partícula PDI Método de validación: PCS usando Malvern Zetasizer Forma y morfología Método de validación: AFM	PVA Concentración (%)	1 3		
Biodisponibilidad oral	Mejoramiento de la biodisponibilidad	Liberación in vitro del fármaco Método de validación: USP aparato tipo II Estudios in vivo: Método de validación: método indirecto de la evaluación del fármaco en plasma de rata				

TPP, perfil del producto objetivo; TPQP, perfil objetivo de la calidad del producto; QTTP, Perfil de calidad del producto objetivo; CMA, atributos críticos del material; CPP, parámetros críticos del proceso; PDI, índice de polidispersidad; AFM, fuerza de microscopía atómica; PVA alcohol polivinílico; PVP, polivinilpirrolidona; PCS, correlación espectroscópica de fotón; USP, farmacopea de los Estados Unidos.

El artículo concluye que el enfoque de QbD se aplicó para entender el efecto de las CMAs y CPPs en CQAs y para mejorar la calidad y la seguridad de la formulación. El fármaco se distribuye comercialmente en tabletas y no en nanosuspensión y este estudio es un ejemplo de cómo la QbD podría ayudarnos a sustentar con bases científicas, un cambio en el proceso de fabricación de este producto.

1.1.3 Evaluación del Riesgo; de los atributos de los materiales y parámetros del proceso vinculados a las CQAs del producto

Se entiende comúnmente que el riesgo es la combinación de la probabilidad de ocurrencia de daño y la gravedad de ese daño (ICH Q9). El riesgo es inevitable; hasta en una simple medición, implica cierto riesgo y cierta incertidumbre. El riesgo que hay en un producto farmacéutico es inherente a todo su desarrollo y muy complejo.

Así la evaluación del riesgo nos conduce en el desarrollo, marcando el camino y siempre anteponiendo la salud del paciente para la toma de decisiones con bases científicas. La evaluación del riesgo hacia los atributos de los materiales y parámetros de proceso nos habla de que tanto pueden tener un efecto sobre las CQAs del producto.

La evaluación del riesgo en el desarrollo es un proceso continuo, a medida que se va obteniendo nueva información del producto y del proceso; es decir, a mayor conocimiento del producto implica una evaluación de riesgo diferente. Se pueden usar herramientas de evaluación de riesgos para identificarlos y tratarlos. Esto es para tener un conocimiento general del impacto en una toma de decisión. Una vez que los parámetros significativos se identifican, pueden ser estudiados más a fondo (por ejemplo, a través de una combinación de diseño de experimentos, modelos matemáticos, o estudios que conducen a la comprensión mecánica). Un parámetro crítico de proceso (CPP) es un parámetro de alto impacto para la calidad del producto por lo que el riesgo en su tratamiento es alto; por lo tanto, debe ser monitoreado y/o controlado para asegurar que el proceso produzca la calidad deseada.

El primer paso de la QRM (Quality Risk Management- Gestión del Riego de Calidad) es la identificación de riesgos, seguido de un análisis y después se realiza una evaluación de los riesgos asociados con la exposición a dichos peligros. El segundo paso son el control de riesgos y la revisión de ellos. El control de riesgos incluye la toma de decisiones para reducir y / o aceptar riesgos. El tercer paso de la QRM es revisar los resultados para tener en cuenta los nuevos conocimientos y experiencia (Lan Zhang, 2016).

La información que debe estar incluida en un Análisis de Riesgos relaciona la existencia, naturaleza, forma, probabilidad, gravedad, aceptabilidad, control, tratamiento, detectabilidad, etc., de aspectos que afectan la calidad del producto.

Como ya se mencionó arriba existen tres componentes de la evaluación del riesgo: (1)Identificación de Riesgos: El uso sistemático de información para identificar fuentes potenciales de daño (peligros) que se refieren a la cuestión de riesgo o descripción del problema, que puede incluir datos históricos, análisis teóricos, opiniones informadas y las preocupaciones de las partes interesadas; (2)Análisis de Riesgo: La estimación del riesgo asociado con los peligros identificados; (3)Evaluación del Riesgo: La comparación del riesgo estimado con criterios de riesgo determinados utilizando una escala cuantitativa o cualitativa para determinar la significación del riesgo.

Los componentes anteriores tienen como objetivo dar respuestas a las siguientes tres preguntas en el estudio, además de que nos pueden ayudar a iniciar un análisis de riesgos (Lan Zhang, 2016).

1. ¿Qué podría salir mal?
2. ¿Cuál es la probabilidad de que salga mal?
3. ¿Cuáles son las consecuencias (gravedad) de que salga mal?

La evaluación del riesgo a la calidad debe basarse en el conocimiento científico y, en última instancia, vincularse a la protección del paciente. De acuerdo con la implementación de QbD, la evaluación de riesgos tiene la prioridad sobre el DoE (Diseño experimental), que es en donde se generará el conocimiento científico que

justificará al producto final en su totalidad. La NOM-059-SSA1-2015 en el numeral 6 establece claramente que el establecimiento debe contar con un Sistema de Gestión de Riesgos de Calidad que asegure de forma científica y sistemática las acciones para identificar, mitigar y controlar las fallas potenciales en los sistemas, operaciones y procesos que afecten la calidad de los productos.

Entre las herramientas para la QRM, encontramos el diagrama de espina de pescado de Ishikawa y la FMEA (Análisis de Falla Modo-Efecto), que son ampliamente utilizadas para enfocar la evaluación de riesgos.

La ICH-Q9 ofrece una lista no exhaustiva de 9 herramientas comunes en la gestión de riesgos (ICH-Q9, 2017).

1.1.4 Métodos y herramientas para la QRM

1. Métodos de facilitación de la QRM:

La ICH nos dice que son aquellas técnicas simples que se usan comúnmente para la estructura de gestión de riesgos mediante la organización de los datos para facilitar la toma de decisiones. Entre las técnicas están: los diagramas de flujo (Flowchart), las hojas de verificación, el mapeo de procesos, diagramas de causa efecto; también llamados de Ishikawa o de pescado, etc.

Tomando como ejemplo el artículo “A quality by design approach on polymeric nanocarrier delivery of Gefitinib: formulation, in vitro, and in vivo characterization” de Navya Sree Kola Srinivas et al., 2016.

En el artículo se realizó una evaluación del riesgo de las CQAs y se construyó un diagrama de Ishikawa para identificar los riesgos potenciales y las causas correspondientes que tienen la mayor posibilidad de producir fallas en el producto. El diagrama de Ishikawa de la siguiente hoja ilustra el efecto de los CMAs y los CPPs en el QTPP (Navya Sree Kola Srinivas, 2016).

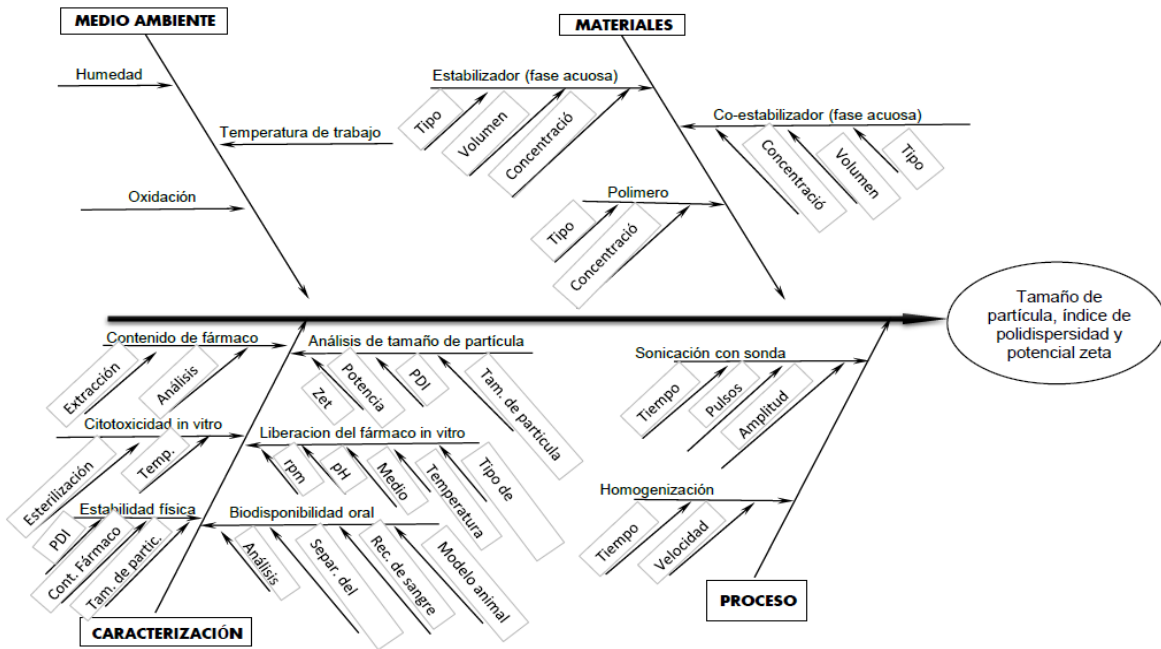


Figura 3. Diagrama de Ishikawa ilustrando el efecto de varias variables independientes sobre los CQAs.
 Abreviaturas: PDI; índice de polidispersidad; CQAs, atributos críticos de calidad

Como puede verse claramente en el diagrama de Ishikawa esta herramienta nos ayuda a identificar todos los riesgos potenciales que hay en una resultante. En la industria farmacéutica se usa comúnmente la regla de las 6 M's que son: Mano de obra, Maquina, Materiales, Métodos, Medio ambiente y Medición. Estas 6 áreas suelen ser las más planteadas en el área de producción cuando existen problemas de desviaciones y se desconoce la causa.

2. Análisis de Falla Modo-Efecto (FMEA)

FMEA proporciona una evaluación de los posibles modos de falla para los procesos y su probable efecto sobre los resultados y/o el rendimiento del producto. Una vez que se establecen los modos de falla, la reducción del riesgo se puede utilizar para eliminar, contener, reducir o controlar los fallos potenciales. FMEA se basa en la comprensión de productos y procesos. FMEA descompone metódicamente el análisis de procesos complejos en pasos manejables. Es una poderosa herramienta para resumir los importantes modos de fracaso, los factores que causan estos fallos y los efectos probables de estos fallos.

FMEA puede utilizarse para priorizar los riesgos y supervisar la eficacia de las actividades de control de riesgos. FMEA puede aplicarse a equipos e instalaciones y puede utilizarse para analizar una operación de fabricación y su efecto sobre el producto o proceso. Identifica elementos y operaciones dentro del sistema que lo hacen vulnerable. Los resultados de FMEA pueden utilizarse como base para el diseño, análisis o para guiar el despliegue de recursos.

Tomando como ejemplo el artículo: “Quality by Design I: Application of Failure Mode Effect Analysis (FMEA) and Plackett–Burman Design of Experiments in the Identification of “Main Factors” in the Formulation and Process Design Space for Roller-Compacted Ciprofloxacin Hydrochloride Immediate-Release Tablets” de Raafat Fahmy et al., 2012.

Este artículo se basa en la guía ICH Q8 (R2) para la identificación de los CQAs. Se realizó el análisis de la QRM mediante FMEA para discernir el número de posibles factores de la formulación y procesamiento que podrían influir en la fabricación. El producto de estudio son comprimidos de ciprofloxacina de liberación inmediata, fabricados mediante compactación.

La evaluación del riesgo fue realizada mediante la herramienta FMEA y los factores identificados utilizando FMEA fueron seguidos por una evaluación cuantitativa utilizando un diseño de detección de Plackett-Burman (Raafat Fahmy, 2012).

Tabla 3. Resumen de análisis FMEA (Raafat Fahmy, 2012)

Operación unitaria	Modo de fallo	Impacto del cambio	S	Causa potencial o ruta de la falla	O	Detección o método control	D	RPN
Mezclado	Tiempo de mezclado	CU	5	Pobre monitoreo	1	NIR	1	5
	Nivel de llenado	CU	5	Error del operador	2	NIR	1	10
	Velocidad de llenado	CU	5	Error del operador, falla del equipo	3	NIR	1	15
	Humedad	CU	3	Mal manejo del aire	1	NIR, higrómetro	1	3
RC	Velocidad de rodillo	Calidad pobre del granulado	5	Falla de la máquina, desarrollo deficiente	3	Índice de Carr, tamaño de partícula	4	60
	Velocidad de alimentación	Uniformidad del granulado	5	Falla de la máquina, desarrollo deficiente	3	HPLC/NIR	4	60
	Presión del rodillo	Tamaño de partícula, dureza	5	Falla de la máquina, desarrollo deficiente	5	Malvern/prueba de dureza	5	125
	Velocidad del molino	Tamaño de partícula, dureza	5	Falla de la máquina, desarrollo deficiente	3	Malvern	4	60
	Textura del rodillo	Densidad de la cinta	1	Falla de la máquina, desarrollo deficiente	1	Índice de Carr	1	1
Tableteado	Humedad	CU y dureza	3	Mal manejo del aire	3	Higrometro	3	27
	Fuerza de compresión	Dureza y disolución	5	Granulación pobre	5	Desintegración, disolución, dureza	4	100
	Velocidad de compresión	CU	3	Error del operador, falla del equipo	3	NIR/HPLC	3	27
	Forma de la herramienta	CU, peso de la tableta	1	Error del operador, falla del equipo	1	NIR/HPLC	3	3
Materias primas	Nivel	Disolución, dureza	5	Error del operador, desarrollo deficiente	5	Desintegración, disolución, dureza	5	125
	Grado de diferencias del proveedor	Disolución, dureza	4	Desarrollo deficiente, error del operador	5	Desintegración, disolución, dureza	4	80
	Diferentes fuentes	Propiedades físicas	4	Variación física	3	Inspección visual	3	36
	Tamaño de partícula	CU, disolución, dureza	5	Variación del material	3	Malvern/prueba de dureza	4	60

S severidad de la excursión = 1 (baja), 5 (alta); O probabilidad de ocurrencia de la excursión= 1 (baja), 5 (alta); D detección de la excursión= 1 (fácil), 5 (difícil); RPN número de prioridad del riesgo=S x O x D; 1-29 riesgo bajo, 30-59 riesgo medio (en **negritas**), 60-125 riesgo alto (en *itálicas*)

Como conclusión del artículo los autores afirman que sus resultados muestran que el uso de FMEA y diseños de cribado tales como el Plackett-Burman pueden guiar racionalmente el proceso para reducir el número de experimentos a un nivel manejable.

3. Falla de Modo, Efectos y Análisis Crítico (FMECA)

FMEA podría ampliarse para incorporar una investigación del grado de gravedad de las consecuencias, sus respectivas probabilidades de ocurrencia, y su detectabilidad, convirtiéndose así en un Análisis de Efecto y Criticidad de Modo de Falla. Para realizar dicho análisis, deben establecerse las especificaciones del producto o del proceso. FMECA puede identificar los lugares donde las acciones preventivas adicionales podrían ser apropiadas para minimizar los riesgos.

La aplicación de FMECA en la industria farmacéutica debe utilizarse en su mayor parte para las fallas y los riesgos asociados con los procesos de fabricación; sin embargo, no se limita a esta aplicación. La salida de un FMECA es una "puntuación" de riesgo relativo para cada modo de fallo, que se utiliza para clasificar los modos sobre una base de riesgo relativo.

Tomando como ejemplo el artículo de revisión: "Generic Development of Topical Dermatologic Products, Part II: Quality by Design for Topical Semisolid Products" Rong-Kun Chang et al. 2013.

El artículo discute la calidad por elementos de diseño (QbD) y conceptos aplicados para productos semisólidos tópicos. El artículo incluye varios ejemplos de diseño de experimentos, así como estrategias prácticas para el desarrollo y optimización de la formulación y el proceso de los productos farmacéuticos tópicos. También afirma que este enfoque sistemático basado en la ciencia y el riesgo conducirá al desarrollo de estrategias de control que produzcan confiablemente medicamentos genéricos de alta calidad (Rong-Kun Chang, 2013). En la tabla 4 se ilustra el FMECA que el artículo menciona.

Tabla 4. Evaluación del riesgo usando FMECA para la falta de homogeneidad

Categoría	Parámetro del proceso	Modo de falla	Causa de falla	Efecto o falla	S ^b (1-5)	P ^c (1-5)	D ^d (1-5)	RPN ^e SxPxD	C ^f rango
Falta de homogeneidad	Peso de la materia prima	Error de peso del material	Falta de seguimiento de cGMP	Cantidad incorrecta en el lote de manufactura	5	1	1	1	8
	Temperatura para las fases del mezclado acuoso y no acuoso	Temperatura fuera del rango	Falta de monitoreo del proceso	Temperatura más alta que el rango puede causar inestabilidad de los materiales; Temperatura más baja que el rango puede provocar la formación de una mezcla no homogénea	3	2	1	6	7
	Velocidad del mezclado	Velocidad de mezclado fuera del rango	Falta de monitoreo del proceso	La velocidad de mezclado por arriba del rango puede causar atrapamiento excesivo de aire; la velocidad de mezclado por abajo del rango puede causar una mezcla no homogénea	3	2	1	6	6
	Tiempo de mezclado	Tiempo de mezclado fuera del rango	Falta de monitoreo del proceso	El tiempo de mezclado por arriba del rango puede provocar atrapamiento excesivo de aire e inestabilidad de los materiales; el tiempo de mezclado por abajo del rango puede provocar una mezcla no homogénea	3	2	2	12	5
	Tasa de educción del polvo	Tasa de educción del polvo fuera del rango	Falta de monitoreo del proceso	Impacto potencial sobre la uniformidad de contenido del medicamento	4	2	2	16	3
	Separación del estator-rotor	Separación del estator-rotor fuera del rango	Falta de monitoreo del proceso	Impacto sobre la uniformidad de contenido del medicamento	3	2	2	12	4
	Velocidad del rotor	Velocidad del rotor fuera del rango	Falta de monitoreo del proceso	Impacto potencial sobre la uniformidad de contenido del medicamento	4	3	2	24	2
	Tiempo de homogenización	Tiempo de homogenización fuera del rango	Falta de monitoreo del proceso	Impacto potencial sobre la uniformidad de contenido del medicamento	4	4	2	32	1

^aNecesita expandirse a otras categorías como viscosidad y tamaño de partícula
^bSeveridad (en la escala del 1-5, donde 1 es el caso menos severo y 5 es el caso más severo)
^cProbabilidad (en la escala del 1-5, donde 1 es el caso menos probable y 5 es el caso más probable)
^dDetectabilidad (en la escala del 1-5, donde 1 es el caso menos detectable y 5 es el caso más detectable)
^eNumero de prioridad de riesgo (es el producto de severidad, probabilidad y detectabilidad. Un alto valor de RPN sugiere un parámetro crítico del proceso sobre los CQA)
^fRango crítico

La tabla es un ejemplo de evaluación del riesgo para el fracaso del ensayo y la falta de homogeneidad usando la herramienta FMECA de análisis más cuantitativo de cómo afectaría cada parámetro a estas CQAs y las clasifica según la gravedad, probabilidad y detectabilidad. Al utilizar este enfoque, es esencial evaluar cuantitativamente cada riesgo a fondo para identificar los factores de riesgo asociados con el proceso de fabricación.

4. Análisis de Falla de Árbol (FTA)

La herramienta FTA fue introducido por primera vez por laboratorios Bell. Es un enfoque que supone un fallo en la funcionalidad de un producto o proceso. Esta herramienta evalúa fallas del sistema (o subsistema) una a la vez, pero puede combinar múltiples causas de falla identificando las cadenas causales. Los resultados se representan pictóricamente en forma de un árbol de modos de falla. En cada nivel del árbol, se describen combinaciones de modos de fallo con operadores lógicos (AND, OR, etc.).

FTA se puede utilizar para establecer la vía a la causa raíz de la falla. Puede utilizarse para investigar quejas o desviaciones para comprender completamente su causa raíz y para asegurar que las mejoras previstas resolverán completamente el problema y no conducirán a otros problemas (es decir, resolver un problema y causar un problema diferente). El Análisis de Árbol de Fallas es una herramienta eficaz para evaluar cómo múltiples factores afectan a un problema determinado. Incluye una representación visual de los modos de fallo. Es útil tanto para la evaluación del riesgo como para el desarrollo de programas de monitoreo.

5. Puntos Críticos de Control y Análisis de Riesgo (HACCP)

El HACCP es una de las herramientas más utilizadas en la industria farmacéutica. La definen usualmente como una herramienta sistemática, proactiva y preventiva para asegurar la calidad, confiabilidad y seguridad del producto. Es un enfoque estructurado que aplica principios técnicos y científicos para analizar, evaluar, prevenir y controlar el riesgo o las consecuencias adversas del peligro debido al diseño, desarrollo, producción y uso de los productos. HACCP consta de los siete pasos siguientes:

1. Se debe realizar un análisis de riesgos e identificar medidas preventivas para cada paso del proceso;
2. Determinar los puntos críticos de control;
3. Establecer límites críticos;
4. Establecer un sistema para monitorear los puntos críticos de control;

5. Establecer la acción correctiva que se debe tomar cuando el monitoreo indica que los puntos críticos de control no están en un estado de control;
6. Establecer un sistema para verificar que el sistema HACCP está funcionando eficazmente;
7. Establecer un sistema de registro.

El HACCP puede utilizarse para identificar y gestionar los riesgos asociados con los peligros físicos, químicos y biológicos (incluida la contaminación microbiológica). HACCP es más útil cuando la comprensión del producto y del proceso es lo suficientemente amplia como para apoyar la identificación de puntos de control críticos. La salida de un análisis HACCP es información de gestión de riesgos que facilita el monitoreo de puntos críticos no sólo en el proceso de fabricación sino también en otras fases del ciclo de vida del medicamento.

6. [Análisis Funcional de Operatividad - AFO \(en inglés Hazard and Operability - HAZOP\)](#)

HAZOP se basa en una teoría que asume que los eventos de riesgo son causados por desviaciones de las intenciones de diseño o de operación. Se trata de una técnica de lluvia de ideas sistemática para identificar los peligros utilizando las llamadas "palabras guía"; por ejemplo: no, más, otros que, parte de, etc.) a parámetros relevantes (por ejemplo, contaminación, temperatura) para ayudar a identificar desviaciones potenciales del uso normal o intenciones de diseño. A menudo utiliza un equipo de personas con experiencia en el diseño del proceso o producto y su aplicación.

HAZOP se puede aplicar a los procesos de fabricación, incluyendo la producción y formulación externalizadas, así como a los proveedores, equipos e instalaciones para sustancias como excipientes y medicamentos. También se ha utilizado principalmente en la industria farmacéutica para evaluar los riesgos de seguridad del proceso. Como en el caso del HACCP, la salida de un análisis HAZOP es una lista de operaciones críticas para la gestión de riesgos. Esto facilita el monitoreo regular de puntos críticos en el proceso de fabricación (ICH-Q9, 2017).

7. Análisis Preliminar del Riesgo (PHA)

PHA es una herramienta de análisis basada en la aplicación de experiencia previa o conocimiento de un peligro o incapacidad para identificar peligros futuros, situaciones peligrosas y eventos que pueden causar daño, así como para estimar su probabilidad de ocurrencia para una actividad, instalación y/o sistema. La herramienta consta de: 1) La identificación de las posibilidades de que ocurra el evento de riesgo; 2) La evaluación cualitativa de la extensión de posible lesión o daño a la salud que podría resultar; 3) Una clasificación relativa del peligro usando una combinación de gravedad y la probabilidad de ocurrencia y; 4) La identificación de posibles medidas correctivas.

PHA podría ser útil cuando se analizan los sistemas existentes o priorizar los peligros cuando las circunstancias impiden que se use una técnica más extensa. Puede utilizarse para el diseño de productos, procesos e instalaciones, así como para evaluar los tipos de peligros para el tipo de producto general, la clase de producto y, finalmente, el producto específico. PHA es el más comúnmente usado en el desarrollo temprano de un proyecto cuando hay poca información sobre detalles del diseño o procedimientos operativos; por lo tanto, a menudo será un precursor de estudios adicionales. Por lo general, los riesgos identificados en la PHA se evalúan con otros instrumentos de gestión de riesgos (ICH-Q9, 2017).

8. Ranking del Riesgo y Filtración

Clasificación y filtrado de riesgos es una herramienta para comparar y clasificar los riesgos. Clasificación del riesgo de los sistemas complejos por lo general requiere la evaluación de múltiples factores cuantitativos y cualitativos diversos para cada riesgo. La herramienta implica romper una pregunta básica de riesgo en tantos componentes como sea necesario para capturar los factores involucrados en el riesgo. Estos factores se combinan en una sola puntuación de riesgo relativo que puede utilizarse para clasificar los riesgos. Los "filtros", en forma de factores de ponderación o límites para las puntuaciones de riesgo, pueden utilizarse para escalar o ajustar la clasificación del riesgo a los objetivos de la administración o la política (ICH-Q9, 2017).

La clasificación de riesgos y el filtrado pueden utilizarse para dar prioridad a los lugares de fabricación para su inspección y/o auditoría por los reguladores o la industria. Los métodos de clasificación de riesgos son particularmente útiles en situaciones en las que la cartera de riesgos y las consecuencias subyacentes a gestionar son diversas y difíciles de comparar utilizando una sola herramienta. La clasificación del riesgo es útil cuando la administración necesita evaluar tanto los riesgos evaluados cuantitativamente como los evaluados cualitativamente en el mismo marco organizacional.

9. [Herramientas de Soporte Estadístico](#)

Las herramientas estadísticas pueden apoyar y facilitar la gestión del riesgo de calidad. Pueden permitir una evaluación eficaz de los datos, ayudar a determinar la importancia de los conjuntos de datos y facilitar una toma de decisiones más fiable. Algunas de las principales herramientas estadísticas utilizadas comúnmente en la industria farmacéutica son:

- Cuadros de control
- Diseño de Experimentos (DoE)
- Histogramas
- Gráficos de Pareto
- Análisis de Capacidad de Procesos

La gestión del riesgo como parte del desarrollo se hace para diseñar un producto de calidad y un proceso de fabricación consistente con el perfil del producto deseado. También se puede usar para mejorar el conocimiento y evaluar los atributos críticos del proceso, materiales de envasado, materias primas o del API, o para evaluar la necesidad de estudios adicionales como bioequivalencia o estabilidad que pudieran estar relacionados con la transferencia tecnológica o el desarrollo de un genérico.

Como ya se mencionó el Diseño de experimentos nos ayuda a la optimización de CMAs y CPPs. La selección del diseño se basa en el número de variables autónomas y sus niveles. Las CQAs están influenciadas principalmente por CMAs y CPPs. Así la formulación en cuestión se puede optimizar para establecer la región de interés mediante la consideración de los valores deseables de CQA. La

formulación optimizada se prepara de nuevo y se hace una reevaluación al final con respecto a los CQAs (tamaño de partícula, PDI, potencial zeta, etc.). Para el DoE y su análisis y tratamiento de los datos arrojados se puede utilizar el software Design Expert® para comprender mejor el efecto de los CMA y CPP en los CQA; además de permitir establecer el diseño del espacio.

Una herramienta muy útil de la QbD y del DoE es el PAT (Process Analytical Technology) que se define como las herramientas y sistemas que realizan mediciones en tiempo real, o mediciones rápidas durante el procesamiento, de la evolución de los atributos de calidad y rendimiento de los materiales en proceso para proporcionar información. La ICH Q8 identifica el uso de PAT como una herramienta para asegurar que el proceso permanece dentro de un espacio de diseño establecido.

1.1.5 Espacio de diseño

El Espacio de Diseño es el área resultante de la relación y combinación multidimensional y factorial, entre las variables de los materiales y parámetros del proceso que se han demostrado para proporcionar garantía de calidad. El espacio de diseño se establece mediante análisis y diseño de experimentos que permitan evaluar adecuadamente la interacción de las variables críticas. Con la información generada y con las herramientas estadísticas es factible establecer predicciones y establecer un área de trabajo en la que el riesgo es aceptado.

Desde el punto de vista regulatorio, trabajar dentro del espacio de diseño no se considera un cambio. El área en la cual los CQAs están dentro de las especificaciones es el área en la cual nos podemos mover con seguridad de que se cumplirá la calidad del producto. El movimiento fuera del espacio de diseño se considerará un cambio y pudiera caer en un proceso de aprobación post-regulación que implicaría costo y pérdida para la empresa.

1.1.6 Estrategia de control

La estrategia de control es la sección en la que se describirá el control global del fármaco. La estrategia control es un conjunto planificado de controles, derivados de la comprensión actualizada del producto y del proceso que garantiza el

rendimiento del proceso y la calidad del producto. Los controles pueden ser los parámetros del proceso, los atributos relacionados con sustancias, las condiciones de operación de instalaciones y equipos, los controles en proceso, las especificaciones de productos acabados (así como los métodos asociados) y frecuencia del monitoreo y control (ICH-Q10, 2017).

1.2 La QbD y el desarrollo farmacéutico

Podemos definir de manera muy general al Desarrollo Farmacéutico como todas aquellas actividades involucradas en el descubrimiento, desarrollo preclínico, desarrollo clínico, formulación, producción, distribución y comercialización de un medicamento. El proceso, es complejo, multifactorial y lleva años. La meta final de un medicamento es aliviar, curar, prevenir o tratar algún padecimiento de una persona (o animal); lo que significa que la responsabilidad de una empresa farmacéutica es realmente grande si se piensa en la gran cantidad de personas que consumirán el medicamento.



Figura 4. Ciclo de vida de un producto



Figura 5. Fases del desarrollo de un medicamento

El tan conocido y trágico caso de la Talidomida en Europa y Estados Unidos en los años 60's, fue uno de los grandes desastres farmacéuticos de la historia y evidenció la gran responsabilidad que conlleva el desarrollar un medicamento. Este hecho y otros, fue una base sobre la que las autoridades fueron exigiendo cada vez un mayor conocimiento de los medicamentos sometidos a aprobación comercial.

Objetivos definidos (TPP), el conocimiento del producto (CQA), el diseño del espacio con base en la gestión del riesgo y el control de las estrategias, hacen que en conjunto con la calidad las decisiones y resultados del desarrollo sean confiables.

En la normatividad mexicana (NOM-059, 2017) menciona de manera breve pero muy clara que la QbD debe estar presente desde los primeros estadios de vida del producto; y hasta la discontinuación del medicamento. También nos dice que de esta manera la Gestión de la Calidad debe estar presente desde el desarrollo, para mejorar la innovación y la mejora continua.

El objetivo del desarrollo farmacéutico es diseñar un producto de calidad y proceso de fabricación para ofrecer consistentemente el rendimiento, eficacia y seguridad deseada del producto, así como la información y los conocimientos adquiridos en la vida comercial del producto para la mejora continua.

Los pasos para el Desarrollo farmacéutico con QbD son: (Lan Zhang, 2016):

1. Definir el perfil del producto deseado y la calidad que este debe tener.
2. Identificación de los Atributos Críticos de Calidad (CQAs).
3. Identificación de posibles Atributos Críticos del Material (CMAs) y Parámetros Críticos del Proceso (CPPs).
4. Configuración y ejecución del Diseño de Experimentos (DoE) para vincular CMAs y CPPs a CQAs y obtener suficiente información de cómo estos parámetros impactan QTPP. A partir de entonces, se debe definir un espacio de diseño de proceso que conduzca a un producto final con el QTPP deseado.

5. Identificar y controlar las fuentes de variabilidad de las materias primas y el proceso de fabricación.
6. Supervisar continuamente y mejorar el proceso de fabricación para asegurar la calidad constante del producto.

La ICH-Q8 (R2) dice claramente en la introducción que “El grado de flexibilidad regulatoria está basado en el nivel de conocimiento científico relevante previsto.” Entonces a través de la Q8 podemos decir que el éxito de un producto y su desarrollo lo podemos medir en esa flexibilidad regulatoria que se traduce en un conocimiento completo del producto y del proceso; que se traduce, en una buena estrategia; que se traduce, en un buen diseño del espacio; y que a su vez se traduce en un diseño con calidad, que en conjunto con una gestión del riesgo resultaría no solo en un producto con mayor retribución monetaria si no con una *suprema calidad*.

1.3 Factibilidad tecnológica

Cuando una molécula se está en la fase preclínica o en las fases clínicas es importante ir evaluando la factibilidad tecnológica con la que contamos para que el desarrollo del medicamento vaya progresando de acuerdo a la tecnología con la que se cuenta. Es decir, necesitamos encontrar un balance entre lo que se está desarrollando con lo que se cuenta o con lo que se puede adquirir. El hacer una evaluación o análisis de la factibilidad para determinar que el proyecto se podrá llevar a cabo con éxito es algo que se debe visualizar durante las fases preclínicas y clínicas. Con la evaluación de factibilidad tecnológica se pretende:

- Ver si se cuenta con los recursos necesarios para llevar a cabo las metas.
- Reducir errores y mayor precisión en los procesos.
- Reducción de costos mediante la optimización o eliminación de los recursos no necesarios.
- Integración de todas las áreas y subsistemas.
- Actualización y mejoramiento de los procesos a clientes o usuarios.
- Hacer un plan de producción y comercialización.
- Aceleración en la recopilación de datos.

- Reducción en el procesamiento y ejecución de las tareas.
- Automatización óptima de procedimientos manuales.
- Disponibilidad de los recursos necesarios para llevar a cabo los objetivos señalados.
- Saber si es posible producir con ganancias.
- Conocer si la gente comprará el producto.

Cabe decir que la factibilidad tecnológica va ligada a la factibilidad química, física, biológica y económica; por lo que, también es necesario definir los alcances de él reporte de factibilidad, extendiéndolo o limitándolo. Puede ser elaborado por partes, así como incluir conclusiones y recomendaciones. La factibilidad tecnológica debe estar íntimamente ligada al desarrollo del medicamento, de lo contrario se volverían inconsistentes ambas partes.

El estudio técnico acompaña a la factibilidad y nos ayuda a proveer información para cuantificar el monto de las inversiones y costos de las operaciones relativas de esa área. También se debe hacer un estudio de mercado para evaluar la factibilidad del proyecto en general; es decir, una evaluación que justifique la propuesta y los gastos futuros. Algunos de los aspectos (figura 6) que se deben tomar en cuenta son: el consumidor actual y el proyectado, la oferta, la tasa de la demanda, la competencia, el producto, la comercialización.

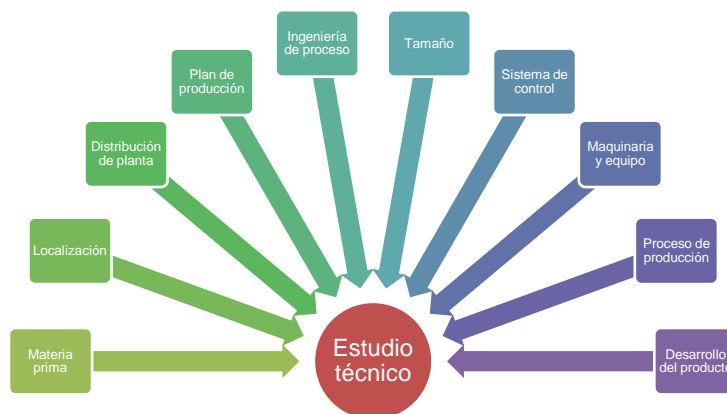


Figura 6. Puntos importantes que debe tener un estudio técnico

2.0 Solubilidad de fármacos

La baja solubilidad en agua de un fármaco es un factor de riesgo en la absorción oral debido a que los fármacos, deben estar en solución para ser absorbidos y consecuentemente para estar biodisponibles. Se ha estimado que aproximadamente el 40% y algunas publicaciones mencionan que hasta el 75% de los compuestos que actualmente están en desarrollo se han etiquetado con baja solubilidad en agua (Ketan T. Savjani, 2012) (Gudrun A. Fridgeirdottir, 2016) (Hywel D. Williams, 2013). La baja solubilidad acuosa es el principal problema encontrado en el desarrollo de la formulación de nuevas entidades químicas, así como para el desarrollo genérico (Ketan T. Savjani, 2012). Además, los problemas de solubilidad baja parecen estar aumentando en vez de disminuir (Takagi T, 2006). Puede que el aumento se deba a la revolución de medicamentos biotecnológicos y a la tendencia de buscar moléculas de valor farmacéutico con alto peso molecular y más complejas.

Para producir un efecto, un fármaco debe alcanzar su sitio de acción en una concentración adecuada. Pero antes de llegar al sitio blanco el fármaco tendrá que pasar por la farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción) que son un tren de acciones o estadios por las que tendrá que pasar el fármaco en el cuerpo. Los fármacos pueden atravesar las membranas por filtración, difusión, transporte activo, difusión facilitada, o pinocitosis; sin embargo, para que todo ello pueda suceder es indispensable que la molécula se encuentre solubilizada en el medio. Además de la travesía ADME el fármaco debe pasar por una serie de acciones o procesos antes de ser administrado; entre ellas está: la síntesis, las operaciones unitarias de formación del medicamento y el acondicionamiento. También cabe decir que un fármaco soluble es más fácilmente manufacturado que uno insoluble.

Existen diferentes perspectivas para la definición de solubilidad, una de las más aceptadas es: "La cantidad máxima de equilibrio de soluto que puede disolverse por cantidad de disolvente en condiciones específicas; es la solubilidad de ese soluto en ese disolvente". La USP y la BP clasifican a la solubilidad

independientemente del disolvente utilizado, sólo en términos de cuantificación y han definido los criterios que se dan en la tabla de abajo (Ketan T. Savjani, 2012).

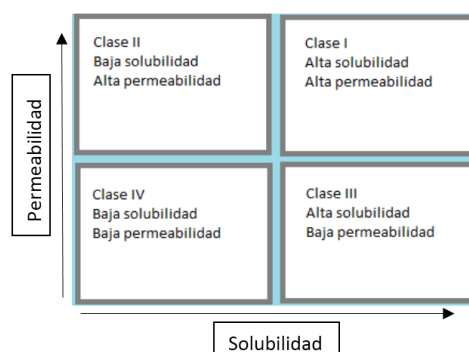
Tabla 5. Criterio de solubilidad de la USP y la BP

Término descriptivo	Parte de solvente requerido por parte de soluto
Muy soluble	Menos de 1
Fácilmente soluble	De 1 a 10
Soluble	De 10 a 30
Poco soluble	De 30 a 100
Ligeramente soluble	De 100 a 1000
Muy ligeramente soluble	De 1000 a 10,000
Prácticamente insoluble	Más de 10,000

2.1 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

La caracterización fisicoquímica de las etapas tempranas (preclínicas y clínicas) va caracterizando y etiquetando al fármaco de acuerdo a su solubilidad y permeabilidad. El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (originalmente desarrollado por Gordon Amidon), permite la clasificación de moléculas de fármacos en función de su solubilidad (in vitro) y su absorción (in vivo). Ver figura 7. En base a lo anterior la FDA considera a una sustancia altamente soluble cuando la concentración de dosis más alta es soluble en <250 ml de agua en un intervalo de pH de 1 a 7,5. Y considera a una sustancia farmacológica como altamente permeable cuando se determina que el grado de absorción en seres humanos es > 90% de una dosis administrada, basándose en el balance de masa o en comparación con una dosis de referencia intravenosa (FDA, 2017).

Figura 7. Sistema de clasificación biofarmacéutica



Los fármacos están clasificados en función de la solubilidad acuosa y de la permeabilidad en las membranas biológicas intestinales en esas 4 clases. Consecuentemente de acuerdo a la clase del SCB existen pasos limitantes (tabla 6) para alcanzar biodisponibilidad y el sitio blanco.

Tabla 6. Pasos limitantes del SCB

Grupo de SCB	Paso limitante
I	Vaciamiento gástrico
II	<u>Disolución</u>
III	Absorción intestinal
IV	<u>Disolución</u> y absorción, por tanto: baja biodisponibilidad

Con esta clasificación y con este conocimiento se homologa a cada tipo de fármaco y además se direcciona la formulación (siempre tomando en cuenta que la menor solubilidad aceptable de un compuesto está relacionada con su potencia farmacológica). Por tanto, el interés de este trabajo son los compuestos de clase II y IV. La selección del método de mejora de la solubilidad depende de la propiedad del fármaco, el sitio de absorción y las características de la forma de dosificación requeridas (Ketan T. Savjani, 2012).

Caso ejemplo 1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico-*in silico*

En el artículo “Provisional in-silico biopharmaceutics classification (BCS) to guide oral drug product development” (Omri Wolk, 2014), se plantea como objetivo principal investigar las predicciones in-silico referente a las propiedades fisicoquímicas, con el fin de guiar el desarrollo de fármacos orales mediante el sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS, provisional).

En el artículo se utilizaron 4 métodos in-silico para estimar el LogP:

1. Contribución del grupo (CLogP) utilizado dos programas de software diferentes
2. Contribución de átomos (ALogP)
3. Contribución de elementos (KLogP).

De los resultados de este estudio; la clasificación de fármacos con permeabilidad intestinal reportada en seres humanos, fue correcta para el 64,3%-72,4% de los 29

fármacos del conjunto de datos, y para el 81,82% -90,91% de los 22 fármacos absorbidos pasivamente utilizando los diferentes algoritmos in-silico. Durante el estudio los cálculos in-silico, junto con los puntos de fusión experimentales, se incorporaron a una ecuación termodinámica para estimaciones de solubilidad que coincidían en gran medida con los valores de solubilidad de referencia. Lo anterior condujo a revelar que el efecto del punto de fusión sobre la solubilidad fue menor comparado con el coeficiente de reparto. También este estudio in silico ayudó a clasificar a los fármacos del estudio según el SCB.

El artículo concluye que los métodos in-silico se pueden utilizar para la clasificación BCS de fármacos en el desarrollo temprano, y a partir simplemente de su fórmula molecular y sin conocimiento previo de su estructura química, se podrá mejorar la selección, la ingeniería y la capacidad de desarrollo de los candidatos. Estos métodos in-silico podrían mejorar las tasas de éxito, reducir los costos y acelerar el desarrollo de los productos farmacéuticos, además de estar implementando la QbD porque son sistemas software matemáticos y estadísticos que son base científica.

2.2 Características relevantes para fármacos poco solubles

La solubilidad de un compuesto depende principalmente de sus átomos, su estereoquímica, los grupos funcionales y condiciones de solución. La estructura determina la lipofilia, el enlace de hidrógeno, el volumen molecular, la energía cristalina y la ionizabilidad. Y las condiciones de la solución se ven afectadas por el pH, cosolventes, aditivos, fuerza iónica, tiempo y temperatura.

La solubilidad requerida para un fármaco es el primer objetivo que debemos tener para determinar si la dosis y los impulsores en la absorción de la membrana son adecuados para que el fármaco pueda ser absorbido en el tiempo de transición gastrointestinal (para fármacos enterales) y ejercer su efecto terapéutico.

Hay conceptos importantes que para los fármacos con solubilidad baja toman mucha relevancia y se deben tener en cuenta en el desarrollo de medicamentos nuevos o genéricos de esta índole:

Velocidad de disolución. Relaciona la cantidad y el tiempo. La velocidad de disolución es uno de los puntos más importantes a determinar debido a que el

tiempo de tránsito en el intestino es un tiempo finito. Este problema se ataca con 3 estrategias generales para aumentar la solubilidad o la velocidad de disolución:

- Reducción de las fuerzas intermoleculares en el estado sólido.
- Aumentar la resistencia de las interacciones soluto-disolvente en solución.
- Aumentar la superficie disponible para la disolución (tamaños de partícula pequeños).

Difusión. Suponiendo una estabilidad química y metabólica apropiada, así como una ausencia de transportador, el flujo a través de una membrana depende de variables como el gradiente de concentración, la permeabilidad a través de la membrana, coeficiente de difusión de la membrana y el área superficial (Hywel D. Williams, 2013).

Dosis Máxima Absorbible (MAD). Derivado originalmente por Johnson y Swindell (1996) y aplicado más a fondo por Curatolo (1998) y Lipinski (2000), es un concepto que nos puede ayudar a delimitar nuestra formulación (Hywel D. Williams, 2013). Ese concepto relaciona variables como: solubilidad a pH 6.5 (pH del intestino delgado), la tasa constante para la absorción intestinal, el volumen de agua en el intestino, el tiempo de tránsito en el intestino delgado. La relación de las variables antes mencionadas proporciona una expresión para la solubilidad necesaria u objetivo para una dosis dada y una permeabilidad (K_{abs}) y proporciona una indicación inicial o referencia del límite de absorción oral.

El coeficiente de reparto octanol-agua (K_{OW}). También llamado coeficiente de partición (P_{OW}), es el cociente o razón entre las concentraciones de esa sustancia en una mezcla bifásica formada por dos disolventes inmiscibles en equilibrio: n-octanol y agua. Ese coeficiente mide la solubilidad diferencial de un soluto en esos dos disolventes. Este valor es importante para poder ver que tan hidrofílica o lipofílica es nuestra molécula.

Es importante mencionar y hacer énfasis que, aunque contemos con un fármaco poco soluble no significa que deba ser sometido a un desarrollo de mejora de

solubilidad. Una baja solubilidad podría compensarse con una alta permeabilidad y viceversa; por ejemplo, la digoxina (Hywel D. Williams, 2013).

2.3 Clasificación de sólidos

La fase sólida puede ser clasificada en dos categorías según el orden de empaquetamiento molecular. El tipo más común es el estado cristalino en donde se tienen arreglos regulares de moléculas que se repiten en tres dimensiones (Grant, 2004). En contraste los sólidos amorfos carecen de un orden a largo alcance, es decir; la regularidad de la estructura, es limitada solo a una visión de corto alcance (Attwood, 2011).

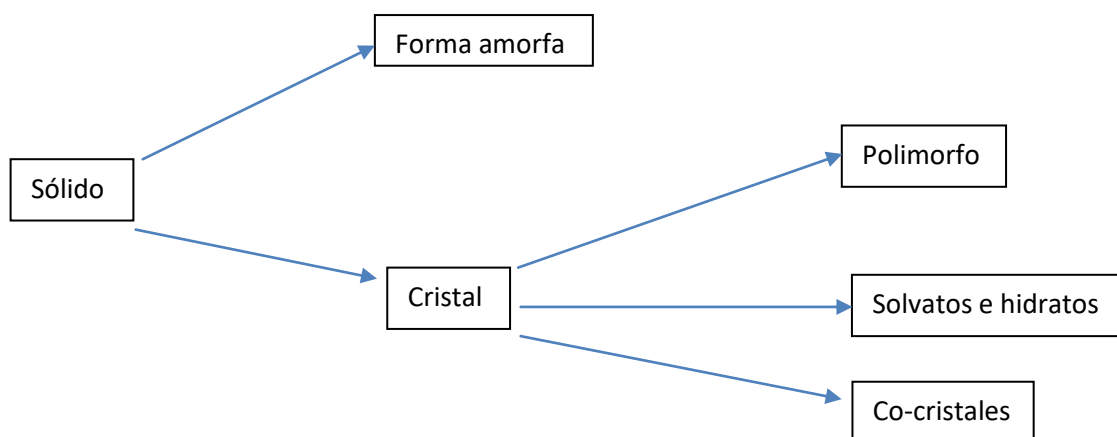


Figura 8. Clasificación de los sólidos (Attwood, 2011)

Las diferencias en la periodicidad a largo plazo de las moléculas dan como resultado propiedades físicas y químicas sustancialmente diferentes. Aunque los sólidos amorfos a menudo tienen propiedades farmacéuticas deseables (como velocidades de disolución más rápidas) que sus equivalentes cristalinos, no son comercializados tan ampliamente como las formas cristalinas debido a su menor estabilidad química y su tendencia innata a cristalizar (Grant, 2004). Por ende, la mayoría de los productos farmacéuticos comercializados son cristales moleculares.

La forma y el tamaño de partícula del fármaco sólido pueden influir en las operaciones farmacéuticas como la filtración, el lavado, el secado, la molienda, el

mezclado, la compresión, la disolución, la recristalización de una suspensión y la liofilización. Varios cristales farmacéuticos por ejemplo teofilina, clorpropamida, carbamazepina, fenobarbital, lactosa, hidrocloreuro de clorpromazina y el isetonato de pentamidina son conocidos por experimentar una variedad de transformaciones de fase durante su procesamiento y formulación (Grant, 2004).

PROPIEDADES	DIFERENCIAS ENTRE POLIMORFOS
Propiedades de empaquetamiento	Volumen molar y densidad, Índice de refracción y propiedades ópticas Conductividad eléctrica y térmica
Propiedades termodinámicas	Temperatura de fusión y de sublimación Energía interna Entalpía Capacidad calorífica Entropía Energía libre y potencial químico Actividad termodinámica Presión de vapor Solubilidad
Propiedades espectroscópicas:	Transiciones electrónicas, Espectro UV-visible, Transiciones vibracionales, Espectro infrarrojo y de Raman, Transiciones rotacionales, Cambios químicos de resonancia magnética nuclear.
Propiedades cinéticas	Velocidad de disolución Tasa de reacción en estado sólido Estabilidad
Propiedades de superficie:	Energía libre de superficie Tensión superficial Hábito
Propiedades mecánicas:	Dureza Resistencia a la tracción Compactación y tableteado Manejo Flujo y mezcla

Tabla 7. Propiedades de los cristales y las diferencias entre sus polimorfos

El artículo de la revista Nature “Crystal structures of drugs: advances in determination, prediction and engineering” enlista las diferencias que pueden ser mostradas por los diferentes polimorfos y que pueden afectar el desempeño del fármaco (ver tabla 7) (Grant, 2004).

Caso ejemplo 2. Ritonavir

“Ritonavir (Norvir, Abbott) es un fármaco para el tratamiento de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) que actúa inhibiendo la proteasa del VIH-1. Cuando se descubrió por primera vez a finales de 1992, el Ritonavir cristalizó como Forma I. Otras formas cristalinas de Ritonavir no se descubrieron en ese momento. Una solicitud de nuevo fármaco para Ritonavir se presentó en 1995 y Ritonavir fue lanzado al mercado en 1996. El medicamento se formuló como cápsulas de gelatina blanda y como soluciones orales. A principios de 1998, algunos lotes de cápsulas de Ritonavir fallaron en la prueba de disolución. La investigación de este fenómeno reveló que una nueva forma cristalina de Ritonavir precipitó de la formulación. La nueva forma cristalina, denominada Forma II, es menos soluble que la Forma I, y por lo tanto es termodinámicamente más estable. La menor solubilidad de la Forma II en comparación con la de la Forma I dio como resultado la precipitación del fármaco y también disminuyó la velocidad de disolución de las formulaciones comercializadas. Dentro de algunos días o semanas, la nueva forma, Forma II, se produjo en todas las líneas de producción, resultando en el fracaso de la formulación establecida. Para investigar si se habían realizado cambios significativos en el proceso de fabricación a granel de Ritonavir, un equipo de científicos que habían estado expuestos a la Forma II en los Estados Unidos visitaron la instalación que fabricaba Ritonavir en Italia. Hasta entonces, la Forma II no había sido detectada en los lotes de medicamentos a granel en los sitios italianos. Sin embargo, poco después de esta visita, cantidades significativas de Forma II aparecieron en el fármaco a granel fabricado en Italia, tal vez como resultado de la siembra accidental con Forma II. El efecto adverso de la disminución de la velocidad de disolución sobre la biodisponibilidad de Ritonavir condujo a la retirada de los productos formulados existentes. Eventualmente, después de un considerable esfuerzo e inversión, se desarrolló una nueva formulación de Ritonavir, sometida a la FDA, aprobada y lanzada al mercado”.

Existen muchos factores que pueden diferir entre las formas polimórficas de un compuesto, por ello, es indispensable identificarlas a todas y a cada una de ellas para evaluarlas (principalmente en el aspecto de estabilidad) y así determinar cuál es la mejor opción para nuestro desarrollo. El caso del Ritonavir es un claro ejemplo de la importancia del polimorfismo en los productos farmacéuticos y como tal la formulación debe considerar todas las formas polimórficas que conlleva el fármaco para evitar retiro de producto, retrabajos y gastos que pudieron haberse evitado con la implementación de la QbD.

Según la Cambridge Structural Database (CSD), aproximadamente el 76% de todos los compuestos orgánicos y organometálicos cristalizan en sólo cinco grupos espaciales $P2_1/c$, $P2_12_12_1$, $P\bar{1}$, $P2_1$ y $C2/c$ y aproximadamente 90% de todas las estructuras cristalinas orgánicas y organometálicas pertenecen a los 17 grupos espaciales más comunes ((CSD), 2017). Este dato nos puede dar un acercamiento con relativamente pocas opciones en nuestro modelado molecular para un buen desarrollo basado en QbD.

2.3 Fuerzas responsables del embalaje cristalino

La energía de empaquetamiento de un cristal, denominada energía de la red o energía de red cristalina, es la suma de un gran número de interacciones intermoleculares relativamente débiles (0,5 – 2 kJ por mol), interacciones intermoleculares relativamente fuertes (aproximadamente 30 kJ por mol) y especialmente interacciones intramoleculares (enlaces iónicos, metálicos o covalentes) fuertes (aproximadamente 150 kJ por mol). Las fuerzas intermoleculares minimizan la energía de las moléculas en el cristal y son las principales responsables de la formación de cristales orgánicos. Las fuerzas intermoleculares, que pueden ser de naturaleza atractiva o repulsiva, consisten en interacciones no enlazadas (a veces denominadas no covalentes), tales como fuerzas de Van der Waals y enlaces de hidrógeno, e interacciones iónicas y electrostáticas (Hywel D. Williams, 2013).

2.4 Determinantes de la solubilidad de un fármaco

Son tres pasos esenciales para que una molécula de fármaco (tipo cristal) sea desplazada y entre en solución:

- 1) Se elimina una única molécula de soluto de la red cristalina. (Se requiere energía para superar las interacciones soluto-soluto en estado sólido).
- 2) Se crea un hueco dentro del disolvente para acomodar la molécula de soluto (también se requiere energía, menor que en el paso 1).
- 3) La molécula del soluto se inserta en el disolvente formando interacciones soluto disolvente. Si la energía liberada de las interacciones soluto-disolvente es mayor que la energía requerida para las etapas 1 y 2, la solubilidad es favorecida (Hywel D. Williams, 2013).

El punto de fusión es una propiedad íntimamente ligada a la energía de red cristalina y proporciona una indicación razonable de la intensidad de las interacciones soluto-soluto intermoleculares en el material sólido. Por lo general la solubilidad es más baja para moléculas con puntos de fusión más altos, que se traduce en fuerzas de atracción más fuertes y menor afinidad por el agua (pobre solvatación).

Por lo anterior podemos decir que hay dos determinantes primarios para la solubilidad de un fármaco:

- 1) La energía requerida para superar las fuerzas intermoleculares en el estado sólido del soluto.
- 2) La energía generada en la interacción de moléculas de soluto y solvente en solución (solvatación).

La teoría de la solubilidad define una condición idealizada o una solución ideal, donde las fuerzas intermoleculares entre el soluto y el disolvente son equivalentes a las que existen entre el soluto y el soluto. Cuando este es el caso, la solubilidad depende de la resistencia de la red cristalina del soluto.

La importancia de las interacciones soluto-soluto en el estado sólido y la necesidad de minimizar las diferencias entre las propiedades del soluto y del

disolvente para maximizar la solvatación (es decir, como disuelve); es un enfoque que no se debe de perder cuando se trata de mejorar la solubilidad de un fármaco. Las herramientas para mejorar la solubilidad, juegan con esto cambiando las propiedades del estado sólido o cambiando la naturaleza de la interacción entre el fármaco (soluta) y las moléculas del disolvente.

2.5 Fármacos hidrófobos y lipofílicos

Es importante determinar si nuestro fármaco en desarrollo es hidrófobo o lipofílico ya que las formulaciones suelen diferir considerablemente. De forma general los fármacos hidrófobos y lipofílicos poseen baja afinidad por el agua, sin embargo, es importante caracterizarlos bien (tabla 8).

Tabla 8. Diferencia entre un fármaco hidrófobo y uno lipofílico (Hywel D. Williams, 2013).

Fármacos hidrófobos	Fármacos lipofílicos
<i>“Polvo de ladrillo”</i> hace referencia a la baja solubilidad en todos los disolventes.	<i>“Bolas de grasa”</i> , son compuestos hidrófobos y lipofílicos que muestran solubilidad razonable en lípidos.

De forma simplista, el aumento de la solubilidad lipídica de fármacos lipofílicos permite el acceso a tensoactivos líquidos y a tecnologías de suministro basadas en lípidos que pueden rellenarse en cápsulas de gelatina blanda (o cápsulas de gelatina dura selladas), mientras que la falta de solubilidad para moléculas hidrófobas en casi todos los vehículos impide la formulación en cualquier otra forma de dosificación sólida modificada.

2.6 Cristales farmacéuticos

Los cristales farmacéuticos son una buena posibilidad para mejorar las propiedades biofarmacéuticas y farmacotécnicas de un API (Marlene Marcelina, 2014). La ingeniería cristalina es la ciencia que estudia y controla el embalaje molecular de una estructura cristalina con la intención de que muestre una partícula con características específicas y deseables. Esta disciplina trata de

mejorar las propiedades del estado sólido del fármaco que serán influenciadas, incluyendo la solubilidad. Mejorar el hábito cristalino no solo es por la manipulación deliberada de la red cristalina, sino también por la manipulación de las condiciones de cristalización para aislar los cristales con un tamaño y forma particular. De hecho, el mismo polimorfo puede formar partículas con características muy diferentes (Hywel D. Williams, 2013).

La suma de todas las energías intermoleculares, determinan la energía total de empaquetamiento de un cristal o de la energía de red cristalina. Cuanto mayor es la energía de la red, mayor es la estabilidad (y menor la solubilidad) del cristal.

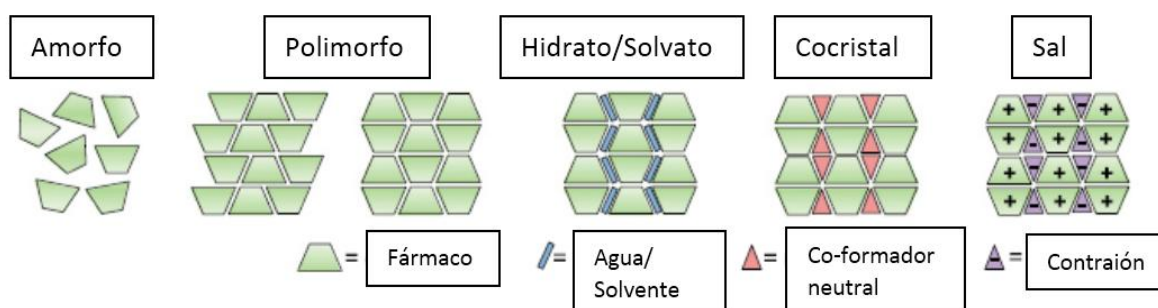


Figura 9. Esquema que muestra las diferentes formas en las que podemos encontrar a un cristal. El uso de la forma amorfa de un fármaco usualmente tiene la ventaja de una mayor solubilidad sobre las otras formas por su alta entropía.

2.6.1 Polimorfismo

Un polimorfo es una forma cristalina metaestable en donde se adoptan diferentes configuraciones espaciales, como por ejemplo en el caso del carbono que presenta 4 polimorfos sólidos con propiedades muy diferentes entre sí (diamante, nanotubos, grafito y fullerenos). Por lo tanto, podemos inferir que, si un compuesto formado por un solo elemento puede dar lugar a formas con propiedades muy diferentes, es de esperar que para un fármaco resulte y de lugar también a una amplia gama de polimorfos con características y propiedades muy diferentes. Se ha estimado que aproximadamente el 80% de los compuestos farmacéuticos muestran más de un polimorfo (Hywel D. Williams, 2013).

La forma cristalina más estable permite el mayor número de interacciones moleculares con moléculas adyacentes. Por consiguiente, una red cristalina en

donde la orientación de la molécula del fármaco no permite el máximo número de interacciones (como un polimorfo) con moléculas adyacentes; es inestable, o metaestable, y con el tiempo o después de la exposición al calor o la humedad, las moléculas dentro de la red cristalina se reorientarán para adoptar una conformación termodinámicamente más estable. Se dice entonces que los polimorfos son sólidos de alta energía (haciendo referencia a la inestabilidad termodinámica).

Las formas amorfas, los polimorfos metaestables y los solvatos presentan una solubilidad significativamente mayor, por lo que representan una alternativa viable para mejorar la velocidad de disolución para fármacos de baja solubilidad que pertenecen a las clases II y IV del SCB (Sánchez G., Jung C., Yépez M., & Hernández-Abad, 2007). Sin embargo, no se debe olvidar que el tener polimorfos, además de diferir entre sus propiedades (tabla 9) son termodinámicamente inestables, y a lo largo del tiempo el fármaco en solución recristalizará volviéndolo termodinámicamente más estable y generalmente menos soluble. También cabe decir que, aunque hay excepciones, los hidratos son generalmente menos solubles en agua comparados con las formas anhidras del mismo fármaco, (Huang y Tong, 2004).

Tabla 9. Propiedades que pueden diferir en los polimorfos

Propiedades cristalinas	Propiedades tecnológicas	Propiedades termodinámicas	Propiedades espectroscópicas	Propiedades cinéticas	Propiedades de superficie
Volumen molar y densidad	Dureza	Temperaturas de fusión y sublimación	Vibracional	Velocidad de disolución	Tensión interfacial
Índice de refracción	Compactación	Energía interna y entropía	Rotacional	Velocidad de reacción en estado sólido	Hábito cristalino
Conductividad	Velocidad de flujo	Capacidad calorífica		Estabilidad	
Higroscopicidad		Energía libre			
		Potencial químico			
		Actividad termodinámica			
		Presión de vapor			
		Solubilidad			

El conocimiento de cada polimorfo presente permitirá diseñar procesos de fabricación eficientes y efectivos para la forma cristalina que se quiera utilizar. Durante los procesos de granulación húmeda y secado, es frecuente la obtención de otras formas cristalinas. Estos procesos pueden generar las condiciones adecuadas para inducir el cambio en la estructura cristalina. Es deseable elegir la forma cristalina que es menos susceptible, ya sea a las transformaciones inducidas por el calor o humedad, así como las tensiones mecánicas, a fin de proporcionar las mejores características biofarmacéuticas.

Caso ejemplo 3. Cloranfenicol (Armando J. Aguiar, 1967)

Armando J. y su equipo demostraron que el palmitato de cloranfenicol (un antibiótico) era hidrolizado por esterasas intestinales antes de ser absorbido, hecho en el cual se basaron, para realizar el estudio de la hidrólisis in vitro con pancreatina, demostrando que ésta es polimorfo-dependiente, ya que el polimorfo B era hidrolizado totalmente mientras que el polimorfo A era ligeramente hidrolizado, esto se relaciona directamente con su solubilidad, ya que la forma B es más soluble que la forma A, y es por ello que, al ser hidrolizado, este fármaco se absorbe y presenta mejor actividad in vivo.

Con base en el ejemplo de arriba y a la QbD es aconsejable un estudio completo del polimorfismo de un producto farmacéutico, antes que sea registrado (fase clínica III). También una razón más para llevar a cabo un buen estudio polimórfico es que desde el punto de vista de las patentes, cada polimorfo se considera un fármaco distinto. Así los procesos deben diseñarse de tal forma que se conozcan a fondo las posibles interconversiones cristalinas, sobre todo para poder anticiparlas, controlarlas o prevenirlas.

También cabe decir que muchas veces en las fases preclínicas se utiliza el fármaco en estado amorfo para facilitar y proporcionar un aumento en la exposición; para la evaluación de la eficacia, seguridad y la estabilidad a largo plazo del fármaco formulado (Hywel D. Williams, 2013).

3.0 Pre-formulación y formulación

La mayoría de las nuevas entidades químicas (New Chemical Entities-NCE) poseen una baja solubilidad en agua, lo que provoca problemas de biodisponibilidad durante el cribado preclínico inicial, lo que resulta en el abandono de una NCE con una actividad clínica prometedora (Sanket M. Shah A. S., 2014). También complica el desarrollo y formulación de medicamentos genéricos.

La selección de un enfoque de formulación adecuado para una NCE, basado en sus propiedades fisicoquímicas, y con el enfoque de QbD mejorará varios problemas, y entre ellos; los de absorción y biodisponibilidad relacionados con la solubilidad. Se evitará despreciar una molécula potencialmente útil (en la fase preclínica), y se tendrá una mejor formulación en el desarrollo de genéricos.

3.1 Formulación preclínica

En una primera etapa un formulador pre-clínico debe caracterizar y determinar las propiedades fisicoquímicas de la NCE usando técnicas de análisis térmico y mecánico, tales como: forma física, apariencia, olor, color, punto de fusión, pKa, Log P, solubilidad acuosa, difracción de rayos X, mapa de densidad electrónica, IR, estabilidad del estado de solución, morfología, etc. Cabe mencionar que una limitante real de esta etapa del desarrollo es la cantidad limitada de principio activo (Active Pharmaceutical Ingredient – API) disponible. Hoy en día los laboratorios que poseen alta tecnología pueden caracterizar un NCE con tan solo 25mg del API. Un formulador preclínico debe trabajar muy de cerca con el científico analítico para identificar problemas en la NCE y debe entender las necesidades de un toxicólogo y/o un farmacocinético con respecto a la cantidad de dosis que necesita ser administrada.

Cada lote de API debe ser analizado por calorimetría diferencial de barrido (DSC). La DSC es una técnica experimental dinámica que nos permite determinar la cantidad de calor que absorbe o libera una sustancia cuando es mantenida a temperatura constante, durante un tiempo determinado, o cuando es calentada o enfriada a velocidad constante, en un determinado intervalo de temperaturas. La técnica de DSC nos arroja la sig. información:

- Medida de la capacidad calorífica aparente.
- Determinación de temperaturas características de nuestro API como: transición vítrea, transición ferroparamagnética, cristalización, transformaciones polimórficas, punto de fusión, punto de ebullición, sublimación, descomposición, isomerización, etc.
- Estabilidad térmica del API
- Cinética de cristalización del API

Es importante el tipo de transformación cinética que se observa en las curvas DSC sea comprobada dicha información con técnicas complementarias. Aparte del DSC la bibliografía y experiencia nos recomiendan que para cada lote de API se analice por difracción de rayos X en polvo.

Esta información arrojada por la DSC y la difracción de rayos X nos ayuda a asegurar que el formulador está trabajando con el mismo API morfológicamente hablando y que los resultados de los estudios de eficacia, farmacocinética y toxicidad no son debido a un cambio morfológico en el API o una formulación no adecuada.

Previo a una formulación pre-clínica se debe definir la clasificación biofarmacéutica (definida por la entidad regulatoria, como la FDA) a la que pertenece nuestra molécula (con la información con la que contamos). La misión del formulador es emular y diseñar una formulación apropiada para nuestro fármaco en cuestión. La clasificación biofarmacéutica nos ayuda a visualizar hacia donde deberían estar orientadas nuestras investigaciones y nuestros esfuerzos.

Uno de los objetivos clave de los estudios preclínicos es maximizar la exposición o la eficacia presentando el mayor número de moléculas del NCE en el sitio de blanco y esto se logra mediante el uso inteligente de principios fisicoquímicos en el diseño de la composición y presentación de la formulación.

El desarrollo y suministro de formulaciones preclínicas conlleva los siguientes retos:

- 1) La baja solubilidad de la mayoría de las moléculas de NCE, conlleva a crear una estrategia de formulación.
- 2) La elección de los excipientes, deben elegirse con un criterio cuidadoso en lo que respecta a una toxicidad animal e impacto en el rendimiento de las NCE.
- 3) Los volúmenes de administración son pequeños (como en roedores).
- 4) Muy poco tiempo disponible para el desarrollo.

3.1.1 Estudios de solubilidad

La determinación de la solubilidad del NCE en diversos medios es una parte importante en la determinación y enfoque de la formulación. Los estudios de solubilidad se llevan a cabo en intervalos de pH que van desde 1.2 hasta 7.4 utilizando diferentes tipos de buffers. Los buffers normalmente utilizados son buffers de HCl (pH=1.2), acetatos (pH=4.5), fosfatos (pH=6.8) y fosfatos a pH=7.4. La solubilidad también se determina en diferentes medios biorrelevantes como FaSSIF (Fasted State Simulated Intestinal Fluid) y FeSSIF (Fed State Simulated Intestinal Fluid). La solubilidad cinética también se determina para saber hasta qué punto puede precipitar un compuesto.

Para la determinación del equilibrio o solubilidad termodinámica, se suspende una cantidad mínima de NCE (normalmente 1 mg) en el medio (usualmente 1 ml) y la suspensión se mantiene en un baño de agua controlado por temperatura a 37°C durante 24 h. Después de alcanzar el equilibrio, el medio se separa del NCE no disuelto ya sea por centrifugación o por filtración en membrana y se analiza mediante una técnica analítica adecuada.

3.1.2 Estudios de permeabilidad

Un punto importante antes de que un candidato de NCE pueda pasar a pruebas en animales es determinar el coeficiente de permeabilidad aparente usando la técnica de permeabilidad de monocapa Caco-2 (técnica reconocida por la FDA). Esta es una técnica que utiliza células epitelio de adenocarcinoma humano colorrectal que poseen glicoproteína-P (transportadores de eflujo), varias enzimas (peptidasas y esterasas), micro vellosidades, y estrechas uniones celulares imitando el intestino. Los ensayos de permeabilidad de Caco-2 pueden usarse

para evaluar la permeabilidad del NCE puro o en formulación. Diferentes formulaciones se pueden evaluar mediante el ensayo Caco-2, obteniendo resultados reproducibles en un corto periodo. El ensayo PAMPA es otro ensayo para evaluar la difusión y es útil para fármacos absorbidos por difusión pasiva y no por transporte activo, a diferencia del ensayo Caco-2 que ayudan en la evaluación tanto de la captación pasiva como activa.

3.1.3 Enfoques de formulación

Una vez que se tiene la caracterización fisicoquímica, los estudios de solubilidad y permeabilidad; el trabajo de desarrollo de la formulación comienza en serio, la figura 10 de la sig. página muestra algunos escenarios que puede tomar la formulación (Sanket M. Shah A. S., 2014).



Figura 10. Escenarios en la formulación preclínica para mejorar la biodisponibilidad oral (Hywel D. Williams, 2013).

3.2 Desarrollo de formulaciones clínicas

La primera estrategia es el desarrollo de formulaciones simples. La evidencia y experiencia del desarrollo preclínico nos marca las posibilidades de nuestra formulación para pruebas en personas. Las formulaciones con el potencial de progresar a través de los ensayos clínicos (evidentemente) son las que progresan.

3.2.1 Planificación y ejecución

Desde una perspectiva de negocio farmacéutico, se puede aventurar que las formulaciones preclínicas no tienen la misma importancia percibida que las formulaciones clínicas. Sin embargo, son críticos porque la dirección futura del programa depende del trabajo preclínico. Además, al igual que los estudios clínicos, la repetición de estudios preclínicos puede ser extremadamente costosa. Por lo tanto, la buena toma de decisiones mediante la planificación cuidadosa bajo QbD y la ejecución correcta desde la primera vez (hacer bien las cosas desde la primera) son esenciales un desarrollo exitoso.

Un estudio farmacocinético nos obliga a proporcionar una o más formulaciones para la administración. Los animales están a menudo en ayunas, y la mayoría de los estudios comienzan temprano en la mañana (para permitir 12 horas de muestreo), y por lo tanto entrega oportuna es crítica. Si los suministros de la formulación se deben proporcionar por adelantado, ejecutamos la entrega como haríamos un suministro clínico, marcado apropiadamente y acompañado con las direcciones claras con respecto a los métodos de la preparación del sitio, si hay, y métodos de la administración. Regularmente la formulación se prepara generalmente el día del estudio. Esto es a menudo para garantizar el estado integro de la NCE. Además, el proporcionar formulaciones frescas justo antes del inicio del estudio elimina la necesidad de estudios de estabilidad que consuman NCE, aunque pone una mayor carga sobre los hombros del formulador.

La formulación se debe caracterizar adecuadamente mediante controles de calidad por parte del departamento analítico y un control interno de la empresa o institución. Además, se requieren datos formales de estabilidad sobre la formulación para apoyar los estudios de toxicidad a largo plazo de BLP (Buenas

prácticas de Laboratorio). Esto asegura que la generación y documentación de datos de calidad están alineadas con los requisitos de BLP de cualquier agencia reguladora.

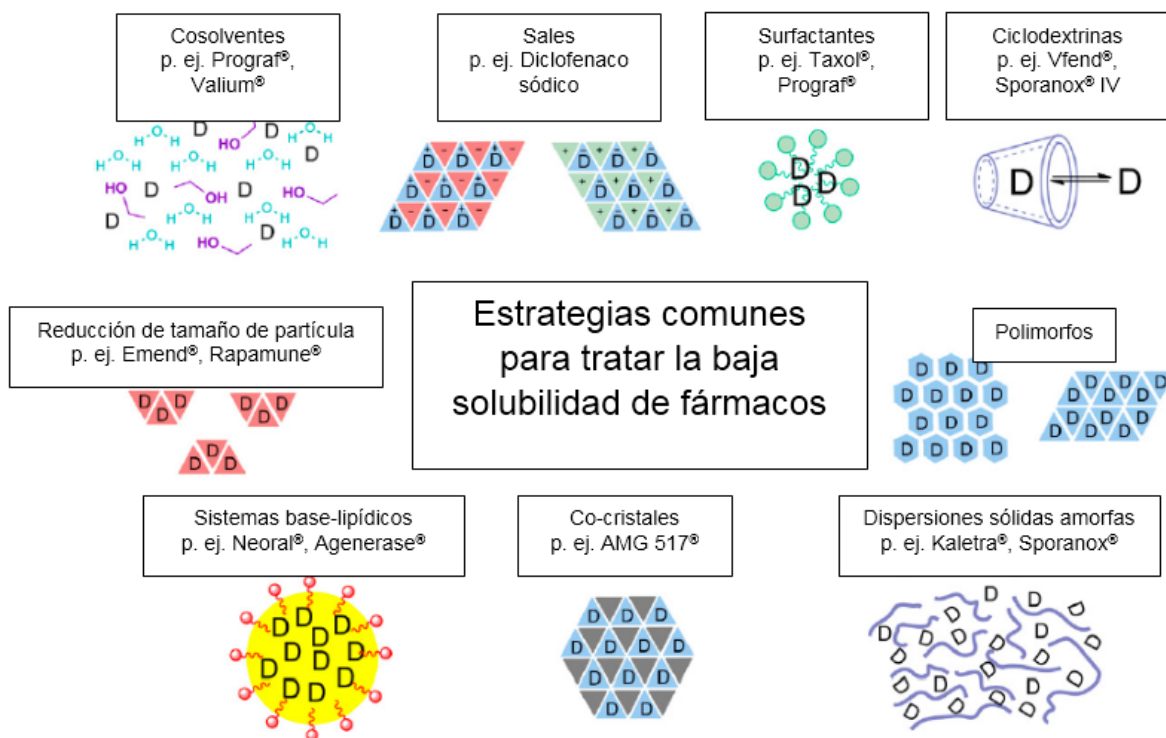
3.3 Formulación de genéricos

Los medicamentos genéricos evidentemente llevan un proceso menos costoso y relativamente más sencillo. Una vez liberada la patente del innovador el desarrollador del genérico desconoce toda la travesía (conocimiento e información relevante) que el laboratorio innovador posee; debido a esto y a los requerimientos regulatorios se genera información teniendo como objetivo “*igualar*” nuestro producto al medicamento de referencia. Se debe investigar el estado del arte de la molécula farmacológica (información legal, científica, económica, mercadológica, etc.), esto para integrar el conocimiento y llevar un desarrollo efectivo mediante los estatutos de la QbD.

Una de las características para que un genérico sea considerado como tal es que debe tener (y comprobar) que se trata de la misma molécula farmacológica, forma farmacéutica y la misma dosis que el medicamento de patente. Así los excipientes seleccionados para la formulación del genérico están basados principalmente en los excipientes del producto innovador. También un reto para este tipo de laboratorios es el desarrollar las formulaciones de acuerdo a los innumerables proveedores farmoquímicos que además de variar las características de los excipientes que producen no todos son adecuados (en calidad y propiedades) para nuestra formulación. Todo el reto debe asumirse con QbD para así establecer un proceso y producto en un espacio de diseño conocido. En el capítulo 5 de este trabajo se habla más de los requerimientos y pruebas para medicamentos genéricos en México.

4.0 Estrategias de solubilidad

Como ya se mencionó el SCB es una útil guía para direccionar la formulación, así como los excipientes a utilizar. Cuando se tiene a un fármaco clase II o clase IV se recurre a utilizar estrategias para mejorar la solubilidad. Estas técnicas pueden ser categorizadas en modificaciones químicas, fisicoquímicas y otras. Las técnicas fisicoquímicas que se tratan en este trabajo son las siguientes:



Estas estrategias son las más comúnmente usadas y las de primera elección para el desarrollo de medicamentos. Existen otras estrategias emergentes para mejorar la solubilidad de fármacos de clase II y IV sin embargo no han sido expandidas a todo el campo farmacéutico y no es objetivo de este trabajo.

4.1 Fármacos ácidos, básicos y sales

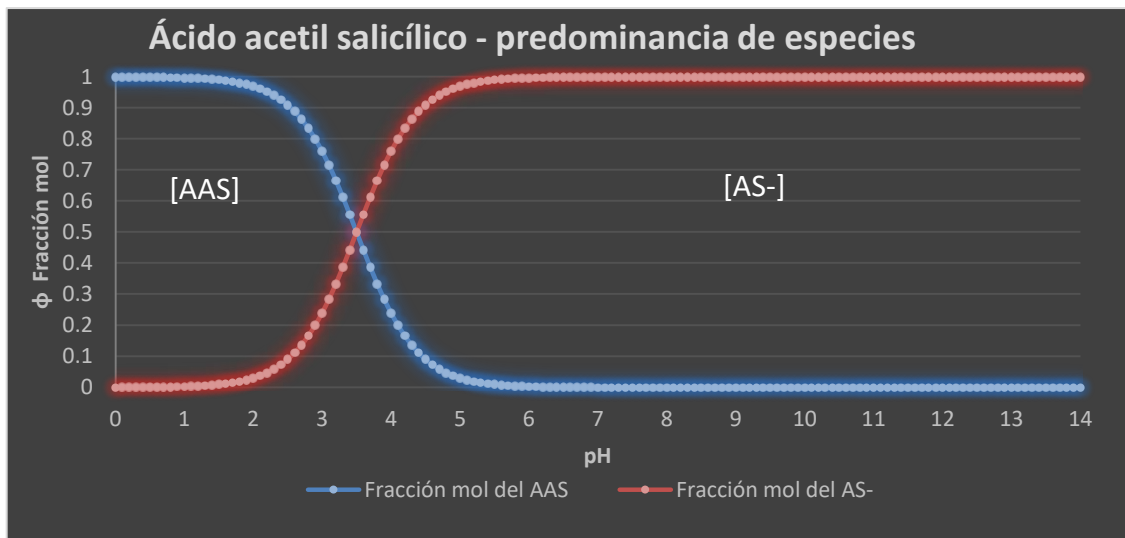
El proceso de descubrimiento de fármacos comienza típicamente con la identificación y validación de un objetivo molecular específico. Consecuentemente los compuestos son evaluados con el fin de identificar los impactos y las derivaciones para que cumplan un conjunto de criterios predefinidos relacionados con atributos; tales como potencia, actividad funcional y propiedades fisicoquímicas. La presencia de un grupo funcional cargado proporciona una oportunidad para interacciones ion dipolo favorables en disolventes polares como el agua. Muchos fármacos son materiales orgánicos que resultan ser moléculas débiles en disociación y por lo tanto en solubilidad acuosa; no obstante, es una característica que debe quedar bien definida en las etapas tempranas del desarrollo. El proceso del desarrollo y paralelo a la optimización de las propiedades biofarmacéuticas es desarrollar el perfil ácido / base del compuesto. Este carácter fisicoquímico tiene un efecto directo sobre la lipofilia de una sustancia y se rige por las constantes de ionización (pK_a) de los grupos funcionales clave, de la molécula. Como tal, los estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos y toxicológicos deben de entender, controlar y tener una conciencia de los perfiles ácido / base para el desarrollo de las investigaciones. De hecho, el carácter ácido / básico afecta la potencia del fármaco y la selectividad, y tiene un gran impacto tanto en las propiedades farmacocinéticas como biofarmacéuticas (Hywel D. Williams, 2013).

Las constantes de ionización (valores de pK_a) son fundamentales en la variabilidad de las características biofarmacéuticas de los fármacos y para parámetros subyacentes tales como $\log D$ (coeficiente de distribución) y solubilidad. Los valores de pK_a afectan las propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad acuosa, que a su vez influye en los enfoques de la formulación de fármacos. Más importante aún, la absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET) se ven profundamente afectadas por el estado de carga de los compuestos bajo condiciones de pH variables. La consideración de los valores de pK_a junto con otras propiedades moleculares es de gran importancia y tiene el

potencial de utilizarse para mejorar aún más la eficacia de fármaco (David T. Manallack, 2013).

Cuando se identifica a un fármaco como una molécula ácido débil o una base débil o un anfótero se debe realizar un estudio para encontrar el perfil de pH; es decir un gráfico en donde estén determinadas las áreas de predominancia de las cada una de las especies. Esto dará una comprensión de cómo se comportará el fármaco en cada ambiente de pH (p.ej. Ácido acetilsalicílico, ver grafica 1).

De forma simplificada, a valores de pH por encima del pKa de un ácido débil y por debajo del pKa de una base débil, la solubilidad aumenta significativamente como resultado de la ionización.

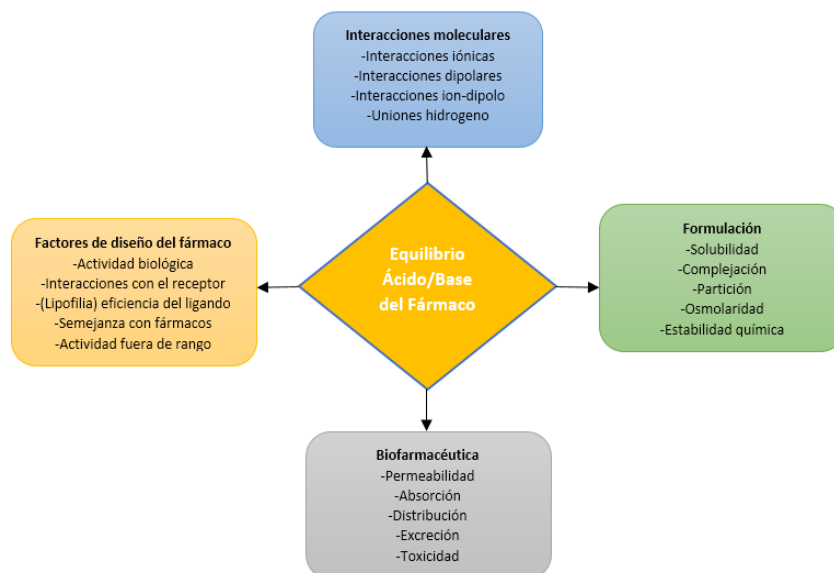


Grafica 1. Predominancia de especies del AAS

Además de encontrar un pH óptimo, también el perfil de pH nos puede revelar que áreas de pH se deben evitar; tal vez por riesgo a una descomposición de nuestra molécula, precipitación u otra razón específica. Cuando se tienen identificados los límites ideales en que las especies de interés se encuentran ionizadas (solubles), se podría direccionar la formulación para hacer uso de algún tipo de buffer para que nuestro fármaco se mantenga solubilizado a un pH específico. Una solución buffer, tampón o amortiguador es un sistema que tiende a mantener el pH casi constante cuando se agregan pequeñas cantidades de ácidos o de bases. Es decir, los buffers reducen el impacto de los cambios drásticos de los iones H^+ y

OH^- . Es por ello que pueden ser una opción en nuestra formulación. Aquí abajo se muestra un diagrama con las principales propiedades que son influenciadas por el pH.

Figura 11. Diagrama que ilustra las propiedades clave que son influenciadas por el carácter ácido/base de los fármacos. Cada nodo realza una importante faceta del descubrimiento y desarrollo de un fármaco (David T. Manallack, 2013).



El hecho de utilizar un buffer en la formulación es una estrategia de ajuste de pH para mantenerlo en solución. Los sistemas buffer más comúnmente usados comprenden ácidos débiles y la base conjugada. Dado que el pH fisiológico comprende principalmente buffers ácidos, estos son los más utilizados. El aumento de la concentración del buffer conduce a aumentos en la capacidad para tamponar la solución y cabe decir que la capacidad de amortiguamiento máxima aumenta cuando el pH de la solución está próximo a su pKa (del tampón). En el artículo base de este trabajo “Strategies for Low Drug Solubility” se mencionan algunos de los buffers más usados en formulaciones parenterales.

El intervalo de amortiguamiento eficaz se limita generalmente a una unidad de pH a ambos lados del pKa, cuando tenemos un ácido o base con más de un pKa este intervalo eficaz se puede ampliar; como se puede ver en la tabla 10, en el caso del ácido cítrico el rango va de 3 a 7. Normalmente en las formulaciones se manejan rangos de pH de 4 a 9. Los extremos de pH pueden provocar inestabilidad química, por lo que el fármaco debe ser monitoreado en la formulación. Comúnmente las concentraciones del tampón van desde 0.05M hasta los 0.5M. El

tampón no aumenta la solubilidad del fármaco, pero si ayuda a que este se mantenga en dilución. También cabe decir que el tampón contribuirá a la fuerza iónica global de la formulación y debe tomarse en cuenta.

Tabla 10. Buffers extensamente usados en formulaciones parenterales, incluye detalles del rango de amortiguamiento y concentración usadas en algunos ejemplos de formulaciones comerciales

Agente buffer ^a	pKa(s)	Rango de pH más efectivo ^b	Ejemplo de formulaciones: Concentración buffer (M); ruta de administración
Ácido maleico	1.9, 6.2	2-3	Librium; 0.14 M i.v.
Ácido tartárico	2.9, 4.2	2.5-4	Priscoline; 0.04 M i.v
Ácido láctico	3.8	3-4.5	Ciproxin; aprox.0.012 M i.v. infusión
Ácido cítrico	3.1, 4.8, 6.4	3-7	Amikin; aprox. 0.13 M i.v. o i.m.
Ácido acético	4.75	4-6	Novatrone; aprox. 0.07 M i.v. infusión Yutopar; aprox. 0.07 M i.v. infusión
Bicarbonato de sodio	6.3, 10.3	4-9	Ivanz; 0.03-0.5 M i.v o i.m.
Fosfato de sodio	2.2, 7.2, 12.4	6-8	Coumadin; aprox. 0.04 M i.v Zantac; aprox 0.02 M i.v o i.m. Norcuron; aprox 0.012 M i.v.

^aValores seleccionados de LD₅₀ (i.v. administración): Ácido acético: 525mg/kg (ratón), Acetato sódico: 1195 mg/kg (ratón), ácido cítrico: 330 mg/kg (conejo), citrato monosódico: 379mg/kg (conejo), citrato tri-sódico: 143 mg/g (rata).
^bResumido de Li and Zhao (2007), Lee et al. (2003) and Nema and Brendel (2011).

4.1.1 Formación de sales

Un ácido o una base al disociarse generarán especies H⁺ u OH⁻ respectivamente, en cambio una sal generará cualquier otra especie molecular diferente a esas especies. Cuando una molécula se encuentra en desarrollo es común encontrar que los fármacos son ácidos o bases débiles y estos se pueden hacer reaccionar con un ácido o base fuerte para formar la sal correspondiente. Y así un fármaco en forma de sal puede aumentar su solubilidad de manera considerable.

El fármaco ionizado en forma de sal aumenta su solubilidad al estar en forma iónica. No obstante, cuando la sal se disuelve y se disocia en agua, es común encontrar que el contraión ácido o básico provoca un cambio de pH en la solución, por lo que se deberá evaluar la conveniencia de utilizar un buffer.

La obtención de un fármaco en forma de una sal, cambia la forma cristalina dando lugar a diferencias en la velocidad de disolución y en general en las propiedades del estado sólido (Hywel D. Williams, 2013).

Las sales pueden existir de muchas formas químicas, incluyendo:

- Fases cristalinas altamente ordenadas
- Solvatos e hidratos cristalinos (pseudopolimorfos)
- Cristales líquidos
- Estados amorfos irregulares

La propensión de una sal a existir en una forma cristalina o amorfa depende de las propiedades del fármaco, el contraión utilizado y también del disolvente. Sin embargo, es importante mencionar que las formas cristalinas son favorecidas sobre las no cristalinas debido a su estabilidad superior.

Como regla general, la formación de sal se producirá sólo entre un ácido débil o base débil y contraión si la diferencia en pKa para los dos es mayor que 2 (Hywel D. Williams, 2013). En general, las sales de bases débiles se forman más fácilmente con los contraiones más fuertemente ácidos como el clorhidrato.

Cuando se realizan las evaluaciones experimentales se pueden encontrar sales de cristales con temperaturas de fusión bajas y que suelen ser típicamente “blandos y plásticos”; esto quiere decir que en la compresión tendrán buen comportamiento. Se debe tener cuidado porque existe cierta tentación de seleccionar la sal con la temperatura de fusión más baja, porque esta sal es la que usualmente muestra la mayor solubilidad; pero además de que las sales con puntos de fusión menores a 100°C raramente progresan, es muy probable que ocurran problemas de sensibilidad térmica, desintegración y por ende falta de eficacia. De hecho, aproximadamente la solubilidad disminuye en un factor de 10 por cada aumento de 100°C en la temperatura de fusión (Hywel D. Williams, 2013).

La formación de la sal suele conducir a aumentos en la temperatura de fusión en comparación con la del ácido o base libre, por lo tanto, tiene el potencial de procesabilidad. La transformación de una sal en un hidrato o como tal la hidratación es a menudo perjudicial para el rendimiento (es decir la solubilidad en agua y tasa de disolución) y esto es altamente dependiente del contraión. Para moléculas (cristales) higroscópicas la interacción con vapor de agua durante el

almacenamiento puede llevar al riesgo de una reducción de solubilidad y la velocidad de disolución.

Los electrolitos débiles en solución acuosa no se disocian por completo; solo lo hacen parcialmente; no obstante, se debe tomar en cuenta que la concentración total para un ácido débil o una base débil es la suma de las especies en solución; es decir, las especies ionizadas y las no ionizadas. En un ácido o base débil el grado de disociación K_a y pH están descritos en la ecuación de Ecuación de Henderson-Hasselbalch.

$$pH = pKa + \log \left(\frac{[A^-]}{[HA]} \right) \qquad pH = pKa + \log \left(\frac{[B]}{[BH^+]} \right)$$

En las ecuaciones de arriba se relaciona la constante de disociación con el pH de la solución en una escala logarítmica. La solubilidad de la sal es limitante y dependiente del pH y puede estar afectada por la presencia de un contraión en el tracto GI donde múltiples contraiones están presentes (efecto del ion común). Se deben de realizar perfiles de solubilidad para toda la escala de pH de la sal con la finalidad de identificar el punto de pH de solubilidad máximo. Esencialmente cuanto mayor es el valor de K_{sp} (constante de solubilidad) mayor será la solubilidad de la sal.

4.1.2 Determinantes de la solubilidad de una sal

El máximo de solubilidad de una sal es el punto en el que las variables del sistema encuentran el equilibrio en un punto máximo. Para asegurar un máximo de solubilidad de equilibrio de la sal se deben tomar en cuenta las siguientes consideraciones o factores (ver tabla 11):

Tabla 11. Factores que afectan la formación, la solubilidad y la velocidad de disolución de una sal

Factores clave que afectan la formación de la sal

Diferencia entre el pK_a del fármaco y el pH disponible

Solubilidad del fármaco

Solubilidad de la sal

Solventes orgánicos

Factores clave que afectan la solubilidad de la sal

Combinación de energías de solvatación del fármaco y el pH

Energía de red cristalina

Iones en común

Factores clave que afectan la velocidad de disolución de la sal

Solubilidad de la sal

Capacidad de auto-amortiguamiento

pH del medio ambiente (fluidos)

Iones en común

Conversión in situ de la forma de la sal al ácido o base libre

Formación del hidrato durante el almacenamiento o durante la disolución

Conversión in situ entre las formas de la sal

4.1.3 Viabilidad de una sal

Debido a que la selección de la sal es un proceso complejo debido a la incertidumbre de las propiedades, es decir sigue siendo un proceso empírico; es necesario reunir toda la información posible para conocer a la molécula y así seleccionar a la más adecuada. Para que un fármaco pueda desarrollarse en forma de sal debe reunir los siguientes requisitos:

- Solubilidad baja.
- Síntesis de la sal no compleja.
- Grupos ionizables en el fármaco.
- Una diferencia de 2 unidades en el pK_a entre el fármaco y el pH de carga opuesta; es un indicador del potencial para formar una sal.
- Selección de una sal para evitar el efecto del ion común o una conversión in situ de una forma de sal menos soluble.

La identificación temprana de la forma química del fármaco es un beneficio significativo para el desarrollo rápido del producto farmacéutico. Para fármacos poco solubles en agua, la finalización/elección de la posible forma de la sal; se esperaría que la exposición in vivo tuviera una progresión más confiada en los estudios farmacocinéticos y toxicocinéticos. Algunas de las consideraciones importantes que se requieren para seleccionar la mejor forma de sal se describen en la figura de abajo.

Consideraciones del cribado de la sal	Cristalinidad, higroscopicidad, solubilidad, estabilidad y polimorfismo; son las consideraciones que se necesitan cuidar en el análisis, mientras se elige al candidato final de sal.
Caracterización de la sal	<p>Difracción de rayos X en polvo. Calorimetría diferencial de barrido. Microscopía de etapa caliente. Termogravimetría. Todo lo anterior nos dará información de la cristalinidad y polimorfismo de la sal.</p> <p>Análisis de sorción de vapor a temperatura y humedad definida nos dará información sobre la higroscopicidad de la sal.</p> <p>Sometimiento de la sal a largo plazo, condiciones aceleradas e intermedias según las guías de la FDA, nos dará una idea sobre la estabilidad física, química y térmica de la sal.</p> <p>Pruebas in vitro; simulando el fluido gástrico, simulando el fluido intestinal, agua y buffers para la sal y la forma ionizada; esto dará información sobre su solubilidad.</p>
Consideraciones de biodisponibilidad	<p>Comparando la farmacocinética de la sal y de su forma no ionizada, dará una indicación sobre la mejora en la biodisponibilidad por la formación de la sal.</p> <p>Comparación de la solución de la sal y la suspensión de la forma no ionizada en el mismo nivel de dosis arrojará luz sobre la mejora neta de la biodisponibilidad de la forma de sal.</p>

Figura 12. Consideraciones importantes en la selección de la forma final de la sal

4.2 Co-cristales

La FDA en su guía “Regulatory classification of pharmaceutical co-crystals” define a los co-cristales como materiales cristalinos compuestos de dos o más moléculas diferentes, típicamente un fármaco y un co-cristal (“coformero”) que están en la misma red cristalina (Food and Drug Administration, 2017). Dicho de otra forma, son moléculas inmersas en la red cristalina del fármaco que no están unidas covalentemente, ni iónicamente y que forman estructuras cristalinas con propiedades diferentes. A diferencia del complejo salino formado entre un ácido débil o una base débil y el contraión, en el caso de un complejo entre un fármaco y un co-formador cristalino, el intercambio de protones no se produce y no se limita a compuestos ionizables. Es una gran estrategia para mejorar el hábito cristalino. La formación de un co-cristal pone más énfasis en el diseño molecular prospectivo de la forma cristalina y tiene la ventaja añadida sobre el aislamiento de formas cristalinas de alta energía la estabilidad termodinámica que proporciona al medicamento.

Estas especies cristalinas no incluyen a solvatos e hidratos y son análogos a los polimorfos. Incluso hay investigaciones y productos comerciales de co-cristales con más de un API, como en el caso del co-cristal meloxicam-aspirina o la amoxicilina-clavulanato (Sekhon, 2012). Además, ofrecen la oportunidad de modificar las propiedades fisicoquímicas sin alterar los enlaces covalentes que ya existen en el fármaco. Son una opción para modificar las propiedades biofarmacéuticas y farmacocinéticas de un API, a través de la obtención de sólidos farmacéuticos con propiedades distintas de solubilización, velocidad de disolución, estabilidad física y/o química, higroscopicidad, compactabilidad, fluidez, etc. (Herrera Ruiz, 2010).

La formación de co-cristales es favorecida cuando las interacciones intermoleculares no covalentes entre grupos funcionales sobre el fármaco y el co-cristal son más enérgicamente favorables que las interacciones intramoleculares entre dos moléculas de fármacos (Hywel D. Williams, 2013). Así pueden proporcionar aumentos en la tasa de disolución en comparación con el cristal del fármaco solo. Por lo tanto, a través de co-cristales puede haber una mejora en la

solubilidad del fármaco y esta puede ser definida por la constante de equilibrio (K_{sp}) que es única y que describe la disociación co-cristalina. La K_{sp} depende de la fuerza de las interacciones de estado sólido entre el fármaco y co-formador en relación con su interacción con el disolvente.

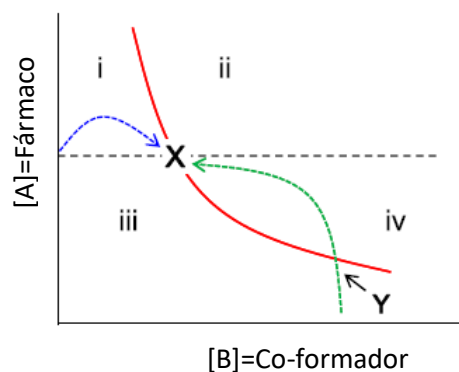
3.2.1 Preparación de co-cristales

Los co-cristales se preparan principalmente por métodos en solución y por métodos en estado sólido. Los métodos basados en disolventes o en solución consisten en mezclar cantidades equimolares del API y del co-formador en un disolvente adecuado, con la finalidad de que al evaporarse el disolvente se obtengan los co-cristales. Los métodos basados en sólidos son una aplicación de la síntesis mecano-química y consiste en moler en un mortero o en un molino, cantidades equimolares de API y del coformador. Una modificación de esta técnica consiste en agregar gotas de algún disolvente al momento de hacer la molienda (Hywel D. Williams, 2013).

Otros métodos reportados para la formación de co-cristales farmacéuticos son: la adición de antisolventes, co-cristalización asistida por ultrasonido, co-cristalización con fluidos supercríticos y co-cristalización por slurryng o suspensión.

“El proceso para obtener un co-cristal es complejo y multifactorial, y como no se considera obvia su obtención y no se sabe que propiedades que tendrá el co-cristal, estos pueden patentarse”

Un diagrama de fases del co-cristal puede ser de gran utilidad para identificar el espacio en donde el co-cristal es termodinámicamente estable. Se debe de identificar el punto en el cual coexistan en equilibrio el fármaco disuelto y el co-formador. También se debe encontrar el punto de cruce entre la línea que marca la solubilidad del fármaco (solo) y la línea que marca el aumento de la solubilidad



Grafica 2 [Fármaco] vs [Co-formador]

del co-cristal conforme aumenta la concentración del co-formador; es decir, el punto de equilibrio en donde ambas especies coexisten en la solución (ver gráfico 2). El punto de transición (X) proporciona la concentración de co-formador a la cual la solubilidad del fármaco es igual a la solubilidad del co-cristal y, por consiguiente, permite el cálculo de K_{sp} . “Los diagramas son beneficiosos a este método, ya que revelan las relaciones disolvente:fármaco:co-formador en las que la fase estable es el co-cristal” (Hywel D. Williams, 2013).

Dependiendo de la elección del co-formador la relación de solubilidad entre el co-cristal y un cristal del fármaco puede variar considerablemente de menos de 1 a valores superiores a 100. Por lo tanto, el potencial para incrementar la solubilidad de un fármaco proporcionado por los co-cristales probablemente excederá el de la mayoría de los polimorfos cristalinos y mediante esta metodología es posible un aumento de solubilidad similar o superior a la del fármaco amorfo.

4.2.2 Caracterización de co-cristales

La caracterización estructural de los cristales y co-cristales se realiza utilizando técnicas como espectrofotometría de infrarrojo (IR), difracción de rayos X de monocristal, difracción de rayos X de polvos y resonancia magnética nuclear. Para la caracterización física se determina el punto de fusión y se utilizan técnicas de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termo gravimétrico (TGA) (Marlene Marcelina, 2014).

La espectrofotometría de IR y Raman permiten identificar desplazamientos en frecuencias vibracionales de los grupos funcionales involucrados en las interacciones no covalentes encargadas de la formación del co-cristal.

La difracción de rayos X de monocristal (XRD) es la técnica más utilizada para conocer la estructura molecular de un co-cristal farmacéutico, sin embargo, como no todos los co-cristales forman monocristales, se recurre a la difracción de rayos X de polvos (PXRD), en la cual se obtienen los difractogramas del API y del co-formador y se comparan con los difractogramas del co-cristal en busca de nuevas fases cristalinas (Marlene Marcelina, 2014).

La calorimetría diferencial de barrido permite obtener información acerca de los procesos de fusión, obteniendo las temperaturas de transiciones de fase y entalpías de fusión que presentan los co-cristales en comparación con el API y el co-formador.

4.2.3 Diseño de co-cristales

El diseño de co-cristales puede iniciarse in-silico mediante QbD. Esta herramienta nos puede ayudar a visualizar las interacciones que habrá y vislumbrar un comportamiento. También nos puede dar una idea inicial para la elección de un co-formador. Cabe decir que no siempre resultan 100% las predicciones in-silico, pero si nos da una buena idea de lo que estará sucediendo en nuestro cristal y con bases científicas.

En el desarrollo de un co-cristal (mediante QbD) se requiere realizar una caracterización adicional donde se evalúe el potencial del fármaco y el co-formador para experimentar una reacción acido-base para formar una sal en lugar de un co-cristal.

4.3 Cosolventes

Los cosolventes son disolventes orgánicos miscibles en agua y son ampliamente utilizados para aumentar la solubilidad de sustancias con pobre solubilidad en agua. Estos componentes son menos polares que el agua y por lo tanto mejoran la solubilidad acuosa del fármaco disminuyendo la polaridad del agua. Los cosolventes se pueden usar tanto para compuestos neutros como ionizables y se han utilizado con éxito en combinación con otras estrategias de solubilización, incluyendo tensoactivos, ciclodextrinas, manipulación del pH y formulaciones lipídicas. Los factores que deben tenerse en cuenta cuando se usan formulaciones de co-disolventes incluyen la probabilidad de pérdida del poder de solubilización por dilución, tanto antes de la administración como después, y también se debe de tomar en cuenta la toxicidad celular del codisolvente.

Los cosolventes aumentan la solubilidad acuosa de fármacos poco solubles en agua por interrumpir la red intramolecular de los enlaces hidrogeno presentes en los sistemas acuosos. Esto conduce a una disminución de la polaridad del disolvente y la creación de un entorno con propiedades fisicoquímicas más similar al del fármaco. De forma simplista, esto da como resultado un aumento en la solubilidad del fármaco según al principio general de “lo similar disuelve lo similar”. Esto es como una ligera cercanía a una solución ideal porque cada vez existe menos interacción entre las moléculas y las fuerzas intermoleculares entre el soluto-soluto y el disolvente-disolvente se acercan cada vez más.

Los candidatos farmacéuticos más adecuados para la co-solvencia incluyen aquellos que carecen de grupos ionizables (y no se pueden ajustar por pH) o los que muestran un logP moderado; entre 1 y 4 (Hywel D. Williams, 2013).

4.3.1 Diseño de una formulación por cosolvencia

Una formulación basada en la cosolvencia debe considerar la toxicidad del cosolvente. La lisis de los eritrocitos por los cosolventes es un parámetro del grado de toxicidad y es un factor clave y limitante para formulaciones tanto parenterales como enterales.

Es muy común encontrar formulaciones preclínicas de cosolventes para administraciones parenterales de fármacos. Es importante mencionar que las formulaciones preclínicas suelen diferir de las clínicas y de las comerciales, por ejemplo: se ha administrado propilenglicol intravenosamente a beagles en concentraciones entre 40 y 60%, y formulaciones que contienen hasta 100% de propilenglicol (PG) se han administrado a ratas (Hywel D. Williams, 2013).

Tabla 12. Cosolventes comúnmente usados en medicamentos de liberación parenteral: concentraciones recomendadas en pruebas preclínicas y concentraciones máximas usadas en uso clínico.

Cosolvente	Rango recomendado para uso preclínico	Frecuencia de uso en formulaciones comerciales	Concentración usada en algunas formulaciones comerciales
Glicerol		17	70% en Multitest CMI
Propilenglicol	30-60%	32	80% en Ativan
			40% en Dilantin
			40% en Valium
			40% en Lanoxin
			68% en Luminal
			60% en Alkeran
Etanol	10%	34	100% en Alprostadiil inyección
			49% en Taxol
			80% en Prograf
			42% en Vumon
Polietilenglicol 300		4	50% en metacarbamol
Polietilenglicol 400	40-100%	4	67% en Busulfex
DMSO	10-20%		
DMA	10-30%	2	33% en Busulfex

En productos parenterales comerciales con cosolventes, los encontramos hasta en el 15% del total de los productos y los codisolventes más ampliamente utilizados son propilenglicol, etanol, glicerol y PEG 300/400.

4.4 Surfactantes

Los surfactantes o tensoactivos son sustancias que presentan actividad en las superficies del disolvente; reducen la tensión superficial del líquido en el que se encuentra disuelto. La actividad superficial de los tensoactivos se debe a la presencia de una arquitectura molecular tanto hidrófila como lipofílica. Poseen dos segmentos: uno hidrófilo comúnmente denominado “grupo cabeza” y otro en la posición lipofílica llamado “cola” (ver figura 13). Los tensoactivos pueden clasificarse como iónicos (aniónico o catiónico) o no iónico. Así se usan comúnmente para solubilizar los fármacos pobres en solubilidad acuosa mediante la incorporación del fármaco en micelas del surfactante. Las micelas también pueden apoyar a la humectación y a la estabilización de las formulaciones de suspensión y nano-suspensión. Formulaciones a base de soluciones micelares son simples y eficaces y como tales se han utilizado ampliamente.

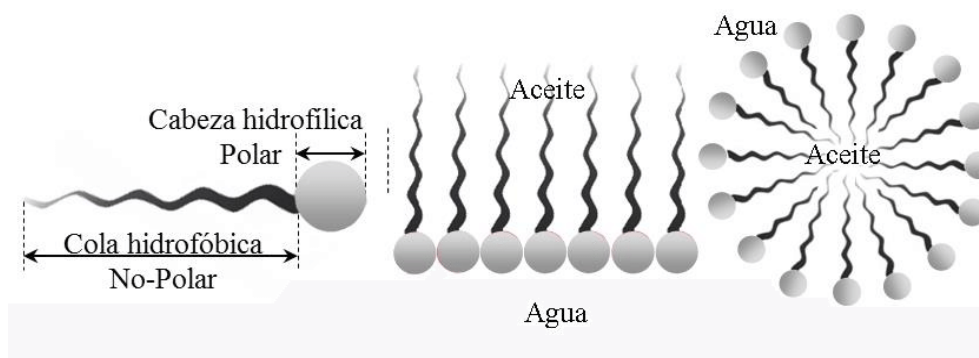


Figura 13. Esquema representativo de un surfactante

A diferencia de la mayoría de las tecnologías de solubilización de fármacos, donde los efectos farmacológicos in vivo de los componentes de la formulación son limitados, en el caso de los tensoactivos aumenta la evidencia que sugiere el potencial de efectos inhibitorios tanto en el metabolismo como en el transporte de fármacos o en procesos anti-transporte. En particular, se podría esperar que la inhibición de los procesos de eflujo celular realce la absorción del fármaco para compuestos en los que transportadores de eflujo intestinal tales como la P-glicoproteína (P-gp) limitan la biodisponibilidad oral o proporcionan acceso celular mejorado a, por ejemplo, opulencias tumorales resistentes a múltiples fármacos donde la resistencia está mediada por la sobreexpresión de la P-gp. La P-gp es

una proteína muy importante en la membrana celular que expulsa gran cantidad de sustancias fuera de la célula. Crea un flujo de expulsión de la célula dependiente de ATP con una amplia especificidad al sustrato.

Las propiedades de interés en el desarrollo de una formulación por un surfactante son: humectación de sólidos, solubilización, emulsificación, dispersión de sólidos en disolución, micelación y detergencia (Hywel D. Williams, 2013).

4.4.1 Surfactantes iónicos

Los tensoactivos iónicos se clasifican en aniónicos, catiónicos y anfóteros. Cabe decir que los tensoactivos iónicos son en general, más tóxicos que los no iónicos y por lo tanto rara vez se utilizan en formulaciones orales o parenterales.

Los aniónicos en solución, la cabeza hidrofílica está cargada negativamente, son los más utilizados para preparar productos como los champús, los más utilizados son los alquil-sulfatos, los alquil-etoxilato-sulfatos y algunos carboxilatos.

Los surfactantes catiónicos son moléculas en donde la cabeza hidrofílica está cargada positivamente cuando están en solución, usualmente son componentes cuaternarios de amonio, y son usados principalmente por sus propiedades desinfectantes y bactericidas en productos de limpieza o como antiséptico; como por ejemplo: el cloruro de benzalconio comercializado como Merthiolate[®] por Bayer.

Los surfactantes anfótericos pueden estar cargadas positivamente, negativamente o pueden ser neutras; esto, depende del pH del medio acuoso. Son muy suaves y son adecuados para preparaciones en la industria cosmética pues suelen tener excelentes propiedades dermatológicas, frecuentemente usados en champús y otros productos para el cuidado de la piel. Por ejemplo la alquil-betaína forma parte esencial de la formulación de champús. Estos surfactantes suelen tener más de un grupo con carga y podemos encontrar carboxilatos, sulfatos, sulfonatos, etc.

4.4.2 Surfactantes no iónicos

Los tensoactivos no iónicos son más comunes en la administración de fármacos debido a su mejor seguridad, capacidad superior para solubilizar solutos no

polares a concentraciones menores y buena compatibilidad con excipientes farmacéuticos, además de su auto-asociación independiente del pH. Los tensoactivos no iónicos son generalmente ésteres de ácidos grasos o glicéridos saturados, insaturados, monoésteres de alcoholes grasos o copolímeros de bloques (poliéteres) de óxido de polietileno y óxido de polipropileno. Pueden agruparse de acuerdo con la naturaleza del grupo de cabeza hidrófila; estos incluyen sorbitán (utilizado en Spans) y sus derivados etoxilados (utilizados en Tweens) o cadenas de polioxialeno de longitud variable (presentes en tensoactivos tales como Cremophor, Gelucire, Brij, Labrasol y Labrafil). Los copolímeros de bloque poloxámero (Pluronic, Lutrols, Synperonics) comprenden un poli (propileno) hidrófobo (Óxido) segmento central flanqueado en ambos lados por más bloques de óxido de etileno hidrófilos, y son una clase de tensoactivos poliméricos no iónicos que han alcanzado un interés reciente significativo por solubilización y liberación de fármaco dirigida.

Solubilización de componentes fenólicos como el cresol, clorocresol, cloxileno y timol para formulaciones desinfectantes. Soluciones de yodo en micelas de surfactantes no iónicos para usarlo en la esterilización de instrumentos. Solubilización de esteroides o vitaminas insolubles en agua, aceites esenciales por surfactantes no iónicos (usualmente polisorbatos o polioxietilenos).

4.4.3 Equilibrio hidrófilo-lipófilo

Los tensoactivos también se clasifican de acuerdo al equilibrio hidrófilo-lipófilo, frecuentemente abreviado HLB del inglés Hydrophilic-Lipophilic-Balance (concepto ideado por Griffin, 1949). El HLB clasifica a los tensoactivos sobre la base de la relación de peso molecular (PM) de sus componentes hidrofílicos y lipófilos. Nos ayuda a ver el nivel de atracción que tiene un componente por las fases acuosa y oleosa. Para los no iónicos tradicionales tensoactivos, los valores de HLB oscilan entre 0 (la mayoría de los lipófilos) a 20 (la más hidrófila); Para los poloxámeros, el valor de HLB se determina por la relación de las longitudes de óxido de etileno y óxido de propileno.

También el valor de HLB permite clasificar a los tensoactivos en función de sus propiedades químico físicas: (Griffin, 1949).

- 1.5 a 3: agente antiespumante
- 3 a 6: W/O (agua en aceite) emulsionante)
- 7 a 9: humectante y agente de extensión
- 13 a 15: detergente
- 12 a 16: O/W (aceite en agua) emulsionante
- 15 a 18: Solubilizante o hidrótopo

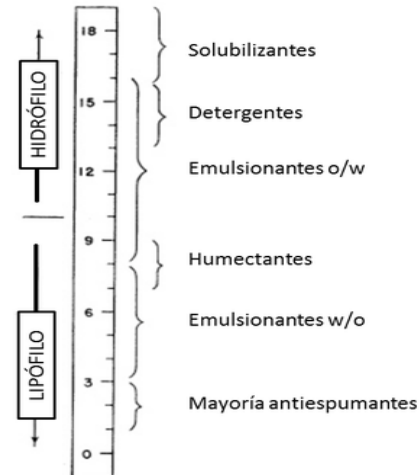


Figura 14. Escala de HLB de clasificación rápida

Todos los tensoactivos tienen propiedades humectantes, dispersantes, defloculantes, detergentes, emulsificantes, suspensores y solubilizantes en algún grado, pero, en general, domina una de ellas sobre las demás, lo cual restringe el uso de cada tensoactivo para una determinada aplicación.

4.4.4 Formación de micelas y solubilización por tensoactivos

La solubilización micelar efectiva depende de varios factores como las propias propiedades del tensoactivo, las propiedades del fármaco, dilución y la presencia de agentes o electrolitos. La naturaleza anfifílica de los tensoactivos promueve la auto-asociación en ambientes acuosos y facilita la formación de micelas por encima de una concentración crítica; normalmente denominada Concentración Micelar Crítica (CMC).

La CMC es la concentración mínima del surfactante a partir del cual se forman micelas espontáneamente en la disolución. Así las micelas tensioactivas tienen la capacidad de mejorar la solubilidad acuosa efectiva de los fármacos poco solubles en agua a través de interacciones entre el núcleo de la micela y el fármaco. El resultado final es la dispersión del compuesto en el disolvente, pero no en

partículas mono-moleculares y, por tanto, en realidad no se trata de una verdadera disolución sino más bien de una dispersión de propiedades especiales. Por lo tanto, el fenómeno se produce como resultado de dos fuerzas opuestas; una de ellas atractiva (entálpica) dirigida hacia la asociación de micelas y otra repulsiva (entrópica) que previene el crecimiento de ellas hasta una fase macroscópica.

El proceso de micelización involucra a la entalpía (ΔH°), la entropía (ΔS°) y la energía libre de Gibbs (ΔG°). La entropía contribuye de forma negativa, como cabe esperar de un proceso en el que aumenta el grado de orden del sistema. Este hecho hace que la estabilidad de las micelas descienda con la temperatura o, lo que es lo mismo, que a mayores temperaturas existan menores CMC.

Los tensoactivos normalmente forman esferas micelares en agua, pero también ciertos tensoactivos anfífilos pueden adoptar conformaciones micelares no esféricas, típicamente las micelas en forma de varilla, y éstas pueden formar agregados ordenados hexagonales, en forma cúbica o laminar. Los liposomas, cubosomas y hexasomas pueden usarse para superar la baja solubilidad del fármaco en formulaciones i.v. de fármacos; sin embargo, su estructura compleja altera comúnmente la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos (Hywel D. Williams, 2013).

4.4.5 Cuantificación micelar

Por encima y por debajo del CMC comúnmente se pueden apreciar aumentos o descensos lineales en la solubilidad del fármaco. La medición CMC se logra fácilmente mediante un cambio en la tensión superficial, dispersión de la luz, conductividad molecular, presión osmótica, auto-difusión y/o resonancia magnética con el aumento de la concentración de surfactante.

El coeficiente de reparto (K) de una sustancia, también llamado coeficiente de distribución (D), o coeficiente de partición (P), es el cociente o razón entre las concentraciones de esa sustancia en las dos fases de la mezcla formada por dos disolventes inmiscibles en equilibrio.

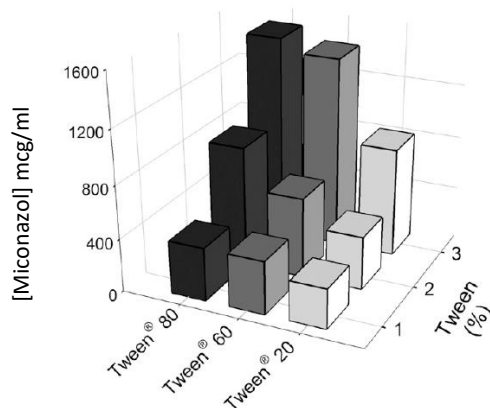
El coeficiente de reparto de una sustancia es un cociente o proporción entre las concentraciones de un compuesto no ionizado entre los dos disolventes. Para medir el coeficiente de reparto de solutos ionizables, el pH de la fase acuosa se ajusta de tal modo que la forma predominante del compuesto este en la forma no ionizada. El logaritmo del cociente entre las concentraciones del soluto no ionizado en los disolventes se llama log P y se presenta en forma logarítmica porque el rango de valores que puede tomar es muy amplio. Aquí la fórmula del coeficiente de reparto octanol-agua (P_{ow}):

$$\log P_{octanol/agua} = \log \frac{[soluto]_{octanol}}{[soluto]_{agua}^{no-ionizado}}$$

4.4.6 Efecto del tipo de tensoactivo y estructura sobre la solubilización del fármaco

El aumento de la longitud de la región hidrófoba de un tensoactivo iónico o no iónico conduce a una disminución de la solubilidad en agua de los monómeros tensoactivos, lo que a su vez conduce a una disminución de la CMC. La formación de micelas a partir de tensoactivos con cadenas hidrófobas más grandes también produce típicamente un aumento en el volumen del núcleo de micela. Así que el impacto de la longitud de la cadena del surfactante en la solubilización del fármaco es significativo sólo cuando el fármaco es altamente no polar y tiene una alta afinidad por el núcleo de la micela.

El efecto de la longitud de la cadena del tensoactivo (cadena de 14-16 átomos de carbono) afecta la concentración de los fármacos (ver grafica 3).



Grafica 3. Efecto de la longitud de la cadena del tensoactivo

En general, los valores más bajos de CMC de tensoactivos no iónicos frente a iónicos promueven una solubilización de fármacos más eficaz, aunque esto no siempre es así.

4.4.7 Factores a considerar en formulaciones micelares

La inestabilidad de las formulaciones micelares debido a su inestabilidad termodinámica es inevitable. Sumado a lo anterior se debe tener presente ciertos fenómenos que atacan a esta herramienta.

Fenómenos reversibles:

- Cremado. Cuando la fase dispersa se concentra en la parte superior. La velocidad disminuye aumentando la viscosidad de la fase continua y reduciendo el tamaño de los glóbulos.
- Sedimentación. La fase dispersa se concentra en la parte inferior. La velocidad disminuye aumentando la viscosidad de la fase continua y reduciendo el tamaño de los glóbulos.
- Floculación. Se forman agregados de glóbulos que no se fusionan entre sí. La velocidad de floculación disminuye al reducir la concentración de la fase dispersa y al disminuir la temperatura.

Irreversibles:

- Coalescencia. Se forman agregados de glóbulos y se fusionan entre sí. Depende de la velocidad de floculación, las propiedades de la interface y HLB, composición química y concentración del emulsionante.
- Inversión de fases. La fase continua pasa a ser la fase discontinua y viceversa. Depende del volumen de la fase dispersa, ácidos o bases presentes, cationes, temperatura y HLB del emulsificante.

Las formulaciones por surfactantes deben considerar factores como tamaño de partícula o de micela, viscosidad de la fase dispersa, y la velocidad de sedimentación. La fórmula que involucra los tres factores es:

$$v = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)g}{9\eta}$$

Donde:

v: velocidad final (cm/s)

r: radio de las partículas (cm)

ρ_1 y ρ_2 : densidad de la fase dispersa y del medio dispersante (g/cm^3)

g: aceleración de la gravedad (cm/s^2)

η : viscosidad del medio dispersante (g/cm/s)

La temperatura es un factor también importante y que puede afectar tanto favorablemente como desfavorablemente a la formulación. Las formulaciones micelares pueden someterse a temperaturas elevadas durante el almacenamiento o durante la autoclave para proporcionar esterilidad después de la fabricación (Hywel D. Williams, 2013). Y también se pueden someterse a bajas temperaturas donde se requiere refrigeración para proporcionar una estabilidad adecuada para el fármaco y el sistema.

El efecto de los cambios en la temperatura en la solubilización del fármaco en sistemas micelares es complejo ya que la temperatura también afecta la solubilidad acuosa intrínseca del fármaco. Y un aumento de temperatura conduce a la separación de las fases del tensoactivo, no obstante, las condiciones de aumento de la temperatura son usualmente un aumento de la solubilidad global en las soluciones de tensoactivos no iónicos. A temperaturas más bajas, se reduce la solubilidad del fármaco en solución y se espera que el CMC de tensoactivos no iónicos aumente. Por lo tanto, la disminución de la temperatura aumenta el riesgo de precipitación de fármacos.

4.5 Ciclodextrinas

Las ciclodextrinas (CD) son oligosacáridos macrocíclicos que consisten en un exterior hidrofílico y una cavidad interna hidrofóbica (ver figura 15). Las moléculas de fármacos son capaces de formar complejos dinámicos de inclusión dentro de la cavidad y la mayor solubilidad del complejo fármaco-CD con relación a la solubilidad del fármaco solo aumenta la solubilidad aparente (en varios órdenes de magnitud).

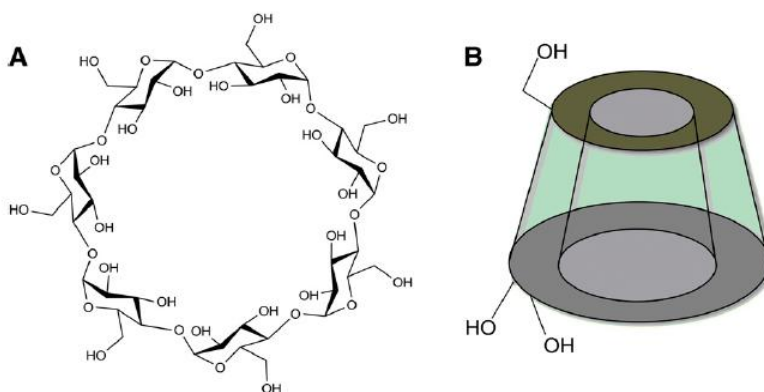


Figura 15. (A) Estructura química y (B) configuración geométrica de la β -ciclodextrina (Hywel D. Williams, 2013)

Las CD comunes o que más se ocupan son moléculas formadas por 6, 7 u 8 monómeros de glucosa unidas por enlaces α -1 \rightarrow 4 y estos se clasifican como α , β o γ CD. Las CD más utilizadas en preparaciones farmacéuticas son las beta-CD. La amplia utilidad de las beta-CD proviene de la buena alineación entre el tamaño de la cavidad y los andamios aromáticos comúnmente encontrados en fármacos poco solubles en agua.

Tabla 13. Ejemplos de formulaciones comerciales que contienen ciclodextrinas

Fármaco/Producto	Ciclodextrina usada	Ruta de administración
Sporanox (itraconazol; Janssen)	HP- β -CD	Solución oral/solución i.v.
MitoExtra, Mitozytrex (mitomicina; Novartis)	HP- β -CD	Infusión i.v.
Abilify (aripiprazol; Bristol-Myers Squibb y Otsuka Pharm)	SBE- β -CD	Solución i.m.
Vfend (voriconazol; Pfizer)	SBE- β -CD	Solución i.v.
Yaz (etinilestradiol y drospiranona; Bayer)	β -CD	Tableta
Omebeta (omeprazol; Betafarm)	β -CD	Tableta
Caverject Dual (alprostadil; Pfizer)	α -CD	Solución i.v.
Nitropen (nitroglicerina; Nippon Kayaku)	β -CD	Tableta sublingual

Dado que el límite superior de la solubilidad de un complejo fármaco-CD es el del CD sola; la solubilidad en agua relativamente pobre de las CD no modificadas limita su utilidad generalizada. Por lo tanto, se han introducido CD modificadas, tales como hidroxipropil- β -CD (HP- β -CD) y sulfobutil-éter- β -CD (SBE- β -CD) (tabla 13), siendo la solubilidad de ambos significativamente mayor que la de las CD no modificadas; típicamente arrojan valores superiores a 0,5 g / ml.

La utilidad de las CD para ayudar a la administración de fármacos poco solubles en agua está dictada por la afinidad del fármaco para la CD como se indica por la magnitud de la constante de unión del fármaco-CD. La afinidad creciente aumenta la proporción de la concentración total de fármaco solubilizado que está presente dentro del complejo de CD y reduce la cantidad de CD requerida para disolver la masa de fármaco objetivo. Por lo tanto, la mayor afinidad de fármaco para el complejo es favorecida en la mayoría de las circunstancias; sin embargo, las altas afinidades de unión pueden conducir a una disociación incompleta del complejo fármaco-CD después de la administración (y dilución) y limitar la concentración de fármaco libre disponible para la absorción.

Las CD solubilizan una amplia gama de fármacos; tanto neutros como moléculas ionizadas y por lo tanto puede usarse con otras técnicas de solubilización como la técnica por ajuste de pH. Además estos complejos pueden ser aislados en forma de liofilizados, así se pueden reconstituir antes de su uso. También se han descrito formulaciones de CD en las que el fármaco está presente en la forma amorfa y en estas circunstancias, las formulaciones de CD amorfas tienen mucho en común con las formulaciones de dispersión sólida y las formulaciones de adsorción microporosa. Sin embargo, las desventajas de las formulaciones que contienen fármaco en la forma no cristalina también se aplican a las formulaciones CD amorfas; los riesgos de la precipitación del fármaco después de la disolución y las transiciones amorfo-cristalinas de estado sólido durante el almacenamiento están siempre presentes.

4.5.1 Complejos de inclusión de fármaco-ciclodextrina. Equilibrios de unión entre un fármaco y la ciclodextrina.

La complejación entre una molécula de fármaco “el huésped” y la molécula de CD “el hospedador” inicialmente requiere reordenamiento o desplazamiento de moléculas de agua que inicialmente están presentes dentro de la cavidad de la CD y también de aquellas que solvatan al fármaco en la solución. El complejo se forma entonces mediante las interacciones intermoleculares no covalentes entre el huésped y la CD.

El proceso de complejación del fármaco-CD es típicamente caracterizado por una entalpía grande y negativa, que refleja la interacción intermolecular que favorece la formación de complejos. Las interacciones de este tipo de complejos son de Van der Waals e interacciones hidrofóbicas entre el fármaco y la cavidad hidrofóbica de la CD. Los cambios de entropía suelen ser moderadas, ligeramente positivas o negativas. La energía libre de la complejación es, por lo tanto, impulsada por el término de la entalpía negativa más que por un aumento de la entropía.

Las interacciones medicamentosas externas (cuando el fármaco no está completamente inmerso) a la cavidad también pueden desempeñar un papel en la dicotomía de la estequiometría de la droga-CD complejación. La afinidad de unión de fármaco a una CD se describe por la constante de enlace de equilibrio (K), también denominada la constante de estabilidad. La constante de unión proporciona una medida del potencial de solubilización de una CD hacia el fármaco de interés.

4.5.2 Mediciones de las constantes de unión fármaco-ciclodextrina

Las concentraciones de fármaco disuelto se determinan en soluciones de concentración creciente de CD. Los perfiles de solubilidad en fase se clasifican de acuerdo con su forma, y varían dependiendo de la solubilidad y estequiometría del complejo. La solubilidad del complejo en solución se alcanza rápidamente. Aumentos adicionales en la concentración de CD pueden resultar en la precipitación del complejo, disminuyendo las concentraciones de fármaco solubilizadas. La falta de ganancia de solubilidad hace que los complejos CD de

tipo B (grafico B) sean menos atractivos para la mayoría de las aplicaciones. Las pendientes que son mayores que la unidad sugieren la formación de un complejo de orden superior con respecto al fármaco (es decir, más de una molécula de fármaco por molécula CD) en ese rango de concentración.

Otros métodos comúnmente usados para determinar las constantes de unión al fármaco-CD incluyen espectroscopia de RMN, espectroscopia UV, dicroísmo circular, potenciometría, microcalorimetría, depresión por punto de congelación, HPLC / TLC, técnicas de permeación de membrana y electroforesis capilar. Las técnicas espectroscópicas (por ejemplo, RMN) han demostrado ser útiles para discernir la estequiometría del complejo de fármaco-CD. Sin embargo, debido a las condiciones diluidas de las técnicas como RMN/UV existen casos en donde no se han podido verificar la estequiometría.

4.5.3 Equilibrios secundarios: micelas y agregados de CD

Todas las ciclodextrinas naturales se auto-asocian en solución para formar agregados y micelas. Los CD modificados químicamente (por ejemplo, HP- β -CD y SBE- β -CD) también pueden adquirir propiedades de tipo tensoactivo después de la incorporación de una molécula de fármaco hidrófoba. Además de formar complejos de inclusión molecular huésped-huésped típicos, las CD también tienen el potencial de formar micelas y pueden proporcionar sitios adicionales para la solubilización del fármaco. Por ejemplo, se ha descrito que los perfiles de solubilidad en fase de las sales sódicas de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos como ibuprofeno y diflunisal con HP- β -CD son de tipo lineal con pendientes mayores que 1.

4.5.4 Factores que afectan a la complejación por ciclodextrinas

TAMAÑO. Las CD muestran diferente tamaño en la cavidad hidrofóbica y el grado y naturaleza de la sustitución química, la afinidad del fármaco hacia una gama de moléculas de CD puede variar considerablemente. El tamaño molecular de fármaco, en relación con el tamaño de la cavidad hidrofóbica proporciona una fuerte indicación de la probabilidad de complejación y también del orden del complejo. El tamaño de la cavidad de la CD varía dependiendo del número de

monómeros de glicopiranososa en el anillo. La CD con cavidad más pequeña mide 4,7 a 5,3 Å de diámetro y la más grande la γ -CD mide de 7,5 a 8,3 Å de diámetro. Además de la complejación de adamantanos, para los cuales β -CD tiene afinidad particularmente alta, la cavidad β -CD es adecuada para la inserción de anillos de benceno aromáticos, que se encuentran usualmente en fármacos poco solubles.

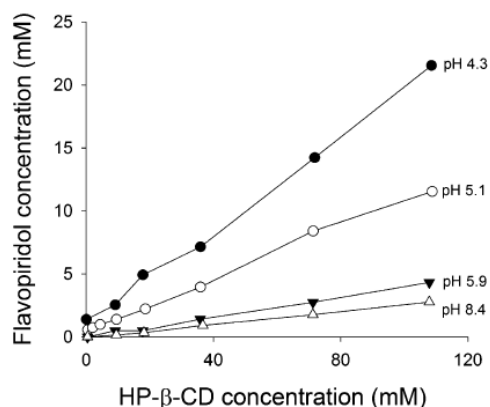
Es importante destacar que la molécula de fármaco entera no necesita entrar en la cavidad hidrofóbica para una complejación eficaz de CD ya que la unión puede conseguirse en casos en los que sólo una pequeña porción de la molécula del fármaco está asociada con la CD. Como sólo se requiere una parte de la molécula del fármaco para formar un complejo fármaco-CD, y puesto que muchas moléculas contienen más de un grupo aromático, las moléculas de fármaco más grandes son bien adecuadas para formar complejos de orden superior. El itraconazol puede formar complejos 1:2 con HP- β -CD, y bajo condiciones neutras, incluso los complejos 1:3 son posibles.

POLARIDAD Y CARGA. Dado que la cavidad interna de una molécula CD es hidrófoba, la hidrofobicidad creciente del fármaco aumenta típicamente la afinidad de unión. Por lo tanto, el aumento de solubilidad mediante la solubilización de CD es más pronunciado para fármacos más hidrofóbicos. Es probable que los cambios estructurales que aumenten la hidrofobicidad, como el aumento de la longitud de la cadena alquílica o el tamaño y el número de anillos aromáticos en la molécula del fármaco, contribuyan a la complejación de CD mejorada, aunque una modificación estructural de este tipo también reducirá la solubilidad intrínseca (en agua), aumentando así la necesidad de una solubilización mejorada.

Para los fármacos ionizables, el grado de complejación de la forma no ionizada es típicamente mayor que el equivalente ionizado (y más polar). A pesar de que un cambio de pH que resulta en un aumento de la ionización del fármaco, esto puede reducir la afinidad de unión a CD, la mayor solubilidad acuosa de la forma ionizada es a menudo suficiente para compensar la disminución de la asociación por la CD. En la grafica de abajo del artículo base se muestra una gráfica en donde ve la

variación de la concentración de flavopiridol a diferentes concentraciones de HP- β -CD y a diferentes pHs.

Grafica 4. Solubilidades de Flavopiridol en HP- β -CD a diferentes pH



El potencial de ionización de la CD añade complejidad adicional a la comprensión de los efectos del pH en la complejación de fármacos-CD. El SBE- β -CD, por ejemplo, es aniónico y se ha sugerido que puede formar pares iónicos con los fármacos débilmente básicos. También, un cambio en el pH de la solución también puede influir en el orden de los complejos fármaco-CD.

CONTRAIONES. Varios estudios han informado un aumento en la solubilización de CD para compuestos ionizables en presencia de contraiones ácido / básicos de bajo peso molecular, incluyendo ácido tartárico y málico, ácidos biliares y diversos aminoácidos. El mecanismo de mejora de la solubilización es atribuible a una formación de pares de iones, en la que la CD y el contraión interactúan mediante un "puente-sal" que estabiliza el complejo de fármaco-CD y promueve la solubilización del fármaco ionizado. Los efectos estéricos y el tamaño del contraión son factores importantes para determinar el grado de aumento de solubilidad proporcionado por el complejo ternario.

4.5.5 Administración oral de mezclas físicas versus complejos aislados de fármaco-CD

Las formulaciones de CD de fármaco más simples se obtienen mezclando el fármaco y la CD para formar una mezcla de polvo física que puede mezclarse con otros excipientes y comprimirse para formar formas de dosificación sólidas tradicionales. Las mezclas físicas de fármaco-CD mejoran la velocidad de disolución del fármaco con respecto a la del fármaco solo, lo que sugiere que los

CD pueden aumentar la disolución del fármaco a través de un mojado o la formación *in situ* del complejo fármaco-CD en el medio de disolución. Alternativamente, las soluciones de fármaco-CD de secado por pulverización o de secado libre proporcionan polvos que pueden contener complejos de fármaco-CD sólidos, y las formulaciones que contienen dichos complejos de CD preformados típicamente dan lugar a ganancias más significativas en disolución y biodisponibilidad oral en comparación con mezclas físicas.

4.5.6 Uso de CD para estabilizar el fármaco amorfo.

En el estado sólido, las moléculas de fármaco que están complejadas dentro de la cavidad hidrofóbica de una molécula CD están limitadas de la interacción con otras moléculas de fármaco y son típicamente incapaces de interactuar suficientemente para formar una red cristalina. Las CD modificados también están comúnmente presentes en la forma amorfa y, por lo tanto, los complejos sólidos de inclusión CD de fármaco son a menudo aislados en la forma amorfa o microcristalina. Como tal, la complejación de CD es un método alternativo para aislar el fármaco en una forma amorfa no cristalina, y los complejos de CD de estado sólido se pueden considerar en sentido amplio como una clase de dispersión sólida.

Las CD, incluyendo HP- β -CD y SBE- β -CD, aumentan la estabilidad de las soluciones de fármaco súper-saturadas, lo que sugiere que los CD son capaces tanto de promover el aislamiento de la forma amorfa y estabilizar las soluciones sobresaturadas que se forman en la disolución. Las CDs pueden estabilizar la sobresaturación mediante la desaceleración / inhibición de la nucleación o el crecimiento del cristal.

4.5.7 La complejación de la CD como limitación de la biodisponibilidad.

Hay varios ejemplos en los que las CDs han aumentado la solubilidad, pero no han mejorado la biodisponibilidad oral. El factor particular es la alta afinidad fármacos con la CD; y esto puede ser suficiente para reducir la tasa o grado de absorción del fármaco. Si la fuerza del complejo de asociación limita la

biodisponibilidad, reflejará un equilibrio entre el grado de la solubilidad y la magnitud de la en la actividad termodinámica (afinidad).

El impacto de complejación de la biodisponibilidad dependerá también la permeabilidad del fármaco a través de la membrana intestinal, donde se espera que la permeabilidad aumentada proporcione mejorar las condiciones de los sumideros y disociación del complejo fármaco-CD. En consecuencia, las CDs tienen, en general, una mayor capacidad para mejorar la absorción oral de fármacos pertenecientes a la clase II del BCS.

Varios estudios han sugerido que las CD, en particular las CD modificados, pueden afectar la absorción oral del fármaco a través de los efectos sobre la funcionalidad del transportador de membrana intestinal (por ejemplo, a través de los efectos sobre el transportador de eflujo, P-gp) o a través de alteraciones en el metabolismo de primer paso basado en citocromo P450. Los mecanismos por los que las CD inhiben el eflujo o el metabolismo están menos bien descritos, pero presumiblemente reflejan la complejación de lípidos de membrana, la reorganización de estructuras de membrana, o alteraciones a transportador o actividades enzimáticas.

4.6 Reducción de tamaño de partícula

La reducción de tamaño de partícula es un proceso de reducción de la unidad sólida grande en pequeñas unidades de masa o partículas finas (Rakesh P Patel, 2008). En la industria farmacéutica la reducción de tamaño de partícula en ff sólidas es una operación muy común que está asociada a la calidad y a la eficacia del producto. La reducción de tamaño de una partícula tiene como consecuencia un aumento en la superficie del sólido, facilitando procesos como: el secado, la extracción y reacciones químicas; además, favorece la operación de mezclado y mejora la dispersión de sólidos en líquidos disminuyendo la velocidad de sedimentación; también, mejora la velocidad de disolución y solvatación. Por lo tanto, las tecnologías de reducción del tamaño de partícula se usan rutinariamente para mejorar el proceso de fabricación y para mejorar la biodisponibilidad oral de fármacos poco solubles en agua. El éxito de la gran mayoría de las formulaciones farmacéuticas depende directamente del tamaño de partícula de sus componentes.

La reducción del tamaño de partícula generalmente se realiza con equipos de molienda diseñados para materiales con dimensiones de partícula $< 5\text{cm}$. Existen diversos factores que afectan la reducción de tamaño de partícula como: dureza, tenacidad, pegajosidad, deslizamiento, contenido de humedad, punto de fusión o ablandamiento, abrasividad, estructura, tamaño y densidad (Rakesh P Patel, 2008). En la práctica los polvos con un rango estrecho de distribución de tamaño de partícula pueden evitar muchos problemas en su procesamiento.

Cuando el proceso de molienda ha finalizado es importante evaluar el tamaño de partícula por diferentes métodos como: tamizado, microscopía, óptica y electrónica, dispersión o difracción de luz, para tener un seguimiento de la calidad del proceso.

4.6.1 Efecto del tamaño de partícula sobre la velocidad de disolución y solubilidad

La velocidad de disolución del fármaco desde una forma de dosificación sólida rodeada por una capa difusional no agitada se describe tradicionalmente por la ecuación de Noyes-Whitney. Donde la reducción del tamaño de partícula produce

un aumento en el área superficial, lo que sugiere un aumento equivalente en la velocidad de disolución y, por lo tanto, un aumento en la biodisponibilidad para fármacos cuando la exposición después de la administración oral está limitada por la velocidad de disolución.

La molienda por impacto de alta energía pueden causar pequeños defectos en la red cristalina (particularmente en la superficie de la partícula); se espera que esto incremente la solubilidad a través de una reducción en las limitaciones a la solubilidad impartidas por la fuerza de las interacciones soluto-soluto en la red cristalina. La relación entre el tamaño de partículas y solubilidad está dada por la ecuación de Ostwald-Freundlich o de Kelvin que para soluto no iónico es:

$$\log \frac{C_s}{C_\infty} = \frac{2\sigma V_m}{2.303RT\rho r}$$

4.6.2 Métodos comunes para reducir el tamaño de las partículas

La operación molienda para reducir el tamaño de partícula puede desarrollarse en seco o en húmedo según el diseño del formulador lo haya establecido.

Existen tecnologías de molienda de partículas en condiciones húmedas y en condiciones secas. Este trabajo solo se enfocará en las más usuales que son las tecnologías en seco. Las tecnologías de molienda en seco se utilizan con mayor frecuencia para la ingeniería de fármacos. Típicamente son tecnologías con impacto de partículas con herramientas giratorias o estacionarias o de choques de partícula-partícula. Se aplica para inducir la rotura de una sola partícula. El equipo de molienda puede tener un clasificador integrado para la modulación de un tamaño de partícula de corte superior o para evitar que las partículas queden sobredimensionadas. (Michael Juhnke, 2013)

Tradicionalmente, el producto farmacéutico micronizado se ha obtenido utilizando molienda en seco, con equipos populares como: molinos de martillos, molinos de bolas, molino de cuchillas y, más recientemente, molinos de chorro de aire. En estas técnicas, las partículas más pequeñas se producen a través de la fractura de partículas más grandes y el desgaste gradual de la superficie de la partícula. Sin

embargo, a menos que se utilicen tiempos de molienda muy largos, estas técnicas no pueden producir partículas de fármaco con diámetros medios en la nano escala. Cabe decir también que las partículas son también propensas a transformaciones de fase durante la molturación seca, especialmente durante los tiempos de procesamiento extendidos y en estos procesos existe la exposición térmica que afecta a productos lábiles.

Los equipos de reducción de tamaño de partícula rompen los sólidos por cuatro mecanismos principales:

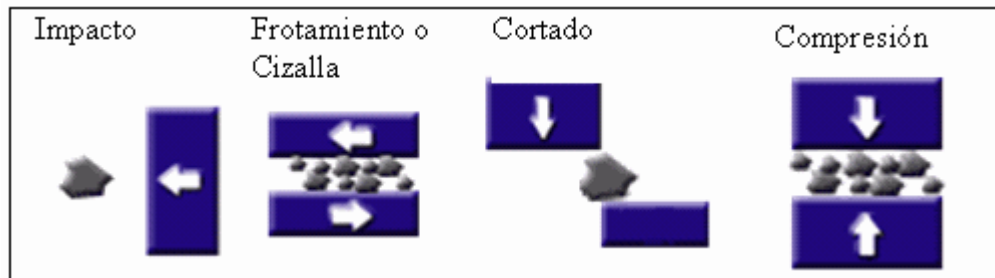
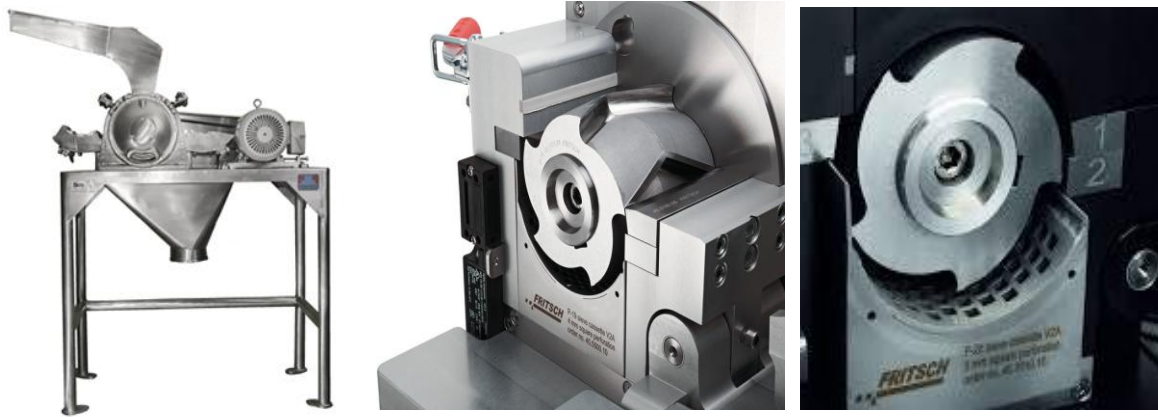


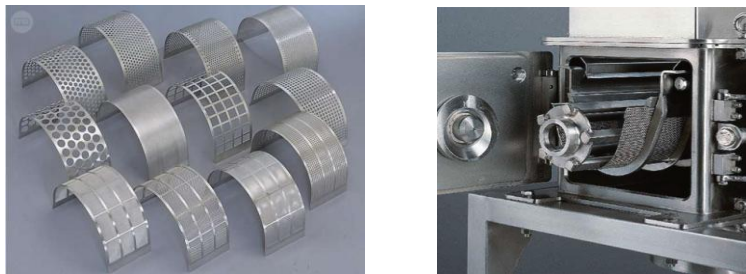
Figura 16. Mecanismos principales de molienda de sólidos.

- **Compresión:** La reducción de tamaño se consigue aplicando lentamente una fuerza perpendicular en dirección al centro de la partícula. Se obtienen partículas finas. Por ejemplo, el molino de rodillos.
- **Impacto:** La reducción se obtiene al aplicar una fuerza perpendicular a la superficie de la partícula o aglomerado. El resultado son partículas muy finas y con un tamaño muy fino. Por ejemplo, el molino de bolas o el molino de martillo.
- **Frotación o fricción:** La disminución se produce al aplicar una fuerza paralela a la superficie de la partícula. El resultado son partículas del tamaño del orificio y es un equipo muy simple. Por ejemplo, el molino de rotación simple.
- **Corte:** La disminución se logra al aplicar una fuerza de corte al material. Se obtiene un tamaño de partícula uniforme y regular (con formas más definidas) al orificio y tiene la ventaja de que casi no produce calor. Por ejemplo, el molino de martillos y el molino de flujo.

Molino de cuchillas: Este equipo cuenta con un eje donde están incrustadas una serie de cuchillas. Se emplea en general como equipo para reducir partículas muy grandes. El mecanismo principal es el corte (Alpizar, 2010).



Molino oscilante: Este molino cuenta con una malla donde un impulsor horizontal empuja las partículas para que pasen a través de la malla. Los mecanismos predominantes son corte y fricción y la gran ventaja es que se obtiene un tamaño de partícula con distribución angosta. Los equipos modernos cuentan con un marco rígido que mantienen la malla en posición fija evitando con esto el desgaste excesivo del tamiz (Alpizar, 2010).

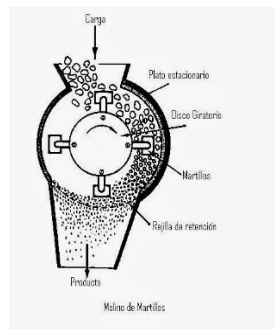


Molino cónico: Este equipo consiste en un cono perforado y en el interior del cono se hace girar un impulsor que empuja al material a través de las

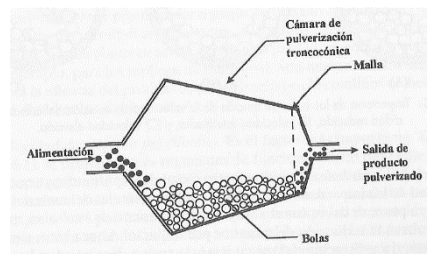


perforaciones. Los mecanismos principales son fricción, impacto y compresión. Y su uso principal es para reducir la aglomeración (Alpizar, 2010).

Molino de martillos: Este molino cuenta con una flecha en la cual están colocados una serie de martillos. El producto a moler se coloca dentro de la cámara de molienda (que contiene los martillos) forzando a pasar al producto molido a través de una malla que tiene un tamaño determinado. Este es usado para reducir el tamaño de los granulados empleados en la fabricación de polvos (Alpizar, 2010).



Molino de bolas: Consiste en un cilindro de diámetro grande dentro del cual se colocan esferas también de diámetro grande que junto con el producto y mediante su rotación, reducen el tamaño de partícula del producto en proceso (Alpizar, 2010).



El éxito de los procesos de reducción del tamaño de partícula depende de factores críticos tales como el diseño, el equipo, la tecnología empleada y las propiedades fisicoquímicas del fármaco. El mecanismo principal para la disolución mejorada de un fármaco por esta técnica, es en gran medida al aumento en el área superficial de la partícula. También, los aumentos en la solubilidad con la reducción del

tamaño de partícula pueden provenir de la introducción de imperfecciones en la estructura cristalina durante la molienda de alta energía donde hay cambios en la curvatura de la partícula es decir; la necesidad de un cizallamiento relativamente alto para reducir los tamaños de partícula a niveles submicrométricos induce cambios en la forma cristalina e introduce el carácter amorfo.

Cabe decir que a pesar de los beneficios la generación de partículas de fármaco de tamaño micrométrico es a menudo insuficiente para superar los desafíos a la absorción o solubilidad presentados por compuestos con muy baja solubilidad acuosa (<1 mg/ml) y por lo tanto se tiende a recurrir a métodos para reducir la partícula a tamaños nanométricos con otras técnicas más complejas como la homogenización a alta presión.

4.6.3 Homogenización de alta presión

La homogeneización a alta presión (HPH) se utiliza ampliamente para producir partículas nanométricas. Dos técnicas diferentes de HPH pueden ser utilizadas para producir nanopartículas a través de un enfoque de arriba hacia abajo; microfluidización y HPH hueco de pistón; esta última es la técnica más difundida. HPH de hueco de pistón, implica el paso de una suspensión acuosa estabilizada de fármaco a través de un cilindro de aproximadamente 3 cm de diámetro antes de la alta velocidad de flujo a alta presión en un espacio estrecho de alrededor de un diámetro de 25 mm. El aumento espectacular de la presión del fluido (hasta 15.000-30.000 psi) hace que el agua hierva a temperatura ambiente, y esto conduce a la cavitación del fluido en la superficie de la partícula. Estas cavidades posteriormente se colapsan a medida que la suspensión sale del recipiente estrecho (ya medida que la presión cae por debajo de la presión de vapor saturada del líquido), y las ondas de choque resultantes causan la desintegración de partículas en nanocristales más pequeños.

La homogeneización a alta presión y la molienda en bolas húmedas son algunas de las técnicas estándar de fragmentación que más se han empleado para formular fármacos poco solubles y llevarlos al mercado. Sin embargo, estas técnicas tienen limitaciones en su rendimiento de reducción del tamaño de

partícula, tales como tiempos de producción largos y la necesidad de emplear fármaco micronizado como material de partida (Jaime Salazar, 2014).

Caso ejemplo 4. Eudragit

El presente estudio se realizó para investigar el potencial de la nanosuspensión con Eudragit RLPO de glimepirida (Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de clase II), para la mejora de su solubilidad y eficacia terapéutica global, adecuada para la administración peroral. El método de nanoprecipitación, que es simple y menos sofisticado, fue optimizado para la preparación de la nanosuspensión. Se encontraron características fisicoquímicas de nanosuspensión en términos de tamaño, potencial zeta, índice de polidispersidad, eficiencia de atrapamiento (% EE) y liberación in vitro de fármacos dentro de sus rangos aceptables. El tamaño de las nanopartículas fue más fuertemente afectado por el tiempo de agitación, mientras que el % EE estuvo más influenciado por la relación fármaco / polímero. La calorimetría de barrido diferencial y los estudios de difracción de rayos X proporcionaron evidencia de que se incrementó la solubilidad del fármaco debido al cambio en la cristalinidad del fármaco dentro de la formulación. El estudio de estabilidad reveló que la nanosuspensión era más estable en condiciones refrigeradas sin cambios significativos en la distribución del tamaño de partícula, % EE, y características de liberación durante 3 meses. Se realizaron estudios in vivo sobre modelos de ratas diabéticas inducidas por nicotinamida-estreptozotocina para actividad farmacocinética y antihiper glucémica. La nanosuspensión aumentó la concentración plasmática máxima, el área bajo la curva y los valores medios de tiempo de residencia significativamente en comparación con la suspensión acuosa. Prueba oral de tolerancia a la glucosa y estudios antihiper glucémicos demostraron que los niveles de glucosa en plasma se controlaron eficientemente en caso de nanosuspensión que la suspensión con glimepirida. Brevemente, la actividad sostenida y prolongada de las nanosuspensiones podría reducir la frecuencia de la dosis, disminuir los efectos secundarios del fármaco y mejorar la conformidad del paciente. Por lo tanto, se puede esperar que las nanosuspensiones de

glimepirida obtengan una atención considerable en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 debido a su actividad terapéutica mejorada.

4.7 Formulaciones base-lipídicas

Los lípidos pueden formularse en una gama de sistemas de administración para administración oral o parenteral (soluciones, suspensiones, emulsiones, microemulsiones, nanoemulsiones, soluciones micelares, liposomas, nanopartículas lipídicas y pre-concentrados de emulsión). LBF proporcionan un medio relativamente fácil de generar formulaciones líquidas que pueden administrarse en diferentes dosis durante el desarrollo preclínico y que proporcionan aumentos significativos en la exposición de muchos fármacos poco solubles en agua. Además, los LBF tienen la ventaja de que esencialmente el mismo material de relleno se puede rellenar posteriormente en cápsulas de gelatina blanda o dura para facilitar el desarrollo clínico.

Los LBF orales incluyen comúnmente combinaciones de lípidos de glicéridos, tensoactivos lipófilos o hidrófilos y cosolventes, dando como resultado formulaciones que se emulsionan espontáneamente en contacto con fluidos GI (denominados sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes o SEDDS). En la realización preferida de la tecnología, el fármaco está presente en una forma disuelta dentro de una solución no acuosa en el material de relleno. En estas circunstancias, la disolución tradicional es eludida y la absorción del fármaco procede a través de la dispersión de la forma de dosificación en el contenido de GI e integración en la digestión endógena de lípidos y vías de procesamiento. Alternativamente, cuando los requerimientos de dosis de fármaco exceden el límite de solubilidad en la formulación, pueden usarse suspensiones de lípidos.

La coadministración de fármacos con lípidos en formulaciones basadas en lípidos (FBL) busca aprovechar las ventajas de las vías de procesamiento de lípidos endógenos para apoyar la absorción del fármaco. Es bien sabido que los lípidos en los alimentos pueden ayudar a la absorción de fármacos con baja solubilidad en agua (por ejemplo: la Griseofulvina).

LBF tienen el potencial de apoyar la biodisponibilidad oral a través de varios mecanismos -incluyendo mejoras en la disolución y solubilidad del fármaco (mediante la estimulación de la liberación de sales biliares y la incorporación de productos de digestión de fármaco y lípidos en micelas mixtas intestinales con capacidad de solubilización mejorada), la promoción del transporte de fármacos linfáticos intestinales (y los correspondientes aumentos de la biodisponibilidad oral a través de disminuciones en el metabolismo de primer paso), y la inhibición directa del eflujo o metabolismo intestinal del fármaco.

Datos recientes sugieren que el potencial de LBF para generar y mantener la sobresaturación en el tracto gastrointestinal conduce a una disminución de la precipitación, un aumento de la actividad termodinámica y una mayor absorción. Las FBL también se usan para facilitar la administración parenteral de fármacos altamente lipófilos donde las opciones de formulación tradicionales (por ejemplo, manipulación del pH, cosolventes, ciclodextrinas) son incapaces de proporcionar una solubilización suficiente. En el contexto preclínico, esto se consigue usualmente mediante la incorporación de fármaco en emulsiones de lípidos parenterales comerciales (preformadas). Para aplicaciones clínicas, el fármaco se disuelve en el lípido y los componentes que comprenden la fase dispersada de la formulación y las emulsiones se generan posteriormente de novo. Las emulsiones lipídicas parenterales pueden, sin embargo, afectar los perfiles de eliminación de fármacos y biodistribución, y esto requiere una consideración cuidadosa cuando se realizan estudios farmacocinéticos fundamentales.

La utilidad clínica y comercial de LBF se evidencia por la disponibilidad de varios productos comercializados. También es evidente la creciente aplicación en estudios preclínicos de absorción, disposición, metabolismo y eliminación (Hywel D. Williams, 2013).

Compuestos solubles en agua, independientemente de que se considere un LBF como producto final. El aumento de la experiencia en pruebas preclínicas conducirá probablemente a una mayor confianza en la aplicación de formulaciones

de este tipo, especialmente durante las pruebas de toxicidad, en las que suele ser necesaria una exposición muy elevada.

La dependencia clínica de la coadministración con los alimentos presenta dificultades debido a la variabilidad asociada con las diferencias en los patrones de ingestión de alimentos (y componentes de los alimentos) en función de una variedad de factores, como el tiempo, la edad, la cultura y el estado de salud. Por ello y entre otras variables más, la mayoría de los FBL contemporáneos no son simplemente soluciones o suspensiones de fármaco en lípidos, sino que comprenden combinaciones de lípidos de glicéridos, tensoactivos y co-disolventes.

Un enlace directo con el tamaño de partícula de la dispersión inicial sigue siendo elusivo. De hecho, el procesamiento rápido de la formulación in vivo (digestión, interacción con componentes biliares) conduce probablemente a un cambio significativo en el tamaño de partícula. Datos más recientes sugieren que un mejor indicador de la utilidad in vivo es la capacidad de mantener la solubilización del fármaco a medida que la formulación se dispersa y digiere en el tracto GI, una propiedad también mostrada por la formulación Neoral.

4.7.1 Mecanismos de aumento de la biodisponibilidad mediante formulaciones basadas en lípidos.

Las formulaciones base lipídicas usualmente son enfocadas para promover la biodisponibilidad oral a través de mejoras en la solubilización y en la velocidad de disolución. Además, pueden estimular el transporte linfático intestinal que se traduce en incrementos en la biodisponibilidad mediante una reducción en el metabolismo de primer paso.

Los principales mecanismos por los que las FBL logra tener efecto en la digestión endógena de lípidos y las vías de administración (a excepción de los efectos directos sobre el transportista y la funcionalidad enzimática) son:

- Estimulación de la absorción de lípidos intestinales y vías de transporte.
- La presencia de productos de digestión en el duodeno estimula la liberación de colecistoquinina, la contracción de la vesícula biliar y la secreción de bilis y enzimas pancreáticas en el duodeno. Los componentes de la bilis, incluyendo

las sales biliares y colesterol, se liberan en el duodeno en forma de micelas y facilitan la emulsificación. La digestión lipídica facilita la formación de una emulsión lipídica gruesa. El lípido no digerido en el intestino delgado inferior también puede activar un "freno ileal" que reduce la motilidad del intestino delgado y, por lo tanto, aumenta el tiempo disponible para una mayor digestión y absorción.

Estas formulaciones forman una emulsión dispersa dentro del estómago y permanece solubilizado después de la ruptura de la capsula. La estimulación de la secreción biliar, la sal biliar y la liberación de micelas de fosfolípidos en el lumen del intestino coadyudan entre sí para formar especies coloidales que tienen una alta solubilización de fármacos poco solubles en agua.

Componentes en la formulación pueden alterar la permeabilidad pasiva o reducir el flujo de salida para una permeabilidad efectiva del fármaco a través de la membrana de los enterocitos. Algunos fármacos lipófilos que poseen una $\log D$ alrededor de 5 tienen el potencial para tener una asociación con las lipoproteínas con el enterocito y por tanto tienen un transporte a la circulación sistémica a través de una ruta que evita el paso a través del hígado (se evita el efecto del primer paso del metabolismo hepático).

Los LBF comprenden típicamente lípidos o combinaciones de lípidos, tensoactivos y codisolventes que se eligen de manera que la dosis de fármaco pueda disolverse completamente en la combinación de excipientes. En la mayoría de los casos, esta solución lipídica se rellena en cápsulas de gelatina dura o blanda para permitir una administración conveniente. Por lo tanto, en la ruptura de la cápsula, el LBF presenta el fármaco al tracto gastrointestinal en solución, aunque en solución no acuosa, proporcionando un beneficio inmediato en comparación con las formas de dosis sólidas tradicionales, ya que evita el requisito de humectación y disolución.

En esencia, el paso de disolución sólido-líquido tradicional que ocurre con las formas de dosis sólidas (y limitadas por las propiedades de estado sólido de la red

cristalina) se reemplazan por una rápida separación líquido-líquido entre el depósito solubilizado y el fármaco en solución libre.

Los beneficios de LBF se limitan a su capacidad para aumentar la capacidad de solubilización de los fluidos GI y deben basarse en la disolución para que la dosis de fármaco se solubilice in situ.

La solubilización de un fármaco lipófilo poco soluble en agua en el contenido de GI es por lo tanto una función de lo siguiente:

- Prevención de la precipitación de fármacos como LBF se dispersan inicialmente (por lo general en la ruptura de la cápsula en el estómago).
- Estimulación de la secreción de lípidos solubilizantes endógenos (sal biliar, fosfolípidos, colesterol) en la bilis.
- Suministro de lípidos exógenos (derivados de la formulación), productos de digestión lipídica, tensoactivos y cosolventes.
- Generación de especies coloidales mixtas a partir de solubilizantes endógenos y exógenos con la capacidad de solubilización para prevenir la precipitación de fármacos durante el tránsito GI.

la precipitación del fármaco está dictada en gran medida por la hidrofilia de los componentes presentes en la formulación.

4.7.2 Aumento de la permeabilidad intestinal y la inhibición de eflujo intestinal y el primer paso del metabolismo

La alta lipofilidad y la polaridad limitada de los fármacos poco solubles en agua dictaminan que la mayoría tiene permeabilidad de la membrana pasiva intrínsecamente buena (es decir, se comportan como compuestos de clase II BCS típicos). Sin embargo, esto no siempre es así, y varios ejemplos de compuestos de baja solubilidad y baja permeabilidad son evidentes (BCS clase IV).

Los fármacos altamente lipófilos solubles en agua también son comúnmente sustratos para transportadores de eflujo intestinal tales como la P-glicoproteína (P-gp), las proteínas de resistencia a múltiples enfermedades (MRP) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y tienen una mayor responsabilidad hacia

el metabolismo de primer paso. En estas circunstancias, los componentes de formulación que ayudan a la solubilidad y al mismo tiempo aumentan la permeabilidad o reducen el metabolismo de primer paso son beneficiosos. Muchos componentes presentes en el LBF, incluyendo los productos de digestión de triglicéridos (FA y MG), tensoactivos, co-solventes y componentes biliares (sales biliares, lisofosfolípidos, colesterol) aumentan la difusión paracelular y transcelular pasiva de membrana.

Por ejemplo, son bien conocidos el caprato de sodio y los glicéridos (C8-C10) para potenciar la difusión paracelular abriendo uniones estrechas y mejorar la permeación transcelular. Los surfactantes y co-tensoactivos también mejoran la difusión paracelular abriendo uniones estrechas o la difusión transcelular al permeabilizar o solubilizar la membrana.

4.8 Estrategias emergentes

4.8.1 Adsorbentes microscópicos

Una de las estrategias emergentes para mejorar la solubilidad de fármacos con baja solubilidad es el uso de adsorbentes microporosos. El interés recae en utilizar estos adsorbentes como mecanismo para la administración oral de fármacos amorfos.

Los informes tempranos que han estudiado esta estrategia reportan una tasa de disolución mejorada, usando adsorbentes como el dióxido de sílice que surgió en la década de 1970; no obstante, estudios más recientes han ampliado y explorado la estrategia para centrarse en la adsorción del fármaco en materiales microporosos con áreas de superficie cada vez más altas.

Se han descrito aumentos sustanciales en la biodisponibilidad. La capacidad de los portadores de sílice para aumentar la disolución del fármaco (y por lo tanto la biodisponibilidad oral) ha sugerido que reflejan capacidad para estabilizar la forma amorfa del fármaco llevando a una disolución más rápida. Por lo tanto, los sistemas portadores de sílice son análogos a las tecnologías de dispersión sólida. Por esta razón, los sistemas portadores de sílice han sido descritos como "dispersiones sólidas superficiales". Mediante esta metodología el fármaco amorfo es adsorbido en las superficies del portador poroso y es estabilizado por confinamiento espacial en poros pequeños o capilares que restringen la nucleación del fármaco y el crecimiento del cristal.

Los portadores basados en sílice constituyen un sistema poroso muy prometedor en la administración de fármacos. Algunos ejemplos comerciales incluyen aluminometasilicato de magnesio (Neuselin, Fuji Chemical Industry Co., Ltd., Tokio, Japón), silicato de calcio (Florite, Tokuyama Corporation, Tokio, Japón), y el silicio mesoporoso (Solustia, Formac Pharmaceuticals, Heverlee, Bélgica).

Las sílices mesoporosas ordenadas (OMS), incluyendo SBA-15 y MCM-41, muestran una colección de propiedades que son especialmente atractivas para la liberación de fármacos, tales como superficies específicas muy altas (hasta 1500 m² / g), volúmenes de poros grandes (hasta 1,5 g / cm³), un diámetro de púa

sintonizable (para tasas variables de liberación de fármaco) y superficies funcionalizadas.

4.8.2 Nanopartículas sólidas de lípidos

Las nanopartículas de lípidos sólidos (SLN) consisten en un núcleo que es sólido tanto a temperatura ambiente como temperaturas fisiológicas, y una temperatura estabilizada superficie exterior. Esta estrategia mejora la biodisponibilidad oral de fármacos poco solubles en agua; también mejora la administración parenteral de sustancias poco solubles en agua y mejora la liberación controlada de fármacos.

Los SLN combinan las ventajas de la entrega de sistemas coloidales tales como liposomas, emulsiones lipídicas y nanopartículas, con el potencial para la fácil producción a gran escala y un perfil de tolerabilidad favorable para la mayoría componentes lipídicos centrales. Las formulaciones de SLN contienen fármacos molecularmente dispersos dentro del vehículo lipídico. Por lo tanto, eluden la tasa potencialmente lenta de disolución de fármacos poco solubles en agua a partir de sólidos cristalinos (Hywel D. Williams, 2013).

Caso ejemplo 5. Fenofibrato.

“Nuevas nano-esferas de pulverización electrolítica para mayor solubilidad acuosa y biodisponibilidad oral de Fenofibrato poco soluble en agua”. **(Abid Mehmood Yousaf, 2016).**

Se prepararon numerosas nanoesferas de electro spray cargadas con fenofibrato con polivinilpirrolidona (PVP) y Labrafil M 2125 como portadores usando la técnica de electro spray, y se evaluó el efecto de los portadores sobre la solubilidad del fármaco y la solvatación. La caracterización en estado sólido de una formulación optimizada se llevó a cabo mediante microscopía electrónica de barrido, difracción de rayos X en polvo, calorimetría de barrido diferencial y análisis espectroscópicos infrarrojos por transformada de Fourier. La biodisponibilidad oral en ratas también se evaluó para la formulación de una nanoesfera optimizada en comparación con el fármaco libre y una dispersión sólida cargada de fenofibrato convencional.

Resultados: Todas las formulaciones de nanosferasas electrolizadas tuvieron

notablemente mayor solubilidad acuosa y disolución en comparación con el fármaco libre. Por otra parte, Labrafil M 2125, un tensoactivo, tuvo una influencia positiva sobre la solubilidad y disolución del fármaco en la nanospherula electrospayed. Se observaron aumentos a medida que la relación PVP / fármaco aumentó a 4: 1, pero las proporciones más altas no dieron aumentos significativos. En particular, una nanoesfera formada por fenofibrato, PVP y Labrafil M 2125 en la proporción de peso de 1: 4: 0,5 produjo un tamaño de partícula <200 nm con el fármaco presente en el estado amorfo. Demostró la mayor solubilidad ($32,51 \pm 2,41 \mu\text{g} / \text{mL}$), una excelente disolución (~ 85% en 10 minutos) y una biodisponibilidad oral ~ 2,5 veces superior a la del fármaco libre. Mostró biodisponibilidad oral similar en comparación con la dispersión sólida convencional.

5.0 Medicamentos intercambiables

La norma oficial mexicana NOM-177-SSA1-2013 es la norma que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable; así como los requisitos a los que los terceros autorizados deben sujetarse para realizar las pruebas de intercambiabilidad o los requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. En la página de la Cofepris en la sección de medicamentos genéricos se encuentra el documento que menciona las características que debe cumplir un medicamento para obtener el registro sanitario (Cofepris, 2017). En el documento que lleva como nombre “Características que debe cumplir un medicamento para obtener el registro sanitario” se marcan los puntos y se hace mención a los requisitos y criterios de intercambiabilidad, la relación de los medicamentos de referencia, la susceptibilidad a incorporarse al catálogo de genéricos, pruebas de intercambiabilidad y pruebas especiales.

La Cofepris define a un medicamento genérico como a la especialidad farmacéutica que ha demostrado intercambiabilidad con el medicamento de referencia. Del mismo documento en el numeral 4 se hace mención que los requisitos o puntos que debe cumplir para ser registrado como un genérico y para ser reconocido como tal, debe cumplir con los siguientes requerimientos:

- 1. Comparación con el medicamento de referencia:** La comparación entre el medicamento innovador en los siguientes aspectos, los cuales deben ser iguales o equivalentes. En el caso de que las indicaciones terapéuticas o las condiciones de uso o el fármaco no sea el mismo que el de referencia, se debe considerar como un medicamento nuevo.
- 2. Requisitos de intercambiabilidad.** Para medicamentos genéricos se debe de demostrar la intercambiabilidad de acuerdo con la norma oficial mexicana correspondiente vigente (NOM-177-SSA1-2013, 2017) y demás disposiciones aplicables emitidas por la Secretaría de Salud y el Consejo de Salubridad General.
- 3. Fórmula.** Expresar la fórmula cualitativa y cuantitativa por unidad de dosificación. Se indican los aditivos utilizados en la formulación, empleando la

denominación reconocida por la FEUM o internacionalmente, estén o no en el producto final.

4. Materias primas

Fármaco. La información relacionada con el fármaco o los fármacos presentes en la formulación del medicamento debe incluir:

- Nombre químico, DCI y nombre comercial cuando proceda.
- Características físicas y químicas (cuando aplique, características de cristalinidad).
- Información de la fabricación del fármaco:
 - Nombre del fabricante(s) y domicilio(s) completo de las instalaciones en donde se fabrica el fármaco o los fármacos.
 - Documento que compruebe el cumplimiento de las BPF emitido por la autoridad competente del país de origen, el cual está sujeto a la verificación del sitio de fabricación por la Secretaría de Salud.
 - Presentar listado de las materias primas utilizadas en la fabricación del fármaco y la información con respecto a la calidad y el control de estos materiales.
 - Diagrama de flujo del proceso de fabricación y de envasado del fármaco, incluyendo los controles durante el proceso.
 - Documento del fabricante que avale que el proceso ha sido validado.
- Control del fármaco. La información que debe proporcionarse es la siguiente:
 - Las especificaciones del fármaco, incluyendo niveles de impurezas y disolventes residuales
 - Descripción de los métodos analíticos empleados para su evaluación, indicando la monografía correspondiente a la FEUM y las sustancias de referencia requeridas. En caso de métodos no farmacopeicos, se deberá incluir el informe de su validación.
 - Certificado de análisis del fabricante del fármaco.

- Certificado de análisis del fabricante del medicamento o del solicitante del registro. Para el caso de maquilas el certificado de análisis del maquilador o del solicitante de la maquila.
- Espectrogramas o cromatogramas tipo de las sustancias de referencia y de las muestras.
- Justificación de las especificaciones cuando no sean farmacopeicas.
- Informe de los estudios de estabilidad de acuerdo con la NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005.

5. Desarrollo farmacéutico. Debe proporcionarse la información correspondiente de los estudios realizados para establecer y justificar:

- Forma farmacéutica del medicamento
- Formulación del medicamento
- Proceso de fabricación
- Controles de proceso
- Sistema contenedor-cierre

Para medicamentos genéricos se debe revisar el *“Listado actualizado de medicamentos de referencia”* para realizar los estudios de intercambiabilidad. Ahí se revisa la asignación del tipo de intercambiabilidad que se aplicará al producto y tipos de pruebas de intercambiabilidad, así como guías para la conducción de estudios de intercambiabilidad según nuestro medicamento. En la página de la COFEPRIS se encuentra un listado de medicamentos de referencia y en caso de no encontrarse nuestro medicamento ahí, se debe solicitar directamente a la Dirección Ejecutiva de Autorización de Productos y Establecimientos, de la COFEPRIS, una revisión de caso y dictamen para pruebas de intercambiabilidad.

La asignación del tipo de intercambiabilidad está establecida de acuerdo a la tabla de abajo.

Tabla 14. Descripción y tipos de pruebas de intercambiabilidad

Tipo de prueba de intercambiabilidad	Descripción
A	No requieren someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia.
A*	Prueba de medición del tamaño de partícula por el método de cascada, con un diámetro de partícula de 0.5 µm a 5 µm
B	Prueba de Perfil de Disolución
B***	Prueba de perfil de disolución. La prueba de perfil de disolución se debe realizar a 3 diferentes pH: a) Solución 0.1 N de ácido clorhídrico o fluido gástrico simulado sin enzima, b) Solución reguladora pH 4.5 y c) Solución reguladora pH 6.8 o fluido intestinal simulado sin enzima. Cumple criterio de F2 en tres pH, independientemente de la cantidad disuelta.
C	Prueba de Bioequivalencia
C acorde a la Guía*	(Aplicar la Guía de Estudios de Intercambiabilidad de Medicamentos Administrados por Vía Inhalatoria, colocada en la página electrónica del Consejo de Salubridad General o de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios).
C*	Prueba especial (metodología en la página electrónica de Cofepris).
C**	Ensayo de equivalencia terapéutica, acompañado de un programa de farmacovigilancia intensiva, o. Ensayo de No Inferioridad.
C***	<p>Debe cumplir con las siguientes pruebas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudio farmacodinámico fase uno, en pacientes. • Estudio clínico de eficacia para cada indicación terapéutica. • Farmacovigilancia activa, de acuerdo a normatividad vigente.
C****	Ensayo farmacodinámico.

6.0 CONCLUSIONES

Las etapas de la calidad se van sumando; es decir, la calidad por diseño envuelve a las anteriores (inspección, control, aseguramiento y gestión). La solubilidad y el desarrollo de una nueva entidad farmacológica es un campo muy grande con diversas estrategias para mejorar la solubilidad y este desarrollo debe ser acompañado en todos los estadios de vida del producto desde la investigación hasta la discontinuación del producto por la QbD; para obtener un proceso y un producto eficaz y eficiente.

La QbD es más que un enfoque eficiente en costos, tiempo, diseño y fabricación. Con el DoE, la evaluación de riesgos y el PAT como herramientas fundamentales de la QbD se logra un mejor entendimiento de los materiales, los procesos y el producto. La QbD en la industria farmacéutica anticipa y previene problemas futuros y genera medicamentos con una calidad suprema y reproducible. La solubilidad de un fármaco es un desafío siempre presente en el desarrollo de medicamentos ya sea un desarrollo de un medicamento innovador o un medicamento genérico. En respuesta a este problema, se ha desarrollado un arsenal cada vez mayor de enfoques para abordar el reto de la baja solubilidad en agua, junto con la mejora continua en la profundidad de la comprensión de los principios que sustentan estas. Todas estas técnicas para mejorar la solubilidad del fármaco buscan que se encuentre en estado soluble con una concentración adecuada y mantenga ese estado de energía y/o equilibrio el tiempo suficiente para llegar al sitio blanco y ejercer su efecto terapéutico.

El desarrollo de productos farmacéuticos es un ejercicio largo y costoso, a menudo toma aproximadamente 10 años y cuesta más de mil millones. Dado este tiempo y gasto, es fundamental asegurarse de que el producto correcto se está desarrollando. El TPP (Target Product Profile) es una herramienta clave para ayudar a asegurar que el producto final cumpla con todas las expectativas. Además la FDA, la considera como una herramienta de "ruta crítica" (Lambert, 2010). Así aunque hay poca integración en la industria de este rubro de la calidad, es un hecho que la QbD es el futuro de la industria farmacéutica.

Caso ejemplo 6. Quality-by-Design: Are We There Yet?

En 2012, el Grupo de enfoque de calidad por diseño y rendimiento de producto de AAPS llevó a cabo una encuesta para evaluar el estado de adopción y percepción de la calidad por diseño (QbD). Se recolectaron respuestas de 149 individuos anónimos de la industria -incluyendo consultores- (88%), académicos (7%) y organismos reguladores (4%). La mayoría de los encuestados (54% a 76%) informó de la alta frecuencia de utilización de varias herramientas y la mayoría de los elementos QbD esbozados por la Conferencia Internacional de Armonización Q8, con diseño de experimentos. Más de dos tercios de los encuestados coincidieron en que los beneficios de QbD incluyeron tanto el impacto positivo que puede tener en el paciente (78%), como en procesos internos como la gestión del conocimiento (85%), la toma de decisiones (79%) y (71%). Sin embargo, más del 50% de la industria fueron neutrales o no estuvieron de acuerdo con QbD conduciendo a un mejor retorno de la inversión. Esto sugiere que, a pesar de los reconocidos beneficios científicos, de manufactura y relacionados con el paciente, todavía no hay un caso comercial claramente articulado para QbD disponible. Hubo una diferencia de opinión entre la industria y los encuestados de las agencias reguladoras sobre si una presentación basada en QbD dio como resultado una mayor eficiencia de la revisión. Estas opiniones contrastantes refuerzan la idea de que la implementación de QbD puede beneficiarse de un mayor diálogo entre la industria y las autoridades reguladoras. La mayoría de los encuestados del mundo académico indicaron que QbD ha influido en su investigación. En total, los resultados indican la amplia adopción de QbD, pero también sugieren que estamos todavía en un viaje y que el proceso de recopilar toda la experiencia y métricas necesarias para conectar y demostrar los beneficios QbD a todos los interesados todavía está en progreso.

Anexo 1. Química Verde y la QbD

La *Química Verde* (QV) es la rama de la química que diseña procesos industriales y los mejora a través de un enfoque sustentable. Paul T. Anastas y John C. Warner en su libro “Green Chemistry: Theory and Practice” marcan puntos importantes de la química verde que se relacionan con la QbD y con el desarrollo de medicamentos.

Paul y Warner mencionan que la QV no es diferente a la química tradicional ya que también abarca creatividad, e innovación; no obstante, la *Química Verde* posee consideraciones adicionales como incorporar la historia, el diseño, el conocimiento y la tecnología.

La química como ciencia central no puede ser considerada como buena o como mala en base a productos que el hombre genera y utiliza para un fin. Las aplicaciones de los descubrimientos serán y han sido utilizadas debido a razones económicas y científicas. Las metodologías (los procesos) tienen el potencial de afectar cada aspecto de nuestra vida. Así cuando el químico hace los descubrimientos y crea las herramientas y los métodos de síntesis que serán usados a través de la industria, él es quien tiene la primera responsabilidad de establecer la mejor vía para el desarrollo de un producto o proceso.

El estatus actual de la química en la sociedad es profundo y es el resultado de la revolución médica del siglo pasado en el cual medicamentos como los antibióticos han sido usados para curar enfermedades que han devastado la humanidad por milenios. Estos avances en la química (en conjunto con el desarrollo del petróleo) han dado como resultado una esperanza de vida mayor; de 47 en 1900 a 75 años en 1990, es decir, en menos de un siglo se logró incrementar un 60% la vida de una persona.

Todo el confort que la humanidad ha ganado tiene un precio y ese precio es que la manufactura usó, generó y creó moléculas sintéticas que han tomado parte importante sobre la salud humana y el medio ambiente. Existen cientos de casos reportados y no reportados en los que la industria química ha causado estragos en

la salud humana y en el equilibrio del medio ambiente (Anastas & C. Warner, 1998).

- En 1962, Rachael Carson escribió el libro “Silent Spring” donde detalla los efectos de los pesticidas como el DDT sobre los huevos de varias aves.
- En 1961 Europa (principalmente) sufrió los efectos de la Talidomida causando malformaciones en más de 10,000 recién nacidos.
- En 1982 en Times Beach un pequeño pueblo de los más de 100 lugares de EUA que fue contaminado en sus calles pavimentadas con una dioxina que alcanzaba una concentración de 740ppb.
- En los 80’s Rowland y Molina dieron a conocer a través de fotografías satelitales el impacto de los clorofluorocarbonos (CFCs) sobre la capa de ozono estratosférico.
- Los desastres accidentales de Bhopal India donde centenares de personas murieron como resultado de un accidente en la planta de Union Carbide por la generación del extremadamente toxico metil-isocianato.

Como se menciona en el documental HOME “todo está conectado” (Arthus-Bertrand, 2009) y debido a eso debe existir un balance entre productividad (rendimiento) y los recursos (materia prima).

Las moléculas sintéticas han sido diseñadas para una funcionalidad específica y un proceso de manufactura, pero casi nunca se ha tomado en cuenta la parte ambiental. El rol de los Químicos que hacen síntesis (históricamente) ha sido diseñar caminos para producir moléculas objetivo al menor costo y con alto rendimiento.

Contrario a lo que mucha gente piensa, la contaminación ambiental no solo es por el producto ya utilizado e inservible, si no también y en gran parte es debido a los procesos y productos de residuo para crear el producto. En el diseño de una nueva síntesis química, el Químico toma decisiones respecto de que sustancias peligrosas serán usadas, que materiales, y el proceso que se llevará a cabo. Desde la QV deben generarse formas alternativas de síntesis para prevenir la

contaminación y esto es a través del diseño (QbD para la industria farmacéutica), así la QV no es complicada, sino más bien es una forma elegante de hacer Química.

La QV y la QbD es una forma cercana de generar productos cercanos a la perfección. La eficiencia es importante, no solo como medida de la calidad de un método de síntesis sino también en las consideraciones económicas y prácticas. Los Químicos y las empresas deberían perseguir los objetivos de la química verde, por que se disminuye el riesgo y provee de herramientas para la solución y disminución de este.

Paul y Warner plantean las herramientas de la QV para diseñar y llegar a procesos y productos más sustentables: Materias primas alternativas, solventes alternativos, moléculas objetivo diferentes, procesos analíticos de química en tiempo real y catálisis alternativa. Los doce principios de la QV son postulados que ellos dieron a conocer y que son directrices para diseñar y crear procesos y productos sustentables (Anastas & C. Warner, 1998).

1. **Prevenir.** Es mejor prevenir los residuos que tratar o limpiar los residuos después de haber sido creados.
2. **Economía atómica.** Los métodos de síntesis deben ser diseñados para maximizar la incorporación de todos los materiales usados en el proceso, en el producto final.
3. **Síntesis menos peligrosa.** Cuando sea posible, las metodologías de síntesis deben ser diseñadas para usar y generar sustancias que poseen poca o nula toxicidad a salud humana o al medio ambiente.
4. **Diseños más seguros.** Los productos químicos deben ser diseñados para preservar su eficacia de su función minimizando al mismo tiempo su toxicidad.
5. **Substancias auxiliares.** El uso auxiliar de sustancias (por ejemplo: solventes, agentes de separación, etc.) debe hacerse innecesario cuando sea posible e inocuo cuando es usado.
6. **Diseño para la eficiencia energética.** Los requerimientos energéticos deben ser reconocidos por sus impactos ambientales y económicos, y deben ser

minimizados. Los métodos de síntesis deben ser conducidos a temperatura y presión ambiental.

7. **Uso de materias primas renovables.** Una materia prima debe ser (provenir de una fuente) renovable siempre que sea técnica y económicamente posible.
8. **Derivatización innecesaria.** La derivatización se debe evitar si es posible ya que estos pasos requieren reactivos adicionales y pueden generar más residuos.
9. **Catálisis.** Usar reactivos catalíticos tan selectivos como sea posible.
10. **Diseñados para la degradación.** Los productos químicos deben ser diseñados para que al final de su función, su desintegración sea inocua y su degradación no produzca productos que dañen al medio ambiente.
11. **Análisis en tiempo real.** Las metodologías analíticas necesitan seguir desarrollándose a fin de permitir un monitoreo en tiempo real en el proceso y un control en la formación de sustancias peligrosas.
12. **Seguridad.** Las sustancias y la formación de una sustancia en un proceso químico que debe ser elegido de tal forma que se minimice el riesgo potencial de accidentes químicos, incluyendo explosiones e incendios.

La sustentabilidad de la industria, los productos, los procesos, la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos tiene un impacto directo en el producto, en la empresa, en la salud de las personas y en el medio ambiente. Como país y sociedad, de nada serviría generar un medicamento para la tos si en el proceso generamos agentes que afectan gravemente las vías respiratorias. La congruencia en el producto y su desarrollo es a lo que se debe llegar.

En el documental "HOME" (dirigido por Yann Arthus-Bertrand, 2009) menciona que el hombre solo ha existido en la tierra desde hace 200 mil años y que al volvernos conscientes de nosotros y de nuestro alrededor hemos adquirido una única y gran responsabilidad de nuestras acciones. El mundo y la humanidad como la conocemos hoy en día es resultado del desarrollo y explotación de combustibles fósiles, medicina y de la industria química (siglo XVIII y XIX, fundamentalmente). El desarrollo de medicamentos como parte fundamental del

progreso y longevidad de la humanidad, es un sector económico terciario que involucra múltiples variables como: salud, economía, educación, tecnología, progreso, política, etc. También, el desarrollo de los medicamentos afecta y ha afectado el equilibrio ecológico del planeta. Todo está conectado y forma un equilibrio delicado que es muy fácil de corromper. Así desde otro punto de vista a favor de la QbD; esta, puede conjuntarse con la Química Verde (desarrollada por Paul Anastas y por la agencia EPA de EUA) para conformar una manera responsable (de las industrias hacia el medio ambiente) de hacer productos en donde no solo se busca un proceso y producto de calidad, sino también un sistema sustentable.

Desde 1996 se han reconocido los esfuerzos a las empresas químicas por implementar algunos de los 12 principios de la QV. La Environmental Protection Agency (EPA) de los Estados Unidos es la agencia que lleva a cabo la “Presidential Green Chemistry Challenge Winners” que es la premiación a las empresas postuladas por la implementación de la Química Verde. Algunos de los ejemplos más destacados en la industria farmacéutica son (Environmental Protection Agency, 2017):

Caso ejemplo 7. Premio 2017 por un método de síntesis verde. Merck & Co., Inc.

Letermovir: Un estudio de caso en el estado de la técnica enfoques de los procesos de fabricación comercial sostenible en la industria farmacéutica.

Merck & Co., Inc., Rahway, Nueva Jersey, está siendo reconocido por aplicar con éxito principios de diseño de química verde a Letermovir, un candidato a fármaco antiviral, que actualmente se encuentra en fase III de ensayos clínicos. Las mejoras en la forma de fabricación del medicamento, incluido el uso de un mejor catalizador químico, aumentan el rendimiento global en más del 60%, reducen los costos de materias primas en un 93% y reducen el uso del agua en un 90%.

Letermovir es un fármaco antiviral, actualmente al final de los ensayos clínicos de fase III, para el tratamiento de las infecciones por citomegalovirus (CMV). El CMV está ampliamente difundido en la población humana y puede causar infecciones graves que ponen en peligro la vida de los pacientes inmunocomprometidos. Letermovir ha sido concedido el estatus "Fast Track" por la FDA y la designación de productos huérfanos por la Agencia Europea de Medicamentos para la prevención de la viremia por CMV en poblaciones en riesgo. El proceso químico empleado para suministrar la mayoría de los ensayos clínicos de fase III se basó en una resolución quirral de fase tardía para obtener el estereoisómero deseado en el penúltimo intermedio (QP-DTTA). Una evaluación de este proceso reveló varias áreas de mejora, incluyendo un bajo rendimiento global del 10% debido en parte a una resolución tardía para acceder al centro esterogénico, al uso de nueve disolventes diferentes ya una alta carga de paladio en una reacción de Heck activada por C-H. También hubo poca oportunidad para reciclar disolventes o reactivos. Un enfoque temprano para la mejora fue aumentar la eficiencia de la instalación de la única quinazolina asimétrica. Se propusieron seis nuevas reacciones asimétricas para introducir el centro estereogénico con un uso mínimo de grupos protectores, evitando desperdicio a nivel molecular. Las herramientas de descubrimiento de reacción de alto rendimiento facilitaron una investigación rápida de estas seis transformaciones asimétricas con cientos de potenciales catalizadores y condiciones de reacción. La tecnología de alto rendimiento permitió que miles de condiciones de reacción diferentes fueran tamizadas y analizadas en una fracción del tiempo normalmente necesario y se llevaron a cabo a escala de submilimétrica, reduciendo la cantidad de disolvente típicamente requerida para este tipo de investigación por al menos en un factor de 10. Tres de las cuatro rutas exitosas requirieron el uso de catalizadores de metales de

transición no sostenibles y costosos (por ejemplo, Pd, Ru, Rh) así como caros ligandos quirales. Como tal, Merck centró sus esfuerzos en un nuevo enfoque de aza-Michael con un objetivo aspiracional de desarrollar un organocatalizador económico, estable y totalmente reciclable para lograr esta transformación de una manera asimétrica. Los nuevos catalizadores de enlace de hidrógeno se recuperaron fácilmente y se volvieron a usar.

Esta nueva síntesis reduce el PMI en un 73%, disminuye los costes de materia prima en un 93% y aumenta el rendimiento global en más del 60%. Merck estima que este proceso optimizado resultará en la eliminación de más de 15.000 MT de residuos durante la vida útil de Letermovir. La evaluación del ciclo de vida muestra que se espera que el nuevo proceso reduzca la huella de carbono y el uso de agua del producto en un 89% y 90%, respectivamente.

Caso ejemplo 8. Premio 2004 por un método de síntesis verde. Bristol-Myers Squibb Company

Desarrollo de una síntesis verde para la fabricación de Taxol® mediante fermentación y extracción de células vegetales.

Innovación y Beneficios: Bristol-Myers Squibb fabrica paclitaxel, el ingrediente activo en el fármaco anticancerígeno, Taxol®, utilizando tecnología de fermentación celular de plantas (PCF). PCF sustituye al proceso convencional que extrae un bloque de construcción de paclitaxel de hojas y ramitas del tejo europeo. Durante los primeros cinco años de comercialización, la tecnología PCF eliminará unas 71.000 libras de químicos y materiales peligrosos, eliminará diez solventes y seis pasos de secado y ahorrará una cantidad significativa de energía.

El paclitaxel, el ingrediente activo del fármaco anticanceroso Taxol®, fue aislado e identificado a partir de la corteza del tejo del Pacífico, *Taxus brevifolia*, a finales de los años 1960 por Wall y Wani bajo los auspicios del Instituto Nacional del Cáncer (NCI). La utilidad del paclitaxel para tratar el cáncer de ovario se demostró en ensayos clínicos en los años ochenta. Sin embargo, la continuidad del suministro no estaba garantizada, ya que la corteza del tejo contiene sólo alrededor de 0,0004 por ciento de paclitaxel. Además, aislar paclitaxel requirió pelar la corteza de los tejos, matándolos en el proceso. Los tejos tardan 200 años en madurar y son parte de un ecosistema sensible. La complejidad de la molécula de paclitaxel hace que la producción comercial por síntesis química a partir de compuestos simples sea poco práctica. Las síntesis publicadas incluyen aproximadamente 40 pasos con un rendimiento global de aproximadamente 2 por ciento. En 1991, el NCI firmó un Acuerdo de Colaboración en Investigación y Desarrollo con Bristol-Myers Squibb (BMS) en el cual BMS acordó asegurar el suministro de paclitaxel a partir de la corteza de tejo mientras desarrollaba una ruta semisintética (semisíntesis) a paclitaxel del compuesto natural 10-desacetilbacatina III (10-DAB).

10-DAB contiene la mayor parte de la complejidad estructural (8 centros quirales) de la molécula de paclitaxel. Está presente en las hojas y ramitas del tejo europeo, *Taxus baccata*, en aproximadamente 0,1 por ciento en peso seco y se puede aislar sin dañar los árboles. *Taxus baccata* se cultiva en toda Europa, proporcionando un suministro renovable que no afecta negativamente a ningún ecosistema sensible. Sin embargo, el proceso semisintético es complejo, requiriendo 11 transformaciones químicas y siete

aislamientos. El proceso semisintético también presenta preocupaciones ambientales, requiriendo 13 disolventes junto con 13 reactivos orgánicos y otros materiales.

BMS desarrolló un proceso más sostenible utilizando la última tecnología de fermentación celular de plantas (PCF). En la etapa de fermentación celular del proceso, los callos de una línea celular taxus específica se propagan en un medio totalmente acuoso en grandes tanques de fermentación bajo condiciones controladas a temperatura y presión ambiente. La materia prima para el crecimiento celular consiste en nutrientes renovables: azúcares, aminoácidos, vitaminas y oligoelementos. BMS extrae paclitaxel directamente de cultivos celulares de plantas, luego lo purifica por cromatografía y lo aísla por cristalización. Al reemplazar hojas y ramas con cultivos celulares de plantas, BMS mejora la sostenibilidad del suministro de paclitaxel, permite la recolección durante todo el año y elimina los desechos de biomasa sólida. En comparación con la semisíntesis de 10-DAB, el proceso de PCF no tiene transformaciones químicas, eliminando así seis intermedios. Durante sus primeros cinco años, el proceso del PCF eliminará un estimado de 71,000 libras de químicos peligrosos y otros materiales. Además, el proceso PCF elimina diez disolventes y seis etapas de secado, ahorrando una cantidad considerable de energía. BMS ahora está fabricando paclitaxel usando sólo cultivos celulares de plantas.

Caso ejemplo 9. Premio 2002 por un método de síntesis verde. Pfizer, Inc.

Química Verde en el rediseño del proceso de Sertralina

Pfizer mejoró drásticamente su proceso de fabricación de sertralina, el ingrediente activo de su popular medicamento, Zoloft®. El nuevo proceso duplica el rendimiento general del producto, reduce el uso de materias primas en un 20-60 por ciento, elimina el uso o generación de aproximadamente 1,8 millones de libras de materiales peligrosos, reduce el uso de energía y agua y aumenta la seguridad del trabajador.

Sertralina es el ingrediente activo en el importante producto farmacéutico, Zoloft®. Zoloft® es el agente más prescrito de su tipo y se usa para tratar una enfermedad (depresión) que afecta cada año a 20 millones de adultos en los Estados Unidos, y que cuesta a la sociedad \$ 43.700 millones (dólares de 1990). En febrero de 2000, se habían escrito más de 115 millones de recetas Zoloft® en los Estados Unidos.

Aplicando los principios de la química verde, Pfizer ha mejorado dramáticamente el proceso de fabricación comercial de sertralina. Después de investigar meticulosamente cada uno de los pasos químicos, Pfizer implementó una tecnología de química verde sustantiva para un complejo proceso comercial que requiere un producto extremadamente puro. Como resultado, Pfizer mejoró significativamente la seguridad de los trabajadores y del medio ambiente. El nuevo proceso comercial (conocido como el proceso "combinado") ofrece beneficios sustanciales de prevención de la contaminación, incluyendo seguridad y manejo de materiales mejorados, menor consumo de energía y agua, y duplicación del rendimiento total del producto.

Específicamente, una secuencia de tres pasos en el proceso de fabricación original fue simplificada hasta un solo paso en el nuevo proceso de sertralina. El nuevo procedimiento consiste en la formación de imina de monometilamina con una tetralona, seguido por la reducción de la función imina y la resolución in situ de las sales diastereoméricas de ácido mandélico para proporcionar sertralina quiralmente pura con un rendimiento mucho mayor y con mayor selectividad. Se implementó un catalizador de paladio más selectivo en la etapa de reducción, lo que redujo la formación de impurezas y la necesidad de reprocesamiento. El uso de materias primas se redujo en 60 por ciento, 45 por ciento y 20 por ciento para monometilamina, tetralona y ácido mandélico, respectivamente.

Pfizer también optimizó su proceso utilizando el etanol más benigno para el proceso combinado. Este cambio eliminó la necesidad de usar, destilar y recuperar cuatro

disolventes (cloruro de metileno, tetrahidrofurano, tolueno y hexano) de la síntesis original. El uso innovador de Pfizer de diferencias de solubilidad para impulsar el equilibrio hacia la formación de imina en la primera reacción de los pasos combinados eliminó aproximadamente 310.000 libras por año del reactivo problemático tetracloruro de titanio. Este cambio de proceso elimina 220.000 libras de hidróxido de sodio al 50 por ciento, 330.000 libras de residuos de ácido clorhídrico al 35 por ciento y 970.000 libras de residuos de dióxido de titanio sólido por año.

Al eliminar los residuos, reducir los disolventes y maximizar el rendimiento de los productos intermedios clave, Pfizer ha demostrado una importante innovación química verde en la fabricación de un importante agente farmacéutico.

Caso ejemplo 10. Premio 1999 por un método de síntesis verde. Lilly Research Laboratories

Aplicación práctica de un biocatalizador en la fabricación farmacéutica

Lilly Research Laboratories desarrolló un proceso nuevo y de bajo desperdicio para la síntesis de fármacos. Un aspecto clave utiliza la levadura para reemplazar una reacción química. Aplicando su proceso, Lilly elimina aproximadamente 41 galones de disolvente y 3 libras de residuos de cromo por cada libra de un candidato a fármaco que fabrica. El proceso de Lilly también mejora la seguridad de los trabajadores y aumenta el rendimiento del producto de 16 a 55 por ciento.

La síntesis de un agente farmacéutico es frecuentemente acompañada por la generación de una gran cantidad de residuos. Esto no debería ser sorprendente, ya que normalmente son necesarios numerosos pasos, cada uno de los cuales puede requerir materias primas, reactivos, disolventes y agentes de separación. Lilly Research Laboratories ha rediseñado su síntesis de un fármaco anticonvulsivo candidato, LY300164. Este agente farmacéutico se está desarrollando para el tratamiento de la epilepsia y trastornos neurodegenerativos.

La síntesis utilizada para apoyar el desarrollo clínico del fármaco candidato demostró ser un proceso económicamente viable, aunque varios pasos resultaron ser problemáticos. Se generó una gran cantidad de residuos de cromo, se requirió una etapa de activación adicional y el proceso global requirió un gran volumen de disolvente. Se lograron mejoras ambientales significativas al implementar la nueva estrategia sintética. Aproximadamente 9.000 galones de disolvente y 660 libras de residuos de cromo se eliminaron por cada 220 libras de LY300164 producido. Sólo tres de los seis intermedios generados fueron aislados, limitando la exposición de los trabajadores y disminuyendo los costos de procesamiento. El esquema sintético demostró ser más eficiente también, con el rendimiento porcentual subiendo de 16 a 55 por ciento.

La nueva síntesis comienza con la reducción biocatalítica de una cetona a un alcohol ópticamente puro. La levadura *Zygosaccharomyces rouxii* demostró una buena actividad de reductasa, pero era sensible a altas concentraciones de producto. Para evitar este problema, se empleó un nuevo diseño de reacción en tres fases. La cetona de partida se cargó en una suspensión acuosa que contenía una resina polimérica, tampón y glucosa, con la mayor parte de la cetona adsorbida sobre la superficie de la

resina. La levadura reaccionó con la concentración en equilibrio de cetona que permanecía en la fase acuosa. El producto resultante fue adsorbido sobre la superficie de la resina, simplificando la recuperación del producto. Todos los componentes de la reacción orgánica se eliminaron de la corriente de residuos acuosos, permitiendo el uso de tratamientos de aguas residuales convencionales.

Un segundo paso clave en la síntesis fue la oxidación selectiva para eliminar el ciclo redox improductivo presente en la ruta original. La reacción se llevó a cabo utilizando dimetilsulfóxido, hidróxido de sodio y aire comprimido, eliminando el uso de óxido de cromo, un posible carcinógeno, e impidiendo la generación de residuos de cromo. El nuevo protocolo se desarrolló combinando innovaciones de la química, la microbiología y la ingeniería. Minimizar el número de cambios en el estado de oxidación mejoró la eficiencia del proceso reduciendo al mismo tiempo la cantidad de residuos generados. La síntesis alternativa presenta una nueva estrategia para producir 5H-2,3-benzodiazepinas. El enfoque es general y se ha aplicado a la producción de otros fármacos anticonvulsivos candidatos. La tecnología es de bajo costo y de fácil implementación; Debería tener amplias aplicaciones dentro del sector manufacturero.

Bibliografía

- (CSD), T. C. (20 de Junio de 2017). *The Cambridge Structural Database (CSD)*. Obtenido de <https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/csd/>
- Abid Mehmood Yousaf, O. M.-K.-G. (2016). Novel electrosprayed nanospherules for enhanced aqueous solubility and oral bioavailability of poorly water-soluble fenofibrate. *International Journal of Nanomedicine*.
- Alpizar, E. H. (2010). *Formas farmacéuticas sólidas*. Ciudad de México (CU): UNAM.
- Analia Simonazzi, J. M. (2015). Dispersiones sólidas: Una estrategia tecnológica para aumentar la velocidad de disolución de fármacos en formas farmacéuticas sólidas. *Pharmaceutical Technology (Edición Sudamericana)*.
- Anastas, P. T., & C. Warner, J. (1998). *Green Chemistry: Theory and Practice*. New York: Oxford University Press.
- Armando J. Aguiar, J. K. (1967). Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate. *Journal Pharmaceutical Sciences*.
- Arthus-Bertrand, Y. (Dirección). (2009). *HOME* [Película].
- Attwood, A. T. (2011). *Physicochemical Principles of Pharmacy*. Pharmaceutical Press.
- Cantú, H. (2006). *Desarrollo de una cultura de Calidad*. México.
- Cofepris. (2017). Obtenido de <http://www.cofepris.gob.mx/Marco%20Juridico/otrosordenamientos/caractmedicamreg.pdf>
- David T. Manallack, R. J. (2013). The Significance of Acid/Base Properties in Drug Discovery. *Chemical Society Reviews*, 485–496.
- Environmental Protection Agency, U. (5 de julio de 2017). *U.S. Environmental Protection Agency*. Obtenido de Presidential Green Chemistry Challenge Winners: <https://www.epa.gov/greenchemistry/presidential-green-chemistry-challenge-winners>
- FDA. (10 de Junio de 2017). *FDA*. Obtenido de The Biopharmaceutics Classification System (BCS) Guidance: <https://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/cm128219.htm>
- Food and Drug Administration, F. (25 de Julio de 2017). *Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals*. Obtenido de <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM516813.pdf>
- García A. Oscar, V. D. (2014). La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. *Estudios gerenciales*, 68-78.

- Grant, S. D. (2004). Crystal structures of drugs: advances in determination, prediction and engineering. *Nature Reviews Drug Discovery*, 42-57.
- Griffin, W. C. (1949). Classification of Surface-Active Agents by 'HLB'. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*, 311-326.
- Gudrun A. Fridgeirsdottir, R. H. (2016). Support Tools in Formulation Development for Poorly Soluble Drugs. *Journal of pharmaceutical sciences*.
- Herrera Ruiz, D. (2010). ¿Qué sabe Ud. acerca de...los co-cristales farmacéuticos? *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 55-56.
- Hywel D. Williams, N. L. (2013). Strategies to Address Low Drug Solubility. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 315-499.
- ICH. (5 de Julio de 2017). *INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE*. Obtenido de ICH:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf
- ICH-Q10, I. C. (5 de Junio de 2017). *ICH-Q10*. Obtenido de
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf
- ICH-Q6A, I. C. (5 de Junio de 2017). *ICH-Q6A*. Obtenido de
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf
- ICH-Q9, I. C. (5 de Junio de 2017). *ICH Q9*. Obtenido de
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf
- Issa Katime, J. R. (2003). MICELAS. *Revista Iberoamericana de Polímeros*.
- Jaime Salazar, R. H. (2014). Combinative Particle Size Reduction Technologies for the Production of Drug Nanocrystals. *Journal of Pharmaceutics*.
- Jain, S. (2013). Quality by Design (QbD): A comprehensive understanding of implementation and challenges in pharmaceuticals development. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*.
- Juran, J. (1992). *Juran on quality by design: The new steps for planning into goods and services*. New York: New York: Free Press.
- Ketan T. Savjani, A. K. (2012). Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Pharmaceutics*.
- Lambert, W. J. (2010). Considerations in Developing a Target Product Profile for Parenteral Pharmaceutical Products. *AAPS PharmSciTech*, 1476-1481.

- Lan Zhang, S. M. (2016). Application of quality by design in the current drug development. *Asian journal of pharmaceutical sciences*.
- Marlene Marcelina, S. B. (2014). Los cocristales farmacéuticos: conceptos generales. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 265-273.
- Michael Juhnke, E. J. (2013). Size Reduction as Integral Element for Development and Manufacturing of Engineered Drug Particles. *Chemical Engineering & Technology*.
- Navya Sree Kola Srinivas, R. V. (2016). A quality by design approach on polymeric nanocarrier delivery of gefitinib: formulation, in vitro, and in vivo characterization. *International Journal of Nanomedicine*, 15-26.
- NOM-059, C. (5 de Junio de 2017). *Diario Oficial de la Federación*. Obtenido de http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5424575&fecha=05/02/2016
- NOM-177-SSA1-2013. (2017). *Diario Oficial de la Federación*. Obtenido de http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013
- Omri Wolk, R. A. (2014). Provisional in-silico biopharmaceutics classification (BCS) to guide oral drug product development. *Drug Design, Development and Therapy*.
- Oscar Fabían García Aponte, B. M. (2014). La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. *Estudios Gerenciales*.
- Q8(R2), I. (s.f.). *ICH Q8*. Obtenido de https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf
- Raafat Fahmy, R. K. (2012). Quality by Design I: Application of Failure Mode Effect Analysis (FMEA) and Plackett–Burman Design of Experiments in the Identification of “Main Factors” in the Formulation and Process Design Space for Roller-Compacted Ciprofloxacin Hydrochloride Immediate. *AAPS PharmSciTech*.
- Rakesh P Patel, A. H. (2008). An overview of size reduction technologies in the field of pharmaceutical manufacturing. *Asian Journal of Pharmaceutics*.
- Raúl, M. T. (1997). *Manual de implementación de un proceso de mejoramiento de la calidad*. Panorama.
- Rong-Kun Chang, A. R. (2013). Generic Development of Topical Dermatologic Products, Part II: Quality by Design for Topical Semisolid Products. *The AAPS Journal*.
- Sánchez G., E., Jung C., H., Yépez M., L., & Hernández-Abad, V. (2007). *Relevancia del polimorfismo en el área farmacéutica*. Obtenido de Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas: <http://www.redalyc.org/pdf/579/57938208.pdf>
- Sanket M. Shah, A. S. (2014). Preclinical Formulations: Insight, Strategies, and Practical Considerations. *AAPS PharmSciTech*.

- Sanket M. Shah, e. a. (2014). Preclinical Formulations: Insight, Strategies, and Practical Considerations. *PharmSciTech*.
- Sekhon, B. S. (2012). Drug-drug co-crystals. *Journal of Pharmaceutical Sciences*.
- Takagi T, R. C. (2006). A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. *Mol. Pharm*, 631-643.
- Zapata, A. M. (2009). *Teorías contemporáneas de la organización y del Management*". Bogotá.