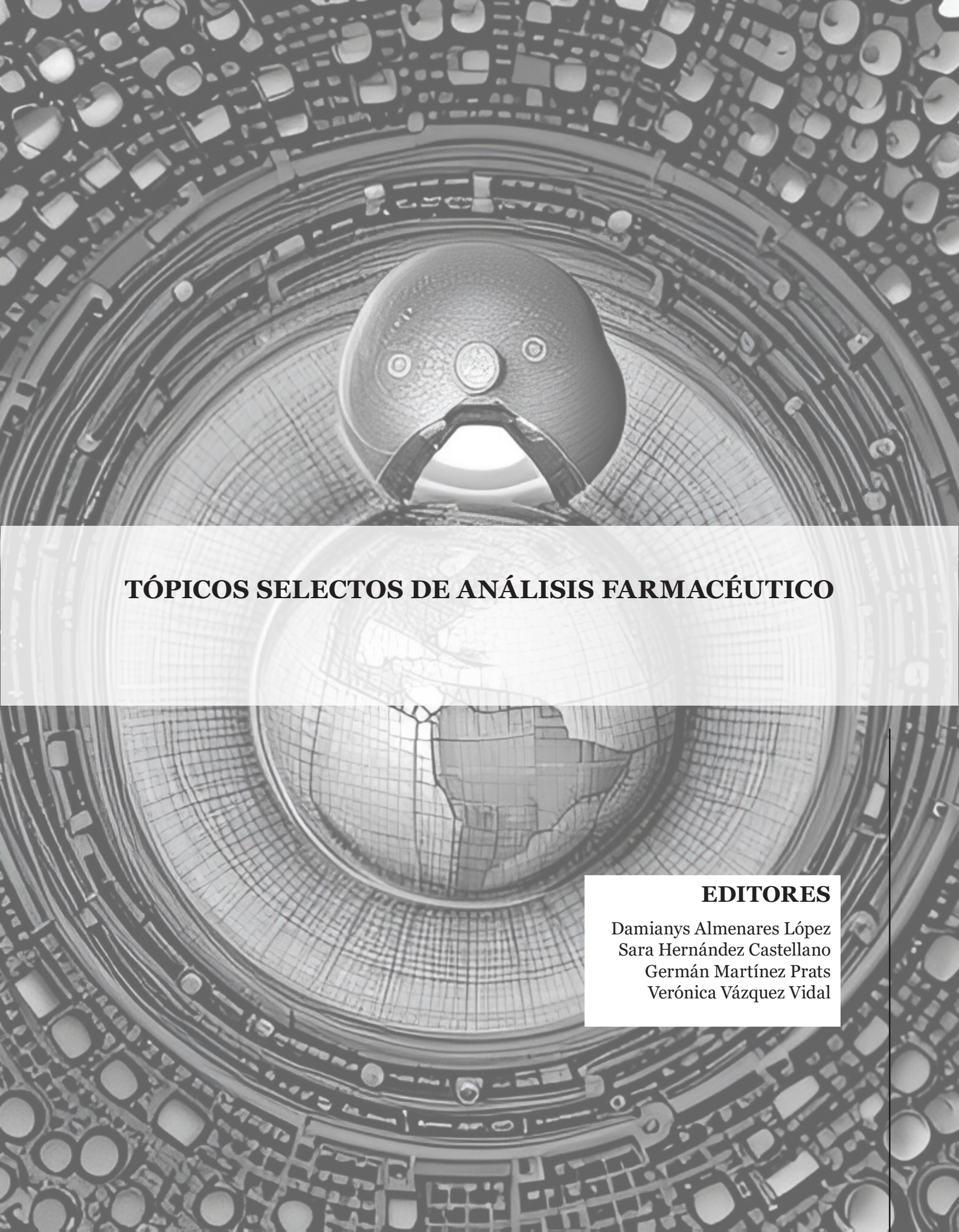




TÓPICOS SELECTOS DE ANÁLISIS FARMACÉUTICO

EDITORES

Damianys Almenares López
Sara Hernández Castellano
Germán Martínez Prats
Verónica Vázquez Vidal

TÓPICOS SELECTOS DE ANÁLISIS FARMACÉUTICO

EDITORES

Damianys Almenares López
Sara Hernández Castellano
Germán Martínez Prats
Verónica Vázquez Vidal

Fundación Tecnológica Autónoma del Pacífico

2023 ©

TÍTULO ORIGINAL

TÓPICOS SELECTOS DE ANÁLISIS FARMACÉUTICO

EDITORES

Damianys Almenares López
Sara Hernández Castellano
Germán Martínez Prats
Verónica Vázquez Vidal

COMITÉ EDITORIAL

Mijael Altamirano Santiago
Candelaria Guzmán Fernández
Tomás Francisco Morales Cárdenas
Cristel De Carmen Plata Domínguez
William Baldemar López Rodríguez
Beatriz Llamas Arechiga
Francisco Espinoza Morales
Elizabeth Garcia Moreno
Gilberto Murillo González

COLABORADORES

Representación literaria:

Fundación Tecnológica Autónoma del Pacífico

Coordinación editorial:

Rafael Ricardo Rentería

Empresa de diseño:

HANTIK GROUP

Diseño y diagramación:

Ludwing Andrey Ramos Medina

Reservados todos los derechos.

Los trabajos de la presente obra fueron evaluados por pares.

Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, distribuida o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, incluidas fotocopias, grabaciones u otros métodos electrónicos o mecánicos, sin el permiso previo por escrito del editorial, excepto en el caso de citas breves incorporadas en reseñas críticas y ciertos otros usos no comerciales permitidos por la ley de derechos de autor.

Los trabajos del presente libro fueron evaluados bajo la modalidad de doble par ciego.

+57 320 459 67 86

gestioneditorial.1@gmail.com

ISBN: 978-628-95642-0-4

1ª edición

2023-11-28

Cali, Colombia

Copyright 2023 ©

CONTENIDO

CAPÍTULO 1	
CONTROL DE CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.....	9
CAPÍTULO 2	
MÉTODOS GENERALES DEL ANÁLISIS FARMACÉUTICO.....	35
CAPÍTULO 3	
ANÁLISIS FARMACÉUTICO, FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS Y SEMISÓLIDAS.....	47
CAPÍTULO 4	
ANÁLISIS FARMACÉUTICO, FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS Y SEMISÓLIDAS.....	71
CAPÍTULO 5	
ANÁLISIS FARMACÉUTICO DE LÍQUIDOS	75
CAPÍTULO 6	
AEROSOL EN EL ÁMBITO FARMACÉUTICO Y SU CONTROL CALIDAD	95
CAPÍTULO 7	
PARÁMETROS RELEVANTES POR CONSIDERAR, EN LA ESTABILIDAD DE FARMACOS.....	101
CAPÍTULO 8	
TRAZABILIDAD DE MEDICAMENTOS COMO ESTRATEGIA DE CONTROL (20)	117
CAPÍTULO 9	
RADIOFÁRMACOS.....	127
CAPÍTULO 10	
ANÁLISIS DE LOS MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO DE MEDICAMENTOS	145
CAPÍTULO 11	
POLÍTICAS PÚBLICAS EN MATERIA DE SALUD MENTAL EN MÉXICO	169

CAPÍTULO 1

CONTROL DE CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

*DAMIANYS ALMENARES LÓPEZ; DRA FARMACIA. UNIVERSIDAD POPULAR
DE LA CHONTALPA. [HTTPS//ORCID.ORG/0000-0003-0247-4624](https://orcid.org/0000-0003-0247-4624)
MARÍA TERESA CADENAS GONZÁLEZ. [HTTPS//ORCID.ORG/0000-0001-5889-6143](https://orcid.org/0000-0001-5889-6143)
ROSA DEL CARMEN SANCHEZ TRINIDAD, [HTTPS//ORCID.ORG/0000-0002-6614-0685](https://orcid.org/0000-0002-6614-0685)
SAMUEL CÓRDOVA SÁNCHEZ [HTTPS//ORCID.ORG/0000-0002-02705-5456](https://orcid.org/0000-0002-02705-5456)*

damianys.almenares@upch.mx

RESUMEN

La calidad de un medicamento durante su manufactura es el resultado del seguimiento a varios factores como son; la selección de materias primas, capacitación del personal, monitoreo y control de parámetros críticos, condiciones ambientales, análisis de producto terminado, control de impurezas, etc. En la industria farmacéutica su objetivo es la producción de medicamentos seguros y efectivos para su uso. Es responsabilidad de todos y abarca la totalidad de aspectos de la fabricación de productos farmacéuticos, incluyendo, la garantía de proveedores, capacitación del personal, auditorías internas, gestión de cambios, la liberación para el suministro y el muestreo de control de calidad. Los fabricantes de productos farmacéuticos deben integrar las funciones clave de control de calidad (que verifica los defectos después de que hayan ocurrido) y las regulaciones o GMP bajo el lema de garantía de calidad. Para ello resulta de vital importancia contar con el diseño e implementación de un método de muestreo del producto eficaz y conforme a GMP. Sin embargo, para que los medicamentos tengan un nivel de calidad garantizado, y el método de muestreo del producto sea eficaz, es necesario que el mismo tenga un soporte científico, esté documentado, y demuestre, que la muestra es representativa, homogénea y que no da lugar a conclusiones erróneas. En este sentido, resulta muy importante la detección de las impurezas que redundan en problemas de seguridad de los medicamentos y el empleo de la estadística para decidir si se acepta o rechaza un lote determinado de producto.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son empleados para el diagnóstico, la prevención, y el tratamiento de las enfermedades y son fundamentales para la salud y el bienestar humanos, por lo que, las medidas de control de calidad deficientes pueden disminuir la seguridad de los mismos y provocar efectos nocivos. En consecuencia, el control de calidad es fundamental para garantizar el cumplimiento de todas las normativas, tanto en el país de fabricación como en los países donde se comercializarán dichos productos y para preservar la reputación de la empresa.

Se entiende por calidad, el cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar el uso de un bien o insumo. En este sentido, la calidad de un medicamento, está determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y sus propiedades químicas, físicas y biológicas, además del manejo y control que influyen en su proceso para producir el efecto para el cual se destina. La Organización Mundial de la Salud (OMS), define control de calidad (CC) como la suma de todos los procedimientos realizados para garantizar la identidad y pureza de un producto farmacéutico en particular. Es el área de buenas prácticas de fabricación (BPM) que se ocupa de los procesos que involucran muestreo, especificaciones y pruebas, y la organización, documentación y procedimientos de liberación. Lo que ayuda a garantizar que se realicen las pruebas necesarias y adecuadas y que los materiales no se liberen para su uso, ni los productos se liberen para la venta o el suministro, hasta que se haya confirmado que cumple con los estándares internacionales de calidad (Figura 1).

El avance y perfeccionamiento de la calidad de los medicamentos se ha logrado por un conjunto de estrategias, tales como el estudio de estabilidad, la definición de límites permisibles para impurezas y un enfoque integral de la calidad farmacéutica basado en la gestión de riesgos y en las buenas prácticas de fabricación. Además, un aspecto significativo para conseguir la calidad es el personal, el cual estará adecuadamente capacitado, desde conceptos básicos, hasta los protocolos más complejos. Debido a que, las normas de control de calidad se han tornado más estrictas en los últimos años, se requiere que las empresas implementen softwares para centralizar, agilizar y optimizar sus procesos y se han desarrollado métodos analíticos más eficientes para su evaluación.



Figura 1. Calidad en los medicamentos

Pasos del control de calidad en la industria farmacéutica

Los tres pasos principales que intervienen en el control de calidad en la industria farmacéutica son: prueba de materias primas, pruebas en proceso y pruebas del producto final. Además de los productos intermedios que se llevan en cada etapa. Aunque, es importante señalar que el CC no se limita a las operaciones

de laboratorio, sino que debe participar en todas las decisiones relativas a la calidad del producto; desde la compra y almacenamiento de materias primas, pasando por las pruebas de control de calidad en proceso, hasta el etiquetado y envasado del producto final.

Prueba de materias primas: Examinar las materias primas que se utilizarán para fabricar el medicamento es el primer paso en el control de calidad para garantizar que los materiales cumplan con los estándares de calidad necesarios y para verificar que no se hayan contaminado.

Pruebas en proceso: Se llevan a cabo en varias etapas de producción para garantizar que el medicamento cumpla con todas las especificaciones de calidad.

Prueba del producto final: Para confirmar que cumple con todos los estándares requeridos. Solo se ponen a la venta los productos que pasan esta etapa final de prueba.

Análisis de material de empaque: El material de envase en la industria farmacéutica está muy relacionado con los sistemas de producción y las características del producto. Históricamente, se han generado diferentes tipos de envases, según las necesidades en función de las condiciones de transporte y almacenamiento en las localidades de distribución.

Existen diferentes aspectos a cumplir para lograr la calidad en la industria farmacéutica. El primero lo constituye la higiene en el transporte de materias primas, envases y accesorios de vidrio. Seguido del pesado y la medición, que evita problemas de contaminación o almacenaje y se garantiza el abastecimiento de las materias primas necesarias para la producción de medicamentos. La tercera etapa implica la realización de pruebas físicoquímicas y microbiológicas a las materias primas (MP) para la certificación de su calidad y el control de su eficacia. Además, es muy importante el almacenamiento de la MP bajo protocolos estrictos de temperatura y luz, así como la selección y medición óptima de los componentes necesarios para la elaboración de los lotes de medicamentos. Aunado a la calificación de los instrumentos, los estándares de referencia y las especificaciones publicadas y aprobadas para cada materia prima y producto terminado. Para el análisis de los resultados, se debe consultar la especificación de la agencia reguladora para decidir el estado de la muestra.

Control de calidad (CC) y garantía de calidad (GC) son dos términos que a menudo se usan indistintamente en entornos farmacéuticos, debido a que ambos se refieren a diferentes aspectos de la gestión de la calidad y al cumplimiento de las expectativas y demandas de los clientes. Ambos garantizan que el medicamento se haya fabricado correctamente y sea eficaz y seguro. Sin embargo, su principal diferencia reside en el propósito y los objetivos y en la forma en que se lleva a cabo. Así, la garantía de calidad se centra en el proceso, mientras que el control de calidad gira en torno al producto (equipo contra individuo).

Por un lado, el CC es el proceso de inspección y aprobación de productos para garantizar que cumplan con los estándares reglamentarios y del cliente. Su objetivo es verificar y probar el medicamento en varias etapas de producción, para garantizar que cada producto sea de la más alta calidad. Además, permite identificar cualquier defecto en los productos y solucionar estos problemas con técnicas y medidas correctivas. Es responsabilidad de especialistas del área, quienes realizan pruebas de productos y validación de procesos para

solucionar errores y asegurarse de que cumplan con los estándares legales. Además, involucra a todo el equipo con miembros responsables de las actividades, como la documentación, planificación, auditoría de proyectos y otras formas de evaluación de la calidad. También, se encuentra el sistema de gestión de calidad (SGC), que normalmente es supervisado por el equipo de liderazgo. El SGC de la empresa se encarga del cumplimiento de las normas de BPM: insumos, instalaciones y maquinaria, procedimientos operativos, registros, recursos humanos y compromiso gerencial; a su vez se complementa con normas de seguridad, normas ambientales y normas de control de laboratorio (ICH Q10, 2008).

Por otro lado, la garantía de calidad es el proceso de asegurarse de que se han cumplido los requisitos de calidad. Tiene como objetivo prevenir errores y defectos, así como gestionar la calidad mediante la definición de procesos, el establecimiento de estándares y el desarrollo de directrices para una mejor gestión de la calidad.

Dentro de las funciones del CC se encuentran: aprobar, autorizar o rechazar, asegurar, e investigar (Figura 2).

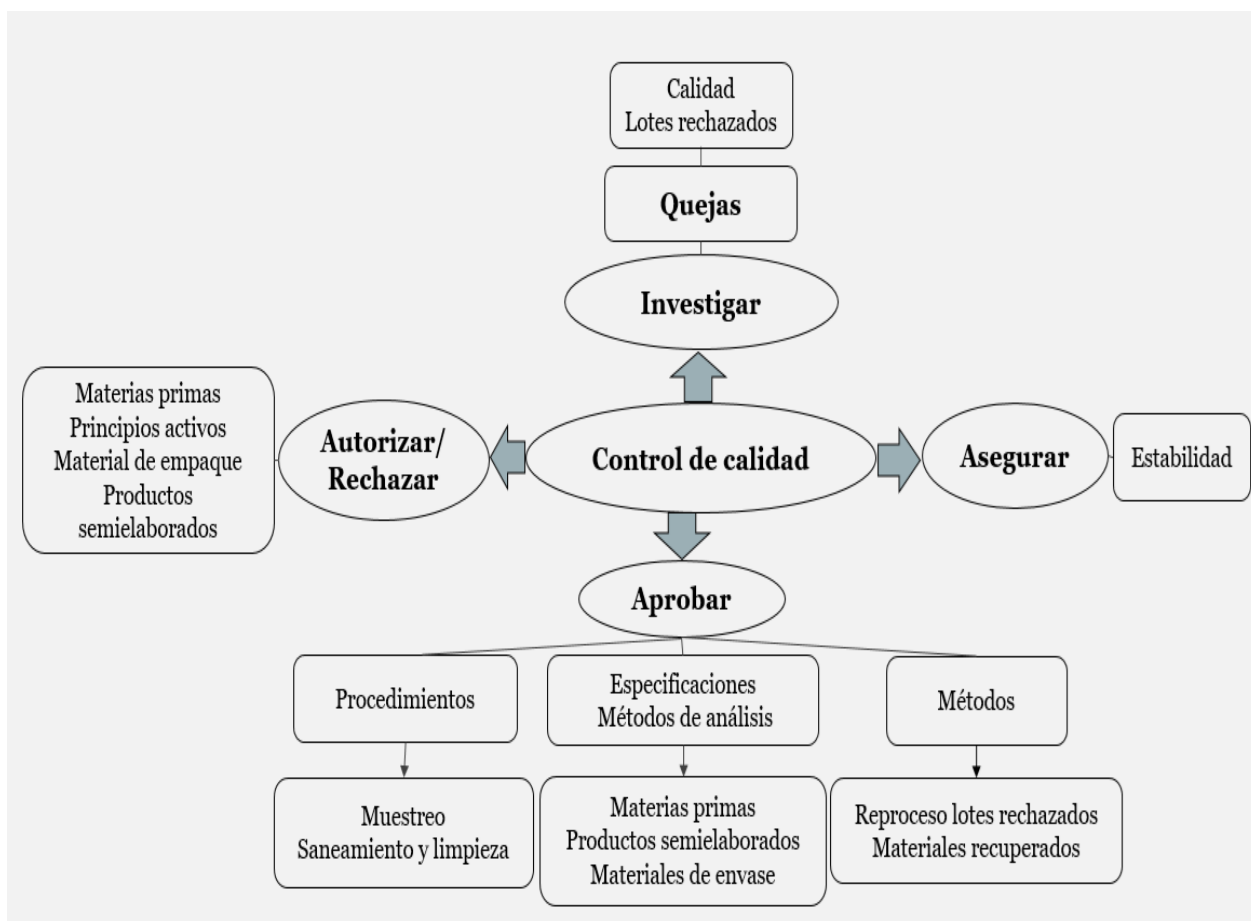


Figura 2. Funciones del control de calidad en la industria farmacéutica.

El sistema de Garantía de Calidad adecuado para la fabricación de medicamentos debe asegurar que:

- A) Los productos estén diseñados y elaborados de manera que cumplan con los requisitos de las BPM*
- B) Las operaciones de producción y control estén claramente especificadas y que se adapten a las BPM.*
- C) Se mantengan procesos claramente definidos, validados y sistemáticamente revisados.*
- D) Se efectúen los controles necesarios de las materias primas, productos semielaborados, productos a granel, calibraciones y controles durante el proceso, mediante procedimientos que permitan realizar acciones preventivas y/o correctivas.*
- E) El producto terminado sea procesado y controlado correctamente de acuerdo con los procedimientos definidos.*
- F) Procedimientos establecidos para el almacenaje y distribución del producto, teniendo en cuenta las normas de conservación de los productos respecto a temperatura y humedad.*
- G) Los productos farmacéuticos no sean vendidos ni suministrados antes de la aprobación y liberación de cada lote de fabricación.*
- H) Se evidencie documentación escrita y trazable de todas las operaciones realizadas que permita reconstruir el proceso completamente.*

Las BPM constituyen un marco de referencia para la manufactura y el CC de un medicamento, cuyo cumplimiento es imprescindible para el establecimiento de un programa de producción sin fallas y, a para disminuir los riesgos innatos a toda producción farmacéutica (ICH Q10,2008). Esta normativa enfoca cinco elementos básicos; mano de obra, materia prima, maquinaria, métodos y el medio ambiente, los cuales pueden constituir las fuentes de error que afectan a la calidad del medicamento. El cumplimiento de las BPM incluye; diseño y elaboración de producto, CC, Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA), Buenas Prácticas de Transporte (BPT) y Buenas Prácticas de Comercialización (BPC) (Eguiguren, 2012).

Mano de obra: Falta de conocimiento, capacitación inadecuada, negligencia y apatía, condiciones de área de trabajo inapropiados, enfermedad, etc.

Materia Prima: Mala calidad enviada por proveedores diferentes, variación de la calidad entre lotes del mismo proveedor, materiales con especificaciones incompletas o confusas, variación de la Calidad en un mismo lote de un proveedor.

Maquinaria: Limpieza deficiente, falta de mantenimiento, mal uso de equipos, diferencia de ajuste y validación de los equipos.

Métodos: Procedimientos operativos no estandarizados, procedimientos no comprobados, procedimientos inadecuados.

Medio Ambiente: Organización de la empresa y personal, instalaciones de los servicios y sistemas de apoyo crítico, las maquinarias y los equipos, el control de calidad de los componentes, envases y cierres de los productos, los controles efectuados durante la producción como los procesos, empaque y etiquetado, igualmente incluye los controles de laboratorios, consideraciones sobre almacenamientos y distribución.

Una de las funciones más importantes en la producción y el control farmacéutico las cumple el laboratorio de CC farmacéutica. Para garantizar la calidad en dicha industria se realizan distintos controles o ensayos rutinarios como son:

- **Aspecto:** descripción cualitativa de los productos y comprobar características como; apariencia, el color, la forma o el tamaño.
- **Contenido:** para determinar y establecer el grado de pureza del medicamento producido para distinguir el contenido de los productos.
- **Sustancias relacionadas:** Consiste en la detección de posibles impurezas que pueda contener una muestra de un producto.
- **Propiedades físico-químicas:** Se analizan las propiedades físico químicas del producto como pueden ser pH, acidez, tamaño de partícula o la dureza entre otros.
- **Ensayos de disolución:** Se realizan para medir cómo se comporta el producto en el cuerpo humano y cómo se liberan los compuestos del componente farmacéutico que se ha fabricado.
- **Ensayos biológicos:** Utilizan organismos microbiológicos para evaluar las diferentes propiedades del medicamento y determinar si cumple con los estándares de calidad.

Además, también parece apropiado incorporar en los medicamentos pruebas visuales y documentación fotográfica para brindar una garantía adicional que respalde la calidad de los mismos.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) anuncia la disponibilidad de una guía titulada “Sistema de Calidad Farmacéutica Q10”, la cual fue preparada bajo la asistencia de la Conferencia Internacional sobre la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH). Ésta describe un modelo para un SGC eficaz para la industria farmacéutica, denominado Sistema de Calidad Farmacéutica con un enfoque integral que se basa en los conceptos de la Organización Internacional de Normalización (ISO) e incluye las normas de BPM aplicables y complementa las guías ICH: “Q8 Pharmaceutical Development” y “Q9 Gestión de Riesgos de Calidad”.

Beneficios del control de calidad en la industria farmacéutica

La aplicación del CC en la industria farmacéutica asegura una producción de los medicamentos y componentes segura y óptima, reducción de costes, imagen del producto y de marca y la certificación de calidad, lo cual otorgará mayor confianza y reconocimiento a los productos que la empresa produzca.

Fuentes de errores

La Guía FDA refiere el término resultado de laboratorio “fuera de especificación” (OOS) como, “todos los resultados de los ensayos que no cumplen los criterios de aceptación establecidos en las especificaciones de medicamentos. El término también se aplica a todas las pruebas de laboratorio en

proceso que están fuera de las especificaciones establecidas”. Los resultados de OOS se dividen en tres categorías: error de laboratorio, error no relacionado con el proceso o del operador y error relacionado con el proceso o proceso de fabricación. Otras fuentes de errores las constituyen las impurezas, el material de construcción de las salas limpias y los diversos equipos utilizados para manipular y preparar los productos finales.

Todos los laboratorios de control de calidad tienen procedimientos escritos para manejar e investigar únicamente los resultados que parecen estar fuera de servicio. El analista debe asegurarse de que tan pronto como ocurra un evento OOS, se notifique a la supervisión, se retenga la muestra y se inicie investigación documentada.

Un resultado de laboratorio OOS se puede superar (invalidar) cuando se ha documentado un error de laboratorio. Sin embargo, los errores relacionados con el proceso y no relacionados con el proceso que resultan de errores cometidos por los operadores, mal funcionamiento del equipo (que no sea el equipo de laboratorio) o un proceso de fabricación que es fundamentalmente deficiente, como un tiempo de mezcla inadecuado, representan fallas del producto. Otras fuentes de errores las constituyen las impurezas, el material de construcción de las salas limpias y los diversos equipos utilizados para manipular y preparar los productos finales. Todos los laboratorios de control de calidad tienen procedimientos escritos para manejar e investigar únicamente los resultados que parecen estar fuera de servicio. El analista debe asegurarse de que tan pronto como ocurra un evento OOS, se notifique a la supervisión, se retenga la muestra y se inicie una investigación documentada.

Control estadístico de la calidad

Los métodos estadísticos son esenciales para las operaciones de cualquier instalación de fabricación farmacéutica, ya que garantizan el cumplimiento de los estándares de calidad. El aseguramiento de la calidad farmacéutica se basa en estadísticas para el seguimiento de datos para evaluar la seguridad y eficacia de los medicamentos.

Control estadístico de la calidad (CEC) es el término empleado para describir el conjunto de herramientas estadísticas empleados por los profesionales de calidad. Puede ser dividido en tres categorías: estadística descriptiva, estadística de control de procesos y muestreo de aceptación. Las herramientas en cada una de esas categorías proveen diferentes tipos de información para su uso en el análisis de la calidad (Figura 3).

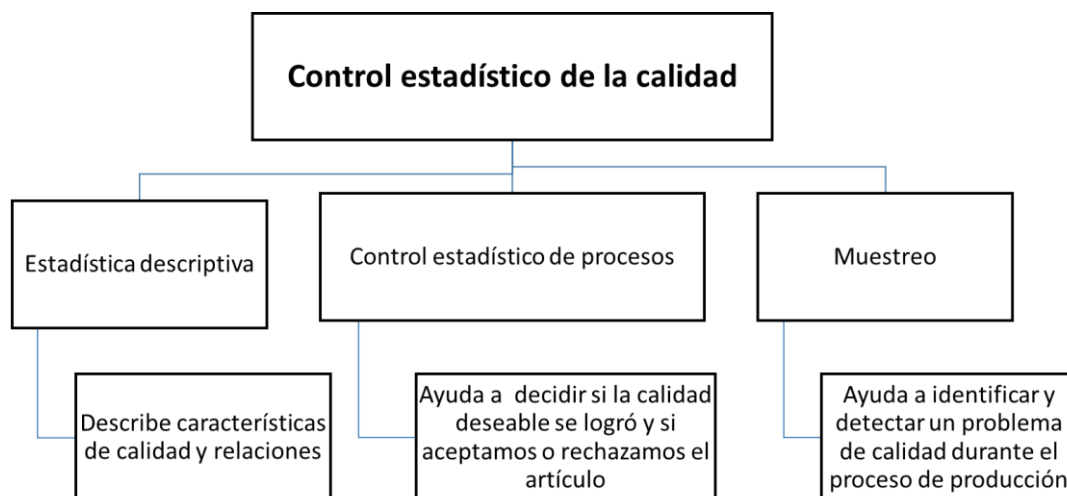


Figura 3. Control estadístico de la calidad

La estadística descriptiva se emplea para describir las características de calidad y relaciones. Se encuentran incluidas estadísticas como la media, desviación estándar, el rango y la medición de la distribución de los datos. Mientras que, el control estadístico de procesos (CEP), se define como el uso de técnicas estadísticas para controlar un proceso o método de producción e involucra la inspección de una muestra aleatoria de salida de un proceso y decidir si el mismo está produciendo productos con características que se encuentran dentro de un rango predeterminado. Responde a la pregunta si el proceso está funcionando adecuadamente o no. Es un contraste continuado de hipótesis para comprobar si el proceso está bajo control, descubrir problemas en los sistemas internos y encontrar soluciones para problemas de producción, por lo que debemos recoger muestras con cierta periodicidad para llevar a cabo el análisis. El CEP se apoya en los gráficos de control, los cuales cuentan con dos dimensiones, donde el eje vertical representa el valor de la variable de interés. Sobre ese eje, se presentan tres líneas: La línea central (CL), una medida de centralización de los datos que coincide con el valor medio de la característica de calidad estudiada, y dos líneas que representan el límite superior de control (LCS) y el límite inferior de control (LCI), que generalmente se sitúan a ± 3 desviaciones estándar de la línea central.

Por su parte, el muestreo de aceptación es el proceso de inspección aleatoria de una muestra de artículos y decidir si se acepta el lote entero basándose en los resultados. Determina si la muestra debe ser aceptada o rechazada.

Las tres categorías de control de calidad son útiles para medir y evaluar la calidad de los productos o servicios. Sin embargo, las herramientas del CEP son empleadas con más frecuencia porque identifica los problemas de calidad durante el proceso de producción. En este sentido han sido empleadas las Siete herramientas de Ishikawa; que se encuentran dentro de los métodos de mejora de la calidad; son un conjunto de técnicas de control estadístico utilizadas durante el proceso de fabricación del producto o de prestación del servicio para mejorar la calidad y la productividad y se mencionan a continuación:

- Plantillas para recogida de datos (plantillas que recogen datos de una característica de calidad)
- Histogramas (representación gráfica de las variables)
- Diagramas causa-efecto (busca el factor principal de los problemas)
- Diagramas de Pareto (representación gráfica de variables cualitativas)
- Diagramas de dispersión (estudia la relación entre 2 variables)
- Gráficos de flujo (esquema que describe el proceso en sus múltiples partes con el fin de identificar el problema)
- Gráficos de control (representación de una característica de la calidad con límites de control). Se utiliza para monitorizar las causas comunes de variabilidad y detectar la ocurrencia de causas especiales a lo largo del tiempo. Nos indica si el proceso está o no en "Estado de control".

Los Gráficos de Control de Shewart varían según el tipo de dato que representan:

- Gráfico c: número total de defectos durante sucesivos intervalos de tiempo o espacio de longitud fija.
- Gráfico u: número de defectos por unidad de medida
- Gráfico np: cantidad de unidades defectuosas en la muestra
- Gráfico p: proporción de unidades defectuosas en la muestra
- Gráficos $\bar{X}$, R y S : características de calidad de tipo continuo, media y variabilidad (rango y desviación típica) del proceso.

Al monitorizar un proceso con un gráfico de control puede ocurrir:

- Alarma verdadera: ocurre una causa especial y se detecta.
- Ocurre una causa especial pero no se detecta.
- Falsa alarma: no ocurre ninguna causa especial pero el gráfico de control produce una alarma.
- No ocurre ninguna causa especial y el gráfico de control no produce ninguna alarma

La determinación de LIC y LSC debe hacerse de forma que las causas especiales se detecten con la mayor probabilidad y lo más rápidamente posible, minimizando al mismo tiempo las falsas alarmas. Cuando aparece un punto fuera de los límites de control se declara la ocurrencia una alarma, cuyo origen hay que investigar para eliminar el problema del proceso. Puede ocurrir que todos los puntos estén entre LIC y LSC, pero el proceso no esté bajo control y pueda declararse una alarma:

- Racha: 8 puntos o más consecutivos a un mismo lado de la línea central
- Tendencia: 8 puntos o más en orden creciente o decreciente
- Periodicidad: aparecen ciclos, es decir, se repite el mismo patrón de puntos en periodos de longitud fija.
- Inestabilidad: fluctuaciones cerca de LIC y LSC
- Superestabilidad: 16 puntos o más entre $-\sigma$ y $+\sigma$

Fuentes de variación

La variabilidad es una magnitud que representa el grado de variación que hay en un conjunto de valores o puntuaciones (el rango entre el mínimo y el máximo valor observado) y un indicador de la capacidad que tiene un proceso para cumplir con la calidad requerida. Existen dos causas de variabilidad: Comunes y asignables.

Causas de variación comunes o naturales: Son aquellas características intrínsecas y debidas al azar que afectan a todo el proceso de producción. Suelen ser numerosas, sin embargo, su influencia en la variabilidad total no es tanto y, por ello, se observan cuando el proceso está bajo control. Son el resultado de cambios inherentes al proceso (como las variaciones en la temperatura y humedad). Por lo que, requieren de análisis de la capacidad para reducir su influencia al mínimo posible.

Causas de variación asignables o especiales: Son aquellas que hacen que el proceso deje de estar bajo control, ya que aunque son pocas sus efectos son importantes. La probabilidad de que un dato esté fuera de los límites naturales es muy baja. Por ello, si tomamos una muestra de datos del proceso y alguno de ellos se sale de los límites, es muy posible que algo fuera de lo normal haya pasado con ese elemento en cuestión. A esto se le denominan causas especiales, las cuales aparecen esporádicamente afectando a una fase del proceso (por ejemplo, un error humano o un ajuste incorrecto de una máquina).

El objetivo del CEP es mantener el proceso bajo control y detectar rápidamente la ocurrencia debida a causas especiales, así como el origen de las mismas. Una tarea importante del control de calidad es encontrar el rango de variaciones aleatorias naturales en un proceso. Por lo que, han surgido numerosas técnicas y estrategias para la mejora de la calidad, como por ejemplo Seis Sigma (Six Sigma en inglés), el cual, es una estrategia de mejora de procesos, centrada en la reducción de la variabilidad de los mismos, reforzando y optimizando cada parte de proceso para reducir o eliminar los defectos o fallos en la entrega de un producto o servicio al cliente. La meta de Seis sigma es llegar a un máximo de 3,4 defectos por millón de eventos u oportunidades (DPMO). Se entiende por defecto a cualquier evento en el que un producto o servicio no logra cumplir los requisitos del cliente.

Impurezas

La identificación y cuantificación de impurezas tanto en los principios activos como en los medicamentos es un aspecto muy importante para asegurar la calidad y la seguridad del producto durante el desarrollo farmacéutico. El concepto de impurezas ha sido abordado en varias farmacopeas. La presencia de impurezas tanto en los API como en el producto terminado es relativamente habitual, por lo que existen múltiples definiciones de las cuales las más aceptadas son:

- *Cualquier sustancia NO deseada que, incluso en mínimas cantidades, puede afectar a la eficacia y a la seguridad de la sustancia activa o producto farmacéutico.*

- *Cualquier componente presente en un principio activo o producto terminado que no sea ni la sustancia activa ni un excipiente.*

De forma general, las impurezas pueden ser moléculas orgánicas, disolventes residuales o compuestos inorgánicos, que no tienen un efecto terapéutico y pueden ser potencialmente tóxicas. Aunque su presencia en el medicamento no siempre supone una pérdida de calidad que conlleve una retirada de lote, su presencia debe ser limitada en el producto final, además de tener niveles controlados dentro de los límites aceptables para la salud. Normalmente las impurezas se encuentran en las materias primas empleadas en la fabricación de la sustancia activa, en procesos de fabricación (a través de reactivos, disolventes, sustancias intermedias, sistemas de reacción y equipos de producción) o de la propia contaminación ambiental durante el proceso de fabricación. Otra fuente de impurezas es debido a la inestabilidad del producto, que puede ser por; la inestabilidad química y cambios en las propiedades físicas, por reacciones con el material de acondicionamiento primario o por cambios de temperatura.

La presencia de estos productos químicos no deseados incluso en pequeñas cantidades, pueden influir en la eficacia y seguridad de los productos farmacéuticos. Por lo que es necesario realizar el perfil de impurezas (es decir, la identidad, y la cantidad de impurezas en los productos farmacéuticos). El perfil de impurezas consiste en la descripción de las impurezas identificadas y no identificadas presentes en un fármaco.

La impureza identificada es la aquella para la cual se ha alcanzado su caracterización estructural, y la impureza no identificada es aquella para la cual no se ha alcanzado su caracterización estructural y que está definida únicamente por sus propiedades analíticas cualitativas (por ejemplo: tiempo de retención cromatográfico).

Las mediciones de pureza o impureza en productos farmacéuticos representan un desafío a la hora de establecer la norma de la farmacopea. Es necesario señalar que, los mismos métodos analíticos que se emplean como indicadores de estabilidad, también son indicadores de pureza. Además, los métodos actuales de separación cumplen la doble función de separar y medir componentes simultáneamente o sea que, permiten hacer mediciones de los analitos purificados. Sin embargo, la los métodos clásicos como volumetría, colorimetría, espectrofotometría o cambios en constantes físicas mantienen su vigencia. En este sentido, lo ideal es obtener un perfil de pureza a partir de la aplicación de varios métodos analíticos.

Las implicaciones en la salud de las impurezas de los fármacos pueden ser significativas, debido al potencial de efectos teratogénicos, mutagénicos o carcinogénicos. Por lo que, controlar y monitorear las impurezas en los principios activos y en el producto farmacéutico terminado es, un asunto muy importante en el desarrollo y la manufactura de fármacos. Varias farmacopeas están incorporando límites a los niveles permitidos de impurezas presentes en los principios activos o en las formulaciones. Debido a que, en los últimos años, la evaluación del riesgo de impurezas presentes en las materias primas farmacéuticas ha logrado mayor relevancia, el Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de Productos Farmacéuticos para uso Humano (ICH) emitió la Guía para las impurezas elementales (Q3D). Esta guía es aplicada a los nuevos medicamentos enviados para su aprobación y establece las cantidades residuales de 24 elementos, en la formulación farmacéutica y deben ser controlados dentro de los límites permisibles.

Dentro de las técnicas para la detección de impurezas relacionadas con el proceso y productos de degradación para sustancias farmacéuticas se encuentran, la espectrometría de masas, Resonancia Magnética nuclear (RMN), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), espectrometría de masas por resonancia de ciclotrón iónica por transformada de Fourier (FTICR-MS) y espectrometría de masas en tándem. En general, la identificación de impurezas por debajo del nivel del 0,1 % no se

considera necesario a menos que se espere que las posibles impurezas sean inusualmente potentes o tóxicas (ICH, 2016). En algunas sustancias activas hay impurezas potencialmente nocivas que tienen márgenes mucho más estrictos (impurezas genotóxicas). En todos los casos, las impurezas deben ser calificadas. Según la ICH, el umbral de calificación de la dosis máxima diaria se considera de la siguiente manera:

$\leq 2\text{g/día}$ o 0.1% o 1 mg ingesta diaria (el que sea más bajo) $\geq 2\text{g/día}$ o 0.05%

Fuentes de impurezas en los medicamentos

Existen varias fuentes de impurezas, pero en general se asume que, por su naturaleza, las impurezas pueden ser (ICHQ3A, USP13): Impurezas orgánicas, impurezas inorgánicas, disolventes residuales. Otras bibliografías incluyen en su clasificación a las impurezas tóxicas y las impurezas ordinarias. En ocasiones, las impurezas provienen del proceso de síntesis y el riesgo de crear más impurezas aumenta de forma proporcional con el número de etapas durante la síntesis. Además, también pueden generarse a partir de materiales de inicio, intermediarios remanentes y sobre reacciones, entre otros. Una vez que se ha descrito el proceso de manufactura de sustancias activas, el siguiente paso es clasificar a las impurezas, por ejemplo, en función de su origen, peso molecular, distribución espacial, etc. (Figura 4).

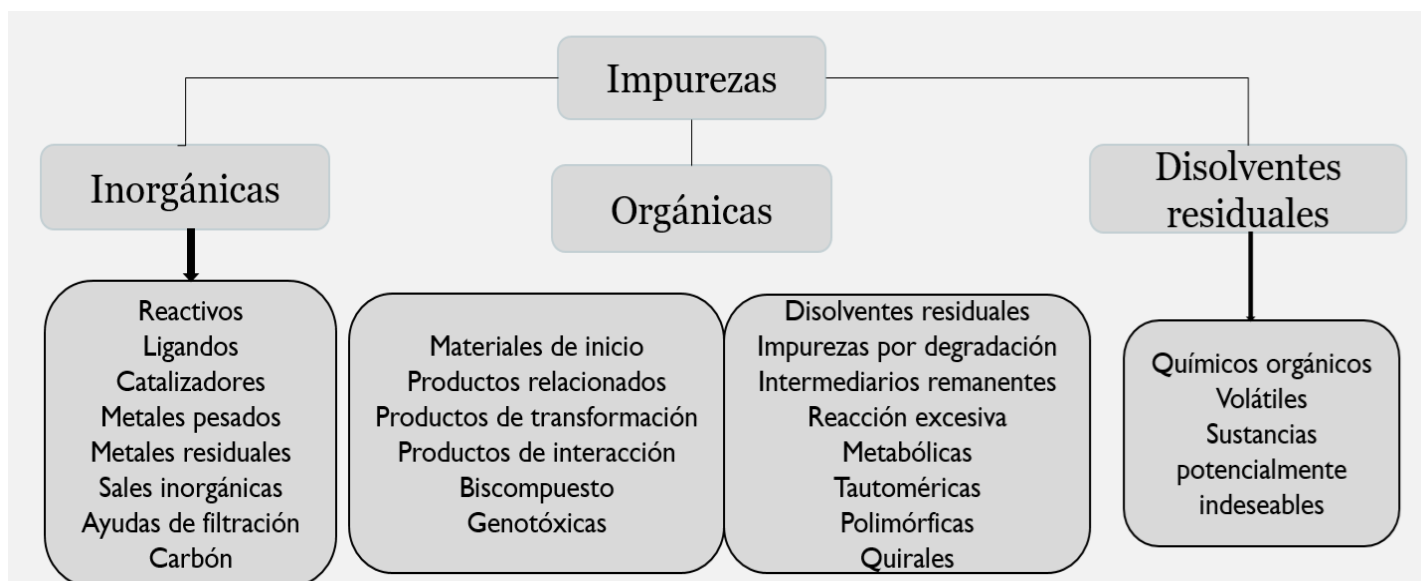


Figura 4. Clasificación de las impurezas de medicamentos

Las impurezas inorgánicas pueden derivar de excipientes y procesos de fabricación. Se obtienen en sustancias y productos farmacéuticos durante la fabricación. Los tipos más comunes son: reactivos, ligandos y catalizadores; metales pesados u otros metales residuales, sales inorgánicas, ayudas de filtración, carbón y otros materiales.

Los disolventes residuales son químicos orgánicos volátiles y sustancias potencialmente indeseables. Están presentes en cantidades mínimas y deben eliminarse; debido a que, su presencia puede afectar las propiedades de las sustancias farmacéuticas, como la cristalización, la disolución y el color, etc.

Los disolventes residuales según los criterios de la ICH se clasifican en clase 1, 2 y 3:

Clase 1: Se deben evitar los solventes y no se deben emplear en la fabricación de sustancias farmacéuticas debido a su toxicidad inaceptable, y se debe restringir el uso. Ej. el benceno tiene un límite de 2 ppm.

Clase 2: Deben limitarse en los productos farmacéuticos debido a su toxicidad inherente.

Clase 3: Tienen un potencial de toxicidad bajo y se consideran menos tóxicos y de menor riesgo para la salud humana. Los solventes residuales de 50 mg diarios o menos (correspondientes a 5000 ppm o 0.5% bajo la opción I) serían aceptables sin justificación. Si el disolvente no dispone de datos toxicológicos adecuados, el fabricante debe justificar los niveles de estos disolventes en los productos farmacéuticos.

Las impurezas orgánicas son potenciales y es más probable que surjan durante el proceso de síntesis o durante el almacenamiento de sustancias farmacológicas. Se clasifican en: material de inicio, impurezas quirales, tautoméricas, intermediarios remanentes, bicompuesto, genotóxicas, impurezas de sobre reacción, polimórficas, productos relacionados, disolventes residuales, productos de transformación, impurezas por degradación, productos de interacción e impurezas metabólicas.

Materiales de inicio: Son sustancias menos complejas que la sustancia activa, lo que propicia que en ocasiones su manufactura no se encuentre regulada adecuadamente. En este sentido, esta impureza sufre la misma secuencia de reacciones paralela a la obtención de la sustancia activa. Su eliminación es muy difícil debido a la similitud estructural. Ejemplo para el Olmesartan Medoxomilo (antihipertensivo), en el cual la impureza análoga es el etilo del hidroxilo derivado etilo obtenida por la contaminación por Cloruro de etil magnesio en el cloruro de metil magnesio en el primer intermedio de la reacción.

Intermediarios remanentes: Constituye el remanente de la materia prima que no se ha transformado en producto y que puede ser aislado conjuntamente con el producto. Se puede controlar mediante el control de conversión en cada fase de la síntesis empleando cromatografía de líquidos / gases, capa fina, espectroscopia infrarroja, etc. En las monografías de las sustancias activas, algunos intermediarios forman parte del perfil de impurezas.

Biscompuestos o Dímeros: Constituye una de las impurezas más comunes en la síntesis de principios activos. Se caracteriza por poseer aproximadamente el doble del peso molecular del principio activo y su obtención depende de la disposición de los grupos funcionales en la molécula. Ejemplo; para el antihipertensivo Losartán este tipo de impureza se debe a la sustitución de un grupo hidroxilo del mismo compuesto.

Sobre reacción o reacción excesiva: Son observadas cuando hay dos grupos funcionales libres en la misma molécula, o un grupo funcional multivalente (aminas). Impurezas de este tipo han sido aisladas para el antihipertensivo Metoprolol.

Productos estructuralmente relacionados: Son derivadas del proceso de manufactura, poseen estructura muy similar al compuesto activo y pueden o no tener actividad biológica. Algunos de los productos relacionados están reportados en la monografía de la sustancia activa y muchas veces son característicos del proceso de síntesis. Ejemplos han sido descritos para la Olanzapina (antipsicótico).

Productos de transformación: Son los productos teóricos y no teóricos formados en una reacción. Pueden ser derivados sintéticos de subproductos, ejemplos pueden ser la formación de una impureza a partir de otra impureza (reactividad análoga al compuesto principal por similitud estructural), o la formación de una impureza no esperada. En este contexto ha sido reportada la interacción del disolvente con el ingrediente activo. Ejemplos son: la Olanzapina (antipsicótico) y Pregabalina (anticonvulsivo), en los cuales los activos reaccionan con cloruro de metileno e isopropanol respectivamente.

Productos de interacción: Se refieren a las reacciones que se observan cuando se ponen en contacto dos o más compuestos con otras sustancias químicas, intencional o accidentalmente como puede ser; las interacciones entre sustancia farmacéutica- contenedor/cierre y sustancia farmacéutica-excipientes. Precisamente en esta última categoría, se ubica la interacción entre residuos de peróxidos en la Povidona (aglutinante) y Crospovidona (desintegrante) que son responsables de la oxidación del Raloxifeno (modulador de los receptores de estrógeno). Las impurezas en los excipientes se controlan mediante el uso de especificaciones restrictivas, en este caso limitando el contenido de residuos de peróxidos en la Povidona o Crospovidona.

Impurezas quirales: La quiralidad es la propiedad de una molécula a no ser superponible con su imagen especular, esto quiere decir que las dos moléculas son diferentes y a cada una se le llama enantiómero. En las sustancias activas quirales el enantiómero no deseado (enantiómero minoritario) se considera como una impureza que contamina al principio activo (enantiómero mayoritario). En las monografías, el contenido del enantiómero no deseado es limitado en la especificación. En la actualidad, muchos de los principios activos utilizados son enantiómericamente puros, ejemplos de estas sustancias activas son: Esomeprazol, (inhibidores de la bomba de protones), Sitagliptina (antidiabético), etc.

Impurezas tautoméricas: Los tautómeros son isómeros constitucionales que coexisten en equilibrio, se caracterizan por interconvertirse por el movimiento de un átomo (generalmente hidrógeno) o grupo de átomos de un sitio a otro en la molécula. Si uno de los tautómeros es estable, el otro es considerado como una impureza o simplemente tratado como una impureza del principio activo. Este tipo de impurezas se ha observado para el Omeprazol.

Impurezas genotóxicas: Son muy importantes, ya que pueden inducir mutaciones o rearrreglos en el cromosoma y por lo tanto pueden desencadenar cáncer. Se produce por la utilización de reactivos o materias primas con grupos funcionales específicos. Su valor límite es de 1.5 µg por día para los fármacos aprobados comercialmente y están exhaustivamente controladas. Ejemplos de sustancias con compuestos genotóxicos en su perfil de impurezas son: el Nelfinavir mesilato y Sorafenib tosilato donde la impureza se genera por reacción del ácido metanosulfónico o ácido p-toluen sulfónico con un alcohol de bajo peso molecular.

Las nitrosaminas o N-nitrosoaminas son compuestos nitrosados, que tienen la estructura química de un grupo nitroso unido a una amina ($R_1N(-R_2)-N=O$), y que han sido reconocidas como potentes agentes genotóxicos en varias especies animales. Fueron detectadas por primera vez en julio de 2018, cuando las autoridades sanitarias detectaron la presencia de N-nitrosodimetilamina (NDMA) en productos que contenían valsartán. Posteriormente, se ha notificado la presencia de este tipo de compuestos en varios medicamentos; pioglitazona, ranitidina, metformina, entre otros (Aldunate, 2021).

Dependiendo del tipo de compuesto, algunos están clasificados como probables, y otros como posibles carcinógenos en humanos (International Agency for Research on Cancer (IARC); y Agencia de protección ambiental (EPA) (Grupos 2A y 2B) (Figura 1). Sus límites máximos aceptables se encuentran en partes por millón (ppm) (Aldunate, 2021).

Impurezas polimórficas: El polimorfismo es la capacidad de un compuesto para existir en más de una forma cristalina manteniendo la misma composición química. Cada forma cristalina tiene diferentes propiedades físico-químicas y biológicas y puede influir en las propiedades farmacéuticas, el proceso de síntesis, la estabilidad del fármaco y la biodisponibilidad. También es un parámetro regulatorio cuando se hace una solicitud para un nuevo fármaco, además de su papel a nivel de protección intelectual, ya que las empresas innovadoras patentan sus hallazgos y trabajan con los polimorfos estables dejando los polimorfos metaestables (inestables) a las empresas de genéricos. La forma cristalina deseada se considera el producto y la forma no deseada se considera una impureza. Ejemplos de polimorfismo lo presentan la Olanzapina (antipsicótico) con al menos veinticinco formas cristalinas, el Ritonavir (antiviral) y el Sulfatiazol (antibiótico). Es importante destacar que, factores tales como; presión, humedad, y contacto con disolventes, pueden favorecer la evolución de un polimorfo a otro, lo cual, puede repercutir directamente en la biodisponibilidad y estabilidad de la misma forma farmacéutica.

Muestreo

Un aspecto muy importante en el CC de los medicamentos lo constituye el muestreo. Es la tarea diseñada para seleccionar alguna parte de un producto para un propósito determinado. El mismo se puede aplicar sobre material de partida, material de acondicionamiento, productos y todas aquellas situaciones en las que la evaluación y/o análisis de una muestra sea requerido (Lambertus et al., 2019). El objetivo de utilizar un método de muestreo del producto es verificar la calidad de los medicamentos y sus componentes, antes, durante y después del proceso de producción. Para garantizar el nivel de calidad deseado de los medicamentos tengan un nivel de calidad garantizado, y el método de muestreo del producto resulte eficaz, es necesario que éste tenga un soporte científico, sea documentado, y pruebe, que la muestra es representativa, homogénea y que no lleva a conclusiones erróneas.

Dentro de los diferentes propósitos del muestreo, se encuentran: precalificación, aceptación de envíos, liberación de lotes, control de pruebas en proceso, controles especiales, inspección para el despacho de aduanas, deterioro o la adulteración.

La Muestra es una parte de un material recolectado de acuerdo con un procedimiento de muestreo definido. La misma debe ser representativa del lote, para sacar conclusiones válidas con el nivel o grado de confianza deseado. Actualmente, la industria farmacéutica presenta múltiples retos con respecto al muestreo.

Los errores más comunes que se pueden cometer son:

- **Error de muestreo**, hacer conclusiones muy generales a partir de la observación de sólo una parte de la población.
- **Error de inferencia**, cuando se hacen conclusiones hacia una población mucho más grande de la que originalmente se tomó la muestra.

Por su parte, el Plan de muestreo describe la ubicación, el número de unidades y la cantidad de material que debe recolectarse, y los criterios de aceptación asociados. Mientras que, una unidad de muestreo es una parte discreta de un envío, como un paquete, tambor o contenedor individual (Bhakar, 2023).

En la tabla 1, se muestran algunos de los tipos de muestras farmacéuticas

Tabla 1. Tipos de muestras farmacéuticas

TIPO DE MUESTRA	CONCEPTO
Original	Muestra recolectada directamente del material.
Combinada o agrupada	Muestra de todas las partes combinadas
Final	Muestra lista para ser utilizada para el método de prueba
Aleatoria	Muestra en la que las diferentes porciones del material tienen igual posibilidad de ser caracterizadas
Representativa	La muestra obtenida es consistente con un procedimiento de muestreo diseñado para asegurar que las diversas partes de un lote o las diversas propiedades de un material no uniforme estén representadas proporcionalmente
Retención	Muestra que se recolecta como parte del proceso de muestreo inicial y se reserva para realizar más pruebas en el futuro

Instalaciones de muestreo

Las instalaciones de muestreo de productos farmacéuticos deben diseñarse para evitar la contaminación de los productos intermedios farmacéuticos y los contenedores en proceso para evitar la contaminación cruzada con otros materiales, productos y el medio ambiente. Además de la protección al personal que esté realizando el proceso de muestreo. El área de muestreo de materias primas debe cumplir con los siguientes requisitos:

- *El muestreo de las Materias Primas se debe realizar en un área de similares características a la de fraccionamiento.*
- *Superficies interiores (paredes, suelos y techos) deben ser lisos, sin grietas, ni juntas abiertas, no deben desprender partículas, permitir su limpieza fácil y eficaz y, en caso de ser necesario, su desinfección.*
- *Debe tener las facilidades necesarias para aquellas materias primas que sean fotosensibles, higroscópicas, con cadena de frío o mantenidas en atmósfera de nitrógeno.*
- *En el caso de beta-lactámicos, genotóxicos u oncológicos se deben tomar las precauciones particulares de cada caso, como son, áreas, vestimenta, elementos de muestreo dedicados. Tener la precaución de almacenar las muestras dentro de recipientes de contención.*

- Para el material de acondicionamiento, hay que tener en cuenta si es primario o secundario. El primario, se debe muestrear en un área que posea la misma clasificación destinada a Materias Primas; mientras que, el secundario se debe muestrear en un área destinada a tal fin, apartada de la zona del depósito, sin necesidad de ser clasificada, de forma tal que se evite la contaminación cruzada.
- Material estéril: se puede tomar como muestra, de ser posible, una unidad completa (envase, paquete termosellado) o se puede muestrear en forma concurrente a la elaboración del producto para minimizar los riesgos asociados a las aperturas y manipulación de los envases.
- Materiales que requieren análisis microbiológicos: los elementos a utilizar y recipientes deben ser estériles.
- Materiales no estériles: acondicionar la muestra extraída en bolsas plásticas. El muestreo se debe hacer de tal forma que se evite la contaminación del lote y la contaminación cruzada.
- Durante el procedimiento de muestreo, se debe prestar atención a cualquier signo de no conformidad del material, como diferencias en forma, tamaño o color del material. La característica de los sistemas de cierre (precinto, cinta adhesiva, etc) y las etiquetas de muestreo deben permitir la detección de una apertura no autorizada.

Operación de muestreo y precauciones

Es necesario señalar que el muestreo se debe llevar a cabo por personal capacitado de forma continua en esta área y no debe ser realizado por personal ajeno al elaborador. Además, se deben seguir ciertos aspectos:

- ✓ Identificación de cada muestra y envase muestreado: rotulado en el momento del muestreo para que no presente dudas sobre su origen y, permitir la trazabilidad.
- ✓ Vestimenta adecuada a las características del área y/o la muestra (máscaras, guantes, barbijos, cofia, cubrecalzado, etc).
- ✓ Iluminación adecuada de las áreas de almacenamiento de muestras.
- ✓ Ventilación para proteger contra el colapso de contenedores apilados o sólidos a granel.
- ✓ Contar con la hoja de datos de seguridad (MSDS) para el producto farmacéutico y materiales relacionados).
- ✓ Los procedimientos escritos que describen la operación de muestreo deben garantizar que se tomen muestras representativas en cantidades suficientes para realizar pruebas de acuerdo con las especificaciones. Las muestras nunca deben devolverse al contenedor a granel.
- ✓ El recipiente para almacenar la muestra no debe interactuar con el material muestreado ni permitir la contaminación.

Se debe seguir y controlar el procedimiento de muestreo, y se debe prestar atención a cualquier signo de no conformidad del material, como lo son la falta de uniformidad (Ej. variación en forma, tamaño o color de partículas, materiales sólidos cristalinos, gránulos o en polvo; costras húmedas en materiales higroscópicos; etc).

Herramientas de muestreo

Todas las herramientas e implementos de toma de muestras farmacéuticas deben ser de materiales inertes y mantenerse limpios después de su uso o antes de su reutilización. Deben lavarse a fondo, enjuagarse con agua o un disolvente adecuado y secarse. Todos los procedimientos de limpieza deben registrarse y documentarse en línea y deben contar con un método de limpieza validado y un período de validez definido.

Dentro de las herramientas empleadas para tomar muestras de materiales de partida uniformes se incluyen:

- A) Diferentes tipos de pipetas con bulbos de succión, copas o vasos de precipitados, cucharones y embudos para líquidos de baja viscosidad.*
- B) Varilla inerte para líquidos altamente viscosos, y las espátulas o cucharones son imprescindibles para sólidos en polvo y granulares.*
- C) Productos estériles: se deben muestrear en condiciones asépticas y solo cuando se permita para evitar el riesgo de pérdida de esterilidad. Se debe evitar el uso de vidrio.*
- D) Muestras de materiales no uniformes: se debe contar con un tubo de muestreo y un obturador en la parte inferior pueden tomar muestras de líquidos en recipientes u otros recipientes de gran volumen.*
- E) Muestra de sólidos: se puede utilizar un tubo ranurado con una parte puntiaguda.*
- F) Producto a granel: cuchara de acero inoxidable con pulido sanitario u otro material inerte para comprimidos o cápsulas antes de blistear.*
- G) Muestra destinada a microbiología: el elemento de muestreo debe ser estéril.*
- H) Para análisis Físico-Químicos: no se requieren envases estériles*
- I) Para las Materias Primas fotosensibles utilizar material inactivo.*
- J) Materias Primas higroscópicas: utilizar envases con cierre hermético.*

Tipos de Planes de Muestreo en el área Farmacéutica

Los planes de muestreo se sustentan en principios estadísticos y dependen de la heterogeneidad y de la variabilidad de la Materia Prima. Permiten la recolección de un número suficiente de muestras para proporcionar el grado de certeza deseado sin recolectar una cantidad muy alta o muy baja de muestras. La elección del plan de muestreo siempre debe tener en cuenta los objetivos específicos del muestreo y los riesgos y consecuencias asociados con errores de decisión inherentes (WHO, 2004).

Plan n: Se asume que es material uniforme de una fuente identificada con el propósito principal de verificar la identidad. Este plan no tiene una base estadística y se usará solo como guía. El material proviene de una fuente reconocida. Las muestras a menudo se extraen de cualquier parte del contenedor (generalmente de la capa superior) utilizando la fórmula; $n = 1 + \sqrt{N}$, donde N es el número de unidades de muestreo en el envío. El valor de n se obtiene simplemente redondeando n si N es una cantidad menor o igual a 4, entonces se muestrea cada contenedor. Las unidades de muestreo se seleccionan al azar y luego se colocan en recipientes de muestra separados. El laboratorio de control inspecciona el aspecto del material y prueba la identidad de cada muestra original de acuerdo con la especificación pertinente.

Plan p: El material es uniforme, se recibe de una fuente reconocida y el propósito principal es probarla identidad. Fórmula $p = 0,4$ bajo la raíz de N , donde N (número de unidades de muestreo). Las cifras del plan p se obtienen redondeando al siguiente entero superior. Las muestras se toman de cada una de las N unidades de muestreo del envío y se mantienen en contenedores divididos. Estas muestras deben transferirse al laboratorio de control, inspeccionarse visualmente y analizarse para determinar su identidad. Si los resultados son satisfactorios, se forman p muestras finales mediante la combinación adecuada de las muestras originales.

Plan r: Se sospecha que el material no es uniforme y se recibe de una fuente poco conocida. Fórmula $r = 1,5\sqrt{N}$, donde N = número de unidades de muestreo. Las cifras de r se determinan redondeando al siguiente entero más alto. Las muestras se toman de cada una de las N unidades de muestreo del envío y se mantienen en contenedores divididos. Estas muestras deben transferirse al laboratorio de control y analizarse para determinar su identidad. Si los resultados son satisfactorios, se seleccionan aleatoriamente r muestras y se someten individualmente a ensayo. Si estos resultados son satisfactorios, las r muestras se combinan para la muestra de retención.

Independientemente del plan de muestreo, no se puede garantizar la identidad de un lote completo de materia prima. Para permitir tomar muestras de sólo algunos de los envases del lote es necesario el establecimiento de un procedimiento validado para garantizar que ningún envase individual de materia prima se haya etiquetado incorrectamente en origen. Dicha validación debe tener en cuenta aspectos como; la naturaleza y grado de cumplimiento de los estándares de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) del fabricante, del proveedor, del medio de transporte y las condiciones de almacenamiento previo a la recepción (si corresponde) y el conocimiento que tienen éstos de los requisitos de las BPF de la industria farmacéutica; el sistema de Garantía de Calidad del fabricante de las materias primas: por inspecciones o estudios de tendencias de datos de control de calidad completos de las mismas; las condiciones de fabricación en las que se ha producido y controlado la materia prima.

Se debe evaluar la calidad físico-química y/o microbiológica de una materia prima analizando una muestra representativa. La misma se puede conformar por la combinación de las muestras tomadas para los ensayos de identidad o de las resultantes del plan de muestreo. Se debe definir el número de muestras individuales que se pueden mezclar para formar una muestra combinada, teniendo en cuenta la naturaleza de la materia prima, la información sobre el fabricante y la homogeneidad de la muestra combinada. En el caso de materias primas estériles la cantidad de muestra a tomar destinada al ensayo de Esterilidad para cada forma farmacéutica, se indica en el Método General de análisis MGA038 de la FEUM. En el caso de las muestras de retención se debe conservar una cantidad suficiente como para realizar tres análisis Físico-Químicos y Microbiológicos completos.

Actualmente existen múltiples esfuerzos para eliminar el muestreo manual en la síntesis de fármacos de molécula pequeña y en productos basados en la biotecnología. Este interés es especialmente evidente con los medios de cultivo celular donde el muestreo manual podría resultar en contaminación (Matthew et al., 2016). El muestreo automatizado se investiga con el objetivo de lograr un muestreo representativo asegurado (Lambertus et al., 2019). Se están desarrollando sistemas de muestreo automatizados para la síntesis de ingredientes farmacéuticos activos (API), donde las muestras adquiridas deben prepararse antes de inyectarlas en un sistema cromatográfico en línea (Patel et al., 2018).

Plan de muestreo para material de acondicionamiento

En el caso del Material de Acondicionamiento Primario y Secundario, por lo general, se puede aplicar el Método de Inspección por Atributos, el cual consiste en examinar un insumo y clasificarlo como “conforme” o “no conforme”. La acción a tomar, aceptación o rechazo, se decide contando el número de insumos no conformes encontrados en una muestra al azar. Es importante conocer el proceso de elaboración del Material de Acondicionamiento, identificar la importancia de cada uno de los parámetros a evaluar y tener en cuenta el tamaño de lote. También es necesario tomar en cuenta la cantidad de muestra a tomar para el ensayo de control higiénico y los ensayos de esterilidad.

Muestreo de producto Intermedio o semielaborado:

Se considera producto intermedio o semielaborado a una sustancia o mezcla de sustancias, líquidas, semisólidas o sólidas, que aún deben por otras etapas de producción, antes de convertirse en Producto a Granel. El plan de muestreo utilizado se debe justificar apropiadamente y fundamentar en base a una gestión de riesgos. Se sugiere tomar las muestras desde diferentes puntos del mezclador. La cantidad de muestras y la ubicación de los puntos de muestreo debe estar justificada. Una vez validado el proceso se podrá reducir la cantidad de muestras a tomar. La cantidad de muestra a tomar por cada punto de muestreo debe ser suficiente para realizar al menos el análisis establecido por duplicado.

Producto a Granel: Se considera producto a granel a aquel que ya ha pasado por todas las fases de elaboración y se encuentra a la espera de su acondicionamiento primario (comprimidos, cápsulas) o aquel que ya pasó por esta etapa de elaboración y se encuentra a la espera de su acondicionamiento secundario (blíster, ampolla, frasco-ampolla, pomo, etc.).

El plan de muestreo utilizado se debe justificar apropiadamente y fundamentar en base a una gestión de riesgos en donde, se tenga en cuenta las diferentes bocas de inyección, de blisteado, punzones, cabezales, etc. Se sugiere tomar muestras al inicio, medio y fin del proceso. La cantidad de muestra a tomar debe ser suficiente para realizar el análisis físico-químico o microbiológico establecido.

Producto Terminado: Se considera producto terminado al producto a granel acondicionado en su envase secundario (caja, estuche) tal como se lo comercializa. Queda a criterio de cada elaborador, en base a los análisis a realizar sobre el Producto Terminado, el plan de muestreo a utilizar, el mismo se debe justificar apropiadamente y fundamentar en base a una gestión de riesgos. En el caso de las Muestras de Retención, retirar al menos, la cantidad suficiente para realizar tres análisis Físico-Químicos y Microbiológicos completos (dos muestras obligatorias destinadas a la autoridad sanitaria y una opcional para uso del laboratorio).

Las muestras de retención

Son muy importantes para su análisis ante cualquier reclamación por parte del cliente, por ejemplo, a petición de las autoridades. Es necesario señalar que, los organismos reguladores revisan el método de muestreo del producto utilizado en el laboratorio, así como a la forma en que se toman estas muestras debido a que constituyen la única evidencia de la calidad del producto, y la única herramienta disponible para solucionar problemas una vez el producto ha sido distribuido. Tienen que conservarse en un área específica, por determinado tiempo según sea el caso, siguiendo las siguientes pautas:

- ✓ *Las muestras retenidas de cada lote de producto terminado deben mantenerse al menos 1 año después del vencimiento excepto para las soluciones parenterales de gran volumen que deben conservarse al menos 30 días después del vencimiento.*
- ✓ *Los productos terminados deben mantenerse en sus envases finales y almacenados bajo las condiciones recomendadas.*
- ✓ *Si el producto está en envases grandes, las muestras se pueden guardar en recipientes más pequeños con las mismas características y almacenados bajo las condiciones recomendadas.*
- ✓ *Las muestras de sustancias activas deberán conservarse al menos un año después del vencimiento de los plazos de validez de los productos finales a los que hayan dado origen.*
- ✓ *Muestras de excipientes, excepto disolventes, gases y agua, deben ser retenidas por un período mínimo de 2 años después de su respectivo período de validez.*
- ✓ *Mantener un registro de las muestras de retención disponible en la zona de almacenamiento.*
- ✓ *Las cantidades de muestras de materiales y productos retenidos deben ser suficientes para permitir que se lleven a cabo al menos dos análisis completos.*

Los procedimientos operativos estándar, relativos al muestreo, deberán presentar el método y plan de muestreo, la calibración empleada, precauciones a seguir para evitar que haya contaminación del material o cualquier compromiso en su calidad, cantidad de muestra a retirar, instrucciones en cuanto a las necesidades de cualquier subdivisión de la muestra, tipo de envase que se utilizará en el acondicionamiento de los bordes, etiquetado, así como si el procedimiento de muestreo se realizará en condiciones asépticas o no y precauciones específicas a seguir, especialmente en relación con el muestreo de materiales estériles o nocivos. En México se utilizan diferentes procedimientos y tablas de muestreo para la inspección por atributos y variables, para la aceptación de lotes de materias primas y productos terminados.

Tipos de muestreo

El sistema de inspección por aceptación más difundido a nivel mundial es El Military Standard 105 (MIL-STD-105E (1989)), el cual, fue desarrollado durante la II Guerra Mundial. Se basa en la aceptación o rechazo por atributos porque es una colección de esquemas de muestreo que a su vez comprenden planes de muestreo. Los planes de muestreo de MIL-STD-105E, se basan en el Nivel de calidad aceptable NCA, que deberá fijarse entre cliente y proveedor. En principio estos planes están diseñados para inspección lote a lote, aunque también se puede utilizar para el caso de lotes aislados. Existen tres niveles ordinarios de inspección, niveles I, II, y III, y otros cuatro especiales, niveles S-1, S-2, S-3 y S-4, que se utilizan en caso de ensayos destructivos o de inspecciones muy costosas. Estos niveles van en función de la complejidad y la responsabilidad del producto. Cuanto más alto es el nivel, mayor es el tamaño de la muestra y aumenta la discriminación del plan de muestreo. Si no se indica otra cosa se toma el nivel II. **El Nivel de calidad aceptable (NCA) o Average Quality Level (AQL)**, es el máximo porcentaje defectivo (unidades o defectos) que, para propósitos de inspección, puede considerarse satisfactorio como una calidad promedio del proceso.

Existen tres niveles de muestreo distintos según haya sido la historia de los lotes anteriores: Inspección Rigurosa, Inspección Normal, Inspección Reducida.

- ✓ *Normal: Se usa para asegurar una alta probabilidad de aceptación cuando la calidad del proceso es superior al NCA y no hay porque sospechar que el proceso no tiene un nivel aceptable.*
- ✓ *Rigurosa: Se usa cuando el criterio de aceptación es más estricto que en la inspección normal. Se determina este, cuando la inspección de lotes anteriores consecutivos indica que la calidad del proceso es inferior al NCA.*
- ✓ *Reducida: Cuando existe evidencia de que la calidad de la producción es mejor que el NCA en forma consistente se pueden utilizar un plan de muestreo cuyo tamaño de muestra es de 2/5 partes del correspondiente a inspección normal. En el momento de encontrar un lote rechazado se vuelve a la inspección normal.*

Los pasos para selección del plan de muestreo simple se muestran en la figura 5.

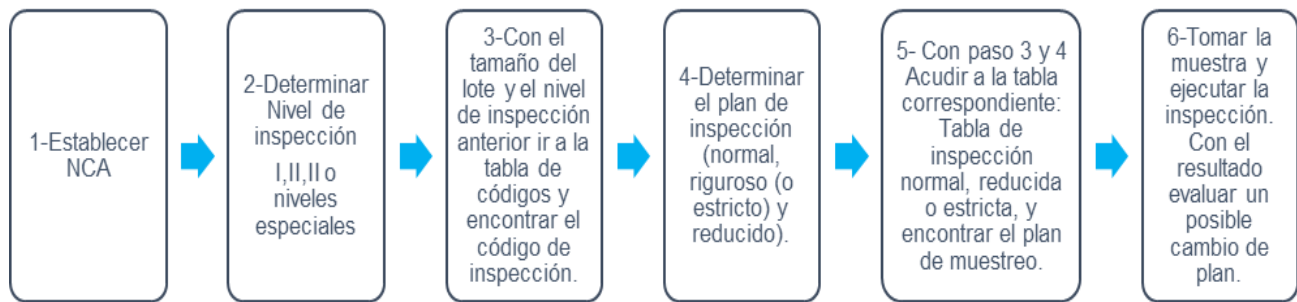


Figura 5. Pasos para selección del plan de muestreo simple

Reglas de cambio de tipos de plan

- ✓ Normal a riguroso se debe implementar cuando se rechazan 2 de 5 lotes, o menos de 5 lotes consecutivos
- ✓ Riguroso a normal se implementa cuando 5 lotes consecutivos son aceptados
- ✓ Normal a reducido se implementa cuando se considera que la producción se encuentra controlada (estado estacionario)
- ✓ Suspensión de la inspección se implementa cuando se rechazan 5 lotes consecutivos bajo inspección rigurosa.

Existen diferentes criterios de clasificación de los diferentes tipos de muestreo, aunque en general pueden dividirse en dos grandes grupos: métodos de muestreo probabilísticos y métodos de muestreo no probabilísticos (Mendenhall, 2017) (Figura 6).

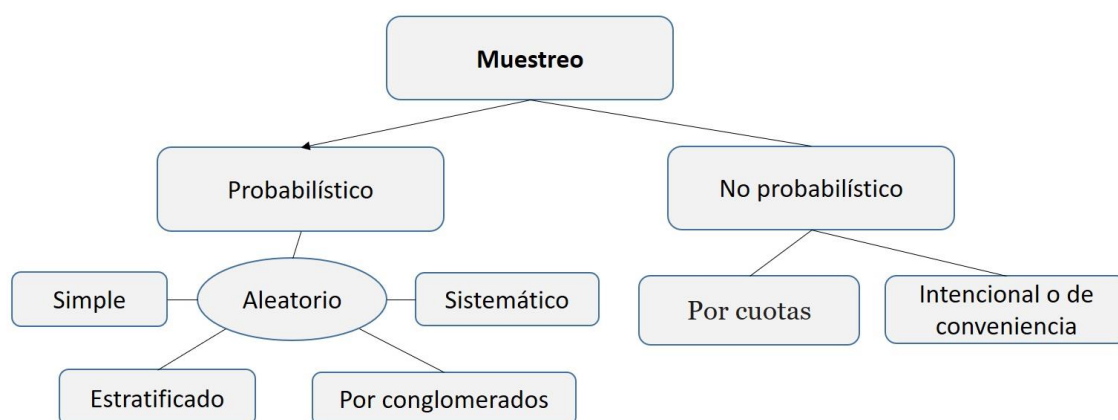


Figura 6. Tipos de muestreo

Los métodos de muestreo probabilísticos son aquellos que se basan en que todos los individuos tienen la misma probabilidad de ser elegidos para formar parte de una muestra y, consiguientemente, todas las posibles muestras de tamaño n tienen la misma probabilidad de ser seleccionadas. Sólo estos métodos de muestreo probabilísticos nos aseguran la representatividad de la muestra extraída y son, por tanto, los más recomendables. Dentro de los métodos de muestreo probabilísticos se encuentran el muestreo aleatorio simple, aleatorio sistemático, aleatorio estratificado, por conglomerados.

Muestreo aleatorio simple: Constituye la base de métodos de muestreo más complejos. Puede ser con reposición o sin reposición. “Si se selecciona un tamaño de muestra n de una población de tamaño N de tal manera que cada muestra posible de tamaño n tenga la misma probabilidad de ser seleccionada, el procedimiento de muestreo se denomina muestreo aleatorio simple. A la muestra así obtenida se le denomina muestra aleatoria simple”. Opciones: Fichas de lotería o bolitas numeradas, Tabla de números aleatorios. Las ventajas que tiene este procedimiento de muestreo son las siguientes: que es sencillo y de fácil comprensión; permite el cálculo rápido de medias y varianzas, y existen paquetes informáticos para analizar los datos. Por otra parte, las desventajas de este procedimiento de muestreo son: requiere que se posea de antemano un listado completo de toda la población y si trabajamos con muestras pequeñas, es posible que no representen a la población adecuadamente.

Con respecto al muestreo **aleatorio sistemático**, exige, como el anterior, numerar todos los elementos de la población, pero en lugar de extraer n números aleatorios sólo se extrae uno. Es un tipo de muestreo probabilístico donde se hace una selección aleatoria del primer elemento para la muestra, y los elementos posteriores se seleccionan utilizando intervalos fijos o sistemáticos hasta alcanzar el tamaño de la muestra deseado. El riesgo de este tipo de muestreo está en los casos en que se dan periodicidades en la población, ya que al elegir a los miembros de la muestra con una periodicidad constante (k) podemos introducir una homogeneidad que no se da en la población.

Muestreo aleatorio estratificado: Consiste en considerar categorías típicas diferentes entre sí (estratos) que poseen gran homogeneidad respecto a alguna característica (se puede estratificar, por ejemplo, según la profesión, el municipio de residencia, el sexo, el estado civil, etc.). Su objetivo es asegurar que todos los estratos de interés estarán representados en la muestra de forma adecuada. Cada estrato funciona independientemente, pudiendo aplicarse dentro de ellos el muestreo aleatorio simple o el estratificado para elegir los elementos concretos que formarán parte de la muestra. En ocasiones las dificultades que plantean son demasiado grandes, pues exige un conocimiento detallado de la población (Tamaño geográfico, sexos, edades, etc.).

Muestreo aleatorio por conglomerados: También conocido como muestreo por racimos. La unidad muestral es un grupo de elementos de la población que forman una unidad, a la que llamamos conglomerado. Los elementos de la población son seleccionados al azar en forma natural por agrupaciones (clusters). Los elementos del muestreo se seleccionan de la población de manera individual, uno a la vez. Dentro de las ventajas se puede mencionar que es muy eficiente cuando la población es muy grande y dispersa, y no es preciso tener un listado de toda la población, sólo de las unidades primarias de muestreo. Dentro de las desventajas destacan que, el error estándar es mayor que en el muestreo aleatorio simple o estratificado y el cálculo del valor estándar es complejo.

Métodos de muestreo no probabilísticos

Los métodos no probabilísticos no sirven para realizar generalizaciones (estimaciones inferenciales sobre la población), pues no se tiene certeza de que la muestra extraída sea representativa, ya que no todos los sujetos de la población tienen la misma probabilidad de ser elegidos. En general se seleccionan a los sujetos siguiendo determinados criterios, procurando, en la medida de lo posible, que la muestra sea representativa. Entre los métodos de muestreo no probabilístico más empleados en investigación encontramos el muestreo por cuotas y el muestreo intencional o de conveniencia.

Muestreo por cuotas: También denominado en ocasiones “accidental”. Se asienta generalmente sobre la base de un buen conocimiento de los estratos de la población y/o de los individuos más “representativos” o “adecuados” para los fines de la investigación. Mantiene, por tanto, semejanzas con el muestreo aleatorio estratificado, pero no tiene el carácter aleatorio de aquél. En este tipo de muestreo se fijan unas “cuotas” que consisten en un número de individuos que reúnen unas determinadas condiciones. Una vez determinada la cuota se eligen los primeros que se encuentren que cumplan esas características. Este método se utiliza mucho en las encuestas de opinión.

Muestreo intencional o de conveniencia: Se caracteriza por un esfuerzo deliberado de obtener muestras “representativas” mediante la inclusión en la muestra de grupos supuestamente típicos.

Tipos de Inspección por Muestreo

Dentro de la inspección por muestreo, se distinguen principalmente dos tipos de inspección para controlar los procesos productivos. Estos procesos son los llamados “Inspección por Variables” e “Inspección por Atributos”

Inspección por Variables; El método por variables consiste en realizar una o más mediciones sobre el artículo de tal manera que la información disponible indique cuando una medición. La decisión se toma sobre la base de cálculos realizados con las mediciones. Tiene la desventaja de que, siempre que sean verdaderas ciertas suposiciones requiere un tamaño de muestra menor que el método por atributos para obtener un cierto grado de protección contra decisiones incorrectas.

Inspección por Atributos: Consiste en examinar una unidad de producto o una característica y clasificarla como “buena” o “defectuosa”, la acción a tomar se decide contando el número de defectuosas encontradas. Tiene la ventaja de que, es mucho más libre de suposiciones y también es más simple de usar. Su tamaño de muestra mayor puede quedar justificado por estas razones. Al usar inspección por atributos, es necesario contar cosas como: el tamaño del lote, tamaño de la muestra, número de defectuosas, etc. Este conteo se hace en términos de la unidad de productos. Usualmente la unidad de producto será un artículo simple (del lote que está siendo inspeccionado) y cuando sea un “artículo” puede usarse si se desea en lugar de “unidad de producto”.

Clasificación de los defectos

Un defecto es cualquier discrepancia o inconformidad de la unidad de producto con respecto a sus especificaciones. Se puede clasificar en crítico, mayor y menor (Figura 7).

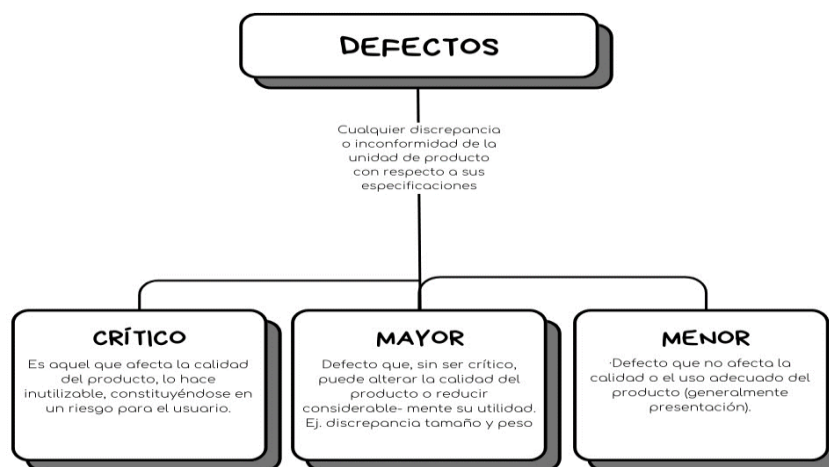


Figura 7. Tipos de defectos

Planes de muestreo

Un plan de muestreo indica el número de unidades de producto de cada lote que deberán ser inspeccionadas, así como el criterio para aceptar o rechazar el lote.

De acuerdo al número de muestras a tomar hay tres tipos de planes de muestreo: simple, doble y múltiple

Muestreo sencillo: Se describe por tres números: el tamaño de la muestra, el número de aceptación y el número de rechazo, la forma de operar del plan es extraer del lote, al azar, el número de unidades de producto requerido para completar el tamaño de muestra. La muestra se inspecciona se cuenta el número de defectuosos encontrados. Si el número de defectuosos es menor que, o igual al número de aceptación, se acepta el lote completo, a excepción de cualquier unidad de la muestra que, al encontrarse defectuosa, podría ser rechazada. Por el otro lado, si el número de defectuosos es mayor que, o igual al número de rechazo, se rechaza el lote por completo. Debido a que, en un plan de muestreo sencillo, el número de rechazo es siempre una unidad más que el número de aceptación. Siempre se obtiene una decisión de aceptación o rechazo del lote.

Muestreo doble: Es un sistema en el cual se toma una primera muestra que es menor que la que podría ser tomada para un muestreo sencillo. Si la cantidad de la primera muestra es suficientemente buena o suficientemente mala, el lote puede ser aceptado o rechazado inmediatamente. Solamente en el caso intermedio se toma una segunda muestra y se examina para decidir si se acepta o rechaza el lote.

Muestreo múltiple: El principio del muestreo múltiple es el mismo que el del muestreo doble excepto que pueden necesitarse más de dos muestras. Es importante recordar que los números de aceptación y rechazo refieren a la muestra total, no a la última muestra individual. Como en el muestreo doble, no es esencial que todos los tamaños de muestra sean iguales uno a otro. Una forma particular de muestreo múltiple es conocida como muestreo secuencial el cual usa muestras sucesivas de una unidad solamente.

Curvas de operación características (COC)

Son gráficos que muestran lo que se espera que haga cualquier plan de muestreo en términos de aceptación y rechazo de lotes. Presenta la potencia de discriminación de un plan de muestreo de aceptación. Grafica las probabilidades de aceptar un lote versus la fracción defectuosa. Esto se aplica no solo a muestreo sencillo, sino también a planes de muestreo más complicados como muestreo doble y múltiple. Cada posible plan tiene su propia curva única, y es la comparación de las COC lo que permite que un plan de muestreo sea comparado con otro. Las curvas de operación características para NCA mayores de 10.0 se basan en la distribución de Poisson y son aplicables para la inspección de defectos por cien unidades; aquellas para NCA de 10.0 o menor y tamaños de muestras de 80 o menor, se basan en la distribución binomial y son aplicables para inspección de porcentaje de defectuosas; aquellas para NCA de 10 o menor y tamaños de muestras mayores de 80 se basan en la distribución de Poisson y son aplicables, ya sea para la inspección de defectos por cien unidades, o para la inspección de porcentaje de defectuosas (la distribución de Poisson es una aproximación adecuada a la distribución binomial bajo estas condiciones).

REFERENCIAS:

- Aldunate González, M.F. (2021). Nitrosaminas, impurezas presentes en productos farmacéuticos de síntesis química. Instituto de salud pública Chile. 2021. Boletín de farmacovigilancia #19
- Bhakar, N. (2021). Sampling in pharmaceutical manufacturing: A critical business case element sampling special section. Vol. 33 No. 7 (2021).
- Egüiguren, F. Memorias del Curso Buenas Prácticas de Manufactura en la Farmacéuticos de Pichincha, 2012.
 - FDA. (2006). Guidance for industry — Investigating out-of-specification test results for pharmaceutical production. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER).
- Guidelines for inspection of drug distribution channels. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report. Geneva, World Health Organization, 1999, Annex 6 (WHO Technical Report Series, No. 885).
 - General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-first report. Geneva, World Health Organization, 2007, Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 943).
 - Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of pharmaceutical excipients. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report. Geneva, World Health Organization, 1999, Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 885).
 - Gordon, R. Lambertus*, Luke P. Webster, Timothy M. Braden, Bradley M. Campbell, Jennifer McClary Groh, Todd D. Maloney, Paul Milenbaugh, Richard D. Spencer, Wei-ming Sun, and Martin D. “Development of universal, automated sample acquisition, preparation, and delivery devices and methods for pharmaceutical applications”, *Org. Process Res. Dev.* 23(2), 189–210 (2019). <https://doi.org/10.1021/acsoprd.8b00280>.
 - Hernández Sampieri, Roberto., Carlos Fernández Collado, y Pilar Baptista Lucio. Metodología De La Investigación. 6a. ed. --. México D.F.: McGraw-Hill, 2014.
 - International Organization for Standardization. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. ISO/IEC 17025:2005.
 - International conference on harmonization guidelines. (2008). ICH pharmaceutical quality system Q10. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/74288>
 - International conference on harmonization guidelines. ICH Q3A (R2) Impurities in new drug substances [http:// www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_)
 - International Organization for Standardization. Guidance for the use of repeatability, reproducibility and trueness estimates in measurement uncertainty estimation. 2004 (ISO Guide 21748).
 - International Organization for Standardization/International Electrotechnical Commission. Uncertainty of measurement — Part 3: Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM:1995) 2008 (ISO/IEC Guide 98-3).
 - Levi, L., Walker, G., & Pugsley, L. (1964). Quality Control of Pharmaceuticals. The Canadian Medical Association Journal, 91 (15). Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1927659/pdf/canmedaj01069-0002.pdf>
 - Matthews, T. E., Berry, B. N., Smelko, J., Moretto, J., Moore, B., & Wiltberger, K. (2016). Closed loop control of lactate concentration in mammalian cell culture by Raman spectroscopy leads to improved cell density, viability, and biopharmaceutical protein production. *Biotechnology and bioengineering*, 113(11), 2416–2424. <https://doi.org/10.1002/bit.26018D.C>.
 - Manzano, O. y Morales, M. (2003). Formas Farmacéuticas Sólidas. 3ra. ed. Barcelona: Grupo Gylsa, S.A.
 - Mendenhall, W., Introducción a la Probabilidad y Estadística, Editorial Thompson Learning and Latín América, 12a Edición, 2007, pp. 8-50, México.
 - NMX-Z-012-1-1987, Muestreo para la inspección por atributos – Parte 1: Información general y aplicaciones.
 - Patel, Y.F. Lyu, J. Gandarilla and S. Doherty, “Unattended reaction monitoring using an automated microfluidic sampler and on-line liquid chromatography”, *Anal. Chim. Acta* 1004, 32–39 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.aca.2017.11.070>
 - U.S. Food and Drug Administration. (2011). Guidance for industry- Process Validation: General Principles and Practices. Retrieved on 17-May-19. Retrieved from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/process-validation-general-principles-and-practices>
 - Ortiz Lara, J.C; Flores Teloxa, S.; Contreras Mora, I.R.; Díaz, A. (2016). Impurezas orgánicas observadas en el proceso de manufactura de las Sustancias Activas. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, vol. 47(1); 7- 24 Farmacopea de los estados unidos mexicanos. 2006
 - Pharmaceutical Quality Control Labs (7/93). Fda 2014. Guide to inspections of pharmaceutical quality

control laboratorios.

- Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. Geneva, World Health Organization, 2002, Annex 10 (WHO Technical Report Series, No. 902).
- Power, S. (2022). Fundamentals of Quality Control Processes in Pharmaceuticals. https://www.gmpsop.com/fundamentals-of-quality-control-practice-in-pharmaceuticals/Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2__Guideline.pdf. Acceso 03 May 2016. Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, 2nd updated edition. Good manufacturing practices and inspection. Geneva, World Health Organization, 2007.
- Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-third report. Geneva, World Health Organization, 2009, Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 953).
- Supplementary guidelines in good manufacturing practice: validation. Qualification of systems and equipment. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report. Geneva, World Health Organization, 2006, Annex 4, Appendix 6 (WHO Technical Report Series, No. 937).
- Supplementary guidelines in good manufacturing practice: validation. Validation of computerized systems. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report. Geneva, World Health Organization, 2006, Annex 4, Appendix 5 (WHO Technical Report Series, No. 937).
- Thirty-ninth report. Geneva, World Health Organization, 2005, Annex 4 (WHO US Pharmacopeia, 32nd ed. General chapters: <1058> Analytical instrument
- WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials. In: WHO. (2002). Model certificate of analysis. In: WHO Expert Committee on Specifications for World Health Organization. (2004). Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 2, Updated edition. Good manufacturing practices and inspection. Geneva, World Health Organization, 2004. Technical Report Series, No. 929).
- World Health Organization. (2007). Quality Assurance of Pharmaceuticals: A compendium of guidelines and related materials (2nd ed.).

CAPÍTULO 2

MÉTODOS GENERALES DEL ANÁLISIS FARMACÉUTICO

HERNÁNDEZ CASTELLANO SARA ¹ Y, DE LA TORRE ESPINOSA ZAMARIA YOSELIN ²
UNIVERSIDAD POPULAR DE LA CHONTALPA UPCH UNIDAD HEROICA CÁRDENAS, TABASCO¹.
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE OCCIDENTE UADEO UNIDAD GUASAVE, SINALOA²
ORCID: 0000-0002-6696-4457
ORCID: 0000-0003-1278-858X

RESUMEN

En la industria farmacéutica, la garantía de calidad de los productos farmacéuticos es el resultado de una serie de validaciones analíticas realizadas durante la producción de los medicamentos. Por lo tanto, uno de los principales objetivos del Análisis Farmacéutico, es asegurar la calidad del producto a través de la adecuada selección e implementación de los métodos analíticos (MA). Los MA son claves para identificar y caracterizar las sustancias activas y su naturaleza, además de controlar y monitorear las interacciones químicas entre los componentes de la formulación. En este sentido, al aplicar mediante los MA los criterios de sensibilidad y límites de detección, se podrán cuantificar e identificar impurezas en la forma farmacéutica final, así como, en los materiales, y durante el proceso de manufactura. En este capítulo, analizaremos los principales MA, el fundamento e instrumentación, alineados al cumplimiento de los parámetros establecidos en documento oficiales como la Farmacopea, las Normas Oficiales Federales, y las Guías sobre las Buenas Prácticas de Manufactura.

Palabras claves: MGA, especificaciones farmacéutica, criterios de validación, punto crítico, dictamen, incertidumbre, pruebas límite, validación, revalidación, verificación, transferencia de métodos

INTRODUCCIÓN

Actualmente la industria farmacéutica cuenta con un amplio catálogo de fármacos dirigidos a mejorar la salud. Sin embargo, para que un fármaco sea aprobado y autorizado para su distribución, comercialización y dispensación farmacéutica, deberán cumplirse una serie de requisitos reglamentarios internos, por ejemplo; PNOs (Procedimientos Normativos Operacionales), además de los ya establecidos en documentos legales como las Normas Oficiales Federales e Internacionales. En este sentido, un producto farmacéutico cumplirá con su propósito siempre que se encuentre libre de impurezas, se garantice su calidad, eficacia, y seguridad farmacéutica, claves para su posterior administración. Por lo cual, la selección y aplicación de los métodos analíticos; físicos, químicos, y microbiológicos a intervalos regulares durante el proceso de producción determinara un papel esencial para la aprobación o rechazo del producto terminado.

Sin embargo, para determinar ¿cuántos y cuáles MAs serán aplicados? es necesario analizar los criterios analíticos de cada método, ya que, durante el proceso de realización de los ensayos de calidad, las características de rendimiento, y sensibilidad, conducirán a las condiciones óptimas que generarán la reproducibilidad y exactitud en el proceso. De esta manera, el analista farmacéutico calificado, deberá percibir que el otorgar confiabilidad, seguridad y efectividad durante la producción, está relacionado directamente a los

resultados obtenidos y verificados en el laboratorio durante el proceso de producción, ya que, el monitoreo de las variables críticas de la formulación, como, por ejemplo; temperatura, pH, solubilización, cristalización, trazabilidad, contenido de impurezas, transformación de la materia prima, posología, concentración, entre otras, determinara la calidad al cumplimiento de los requisitos normativos reglamentarios.

Sumado a esto, y al desarrollo de los medicamentos y de “nuevos fármacos”, el utilizar MAs clásicos e instrumentales, a las nuevas tecnologías que fusionan métodos para incrementar la eficiencia y sensibilidad, y, los métodos computacionales “*in silico*” (Medina, F., 2013), coloca en una posición muy importante el sistema de control y aseguramiento de calidad seleccionado por el analista, pues las innovaciones en los procesos aceleran la producción, permitiendo además codificar con una mayor precisión modelos teóricos, con la capacidad de procesar una mayor cantidad de información. Debe señalarse, que los métodos deben ser validados, demostrándose equivalencias analíticas entre los MAs seleccionados, pues diferencias significativas podrían comprometer las determinaciones cuantitativas y cualitativas. Por ejemplo; la titulación, automatizada frente a la titulación manual, ¿habría alguna diferencia en el resultado?, la respuesta esperada sería, no, siempre que el profesional farmacéutico tenga el conocimiento sobre el fundamento y trabaje adecuadamente el procedimiento analítico estandarizado y validado. Debe señalarse que siempre existirán fuentes de error en una valoración manual o automática, por lo que es necesario consultar los PNO normalizados, además de lo ya establecido en la Farmacopeas, verificando la compatibilidad de los instrumentos analíticos a los requerimientos establecidos en documentos oficiales, para garantizar la calidad y la seguridad de sus productos.

Generalmente los MAs clásicos/instrumentales, o cualitativos/cuantitativos, además de aplicar al control de calidad, son aplicados a otros ensayos sobre la determinación global de la toxicidad, estabilidad farmacológica, comportamiento biofarmacéuticos, y cinética farmacológica lineal o no lineal. Por lo tanto, y como parte fundamental del proceso la documentación y trazabilidad generada al ser aplicados son críticos para la industria farmacéutica, resultando esencial consultar siempre los criterios de la FEUM (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos), en donde se establecen a los MAs como Métodos Generales Analíticos oficiales (MGA) y con base a su fundamento regulatorio, se dividen en cinco categorías; MGA de determinación e identificación, MGA de valoración, MGA de pruebas de límites, MGA para ensayos y MGA de análisis oficiales, por lo tanto, debe estimarse el valor de incertidumbre al valor numérico a obtener, ya que la credibilidad del resultado condicionan el dictamen de aceptación o de rechazo sobre la calidad de aseguramiento farmacéutico. Cabe señalar, la aplicación de las MGA, se obtendrán datos concerniente a la calidad farmacéutica, identidad, pureza del PA, y excipientes, coincidentes a las especificaciones de la FF y justas a lo declarado en los envases primario y secundario, lo que permite al usuario final o encargado de la administración, reconocer como seguro y de calidad al producto.

Debemos aclarar que las MGA se encuentran, además, normalizadas internacionalmente, y son reconocidas por organismos como la FDA, la OMS (Organización Mundial de la Salud), la COFEPRIS, y otros organismos legislativos en cada país. En adición a ello, la comunidad científica, evalúa y optimiza de manera constante la validación de MAs o Procedimientos Farmacopeicos oficiales reconocidos por; USP, BP, FEUM, DAB, y Unión Europea, en donde se amplía los criterios de validación y su clasificación en; Métodos microbiológicos alternativos, Transferencia de procedimientos analíticos, Validación de Procedimientos

Farmacopeicos, Verificación de procedimientos Farmacopeicos, y Validación de recuperación microbiana.

Finalmente, debe entenderse que los MGA deben cumplir con una finalidad, ayudar a uniformar criterios para las auditorías, acreditaciones, certificaciones y autorizaciones por los organismos oficiales. Por lo tanto, debe ser analizado el valor de incertidumbre de cada MGA contenidos en la FEUM, ya que los criterios de selección e implementación de los métodos se encuentran sujetos a criterios de validación sobre las propiedades fisicoquímicas de la materia prima, ingrediente activo de una formulación y en estudios de estabilidad. Es decir, en una primera línea, encontraremos el análisis de los métodos analíticos cuantitativos y cualitativos, los parámetros o criterios de validación pues estos varían según los requisitos legales exigidos por distintas organizaciones. Por último, se abordará los parámetros establecidos en documento oficiales.

VALIDACIÓN ANALÍTICA MEDIANTE MÉTODOS GENERALES ANALÍTICOS

Un grupo de compuestos orgánicos, en constante desarrollo e innovación son los productos farmacéuticos y las especialidades farmacéuticas para el cuidado de la piel, en donde algunos de estos son de aplicación persistente, con liberación controlada y continua, como, por ejemplo, los estrógenos esteroides naturales y sintéticos, que sin una adecuada formulación y vía de administración, pueden alterar el sistema endocrino, ocasionando efectos adversos que comprometen el desarrollo humano, y generan la disminución de la fecundidad en hombres y mujeres (Diamanti, *et al* 2009).

En este contexto, el profesionista farmacéutico, y analista de calidad, debe comprender que durante el proceso de los fármacos se generan reacciones químicas más complejas que sus compuestos naturales o sintéticos. Por ello, el implementar los MAs a intervalos regulares, conllevará al aseguramiento de la calidad de la materia prima, transformación, y producto farmacéutico terminado. Es decir, “validar” dentro del rubro farmacéutico comprende un proceso de evaluación, que establezcan características de rendimiento y las condiciones óptimas que generarán la reproducibilidad y exactitud en las diferentes pruebas aplicadas a las formulaciones farmacéuticas, por lo tanto, analíticamente la validación, nos conduce a una calificación, en la cual se encontraran variables entrelazados de la calidad para la aprobación o rechazo del producto farmacéutico.

En este sentido, la validación y control de calidad analítico, involucra la implementación de pruebas, como, por ejemplo, pruebas físicas y químicas conducentes a la cuantificación de la susceptibilidad a la degradación de moléculas, excipientes, vehículos, potencialmente útiles en el producto farmacéutico. Aunado a ello, debe considerarse de la misma manera aspectos previos en la etapa de preformulación, propiedades físicas, químicas, farmacodinámicas, y otras descritas en la **figura 1**.

Los MAs usualmente deben de considerar los siguientes parámetros más importantes de la preformulación, incluyendo los tipos de reacciones químicas que se desarrollaran al entrar en contacto los elementos seleccionados para las FF. Ahora bien, es importante considerar que, para validar un producto mediante la aplicación de los MGA en retrospectiva, siempre se deberá integrar nuevos criterios Farmacopeicos a los procedimientos estandarizados de producciones anteriores, o en prospectiva, donde la validación surge de la investigación y es aplicado a nuevas formas farmacéuticas. En consecuencia, un escenario de revalidación es entendido que los procedimientos o métodos ya validados sufrieron adecuaciones debido a cambios en la formulación del producto.

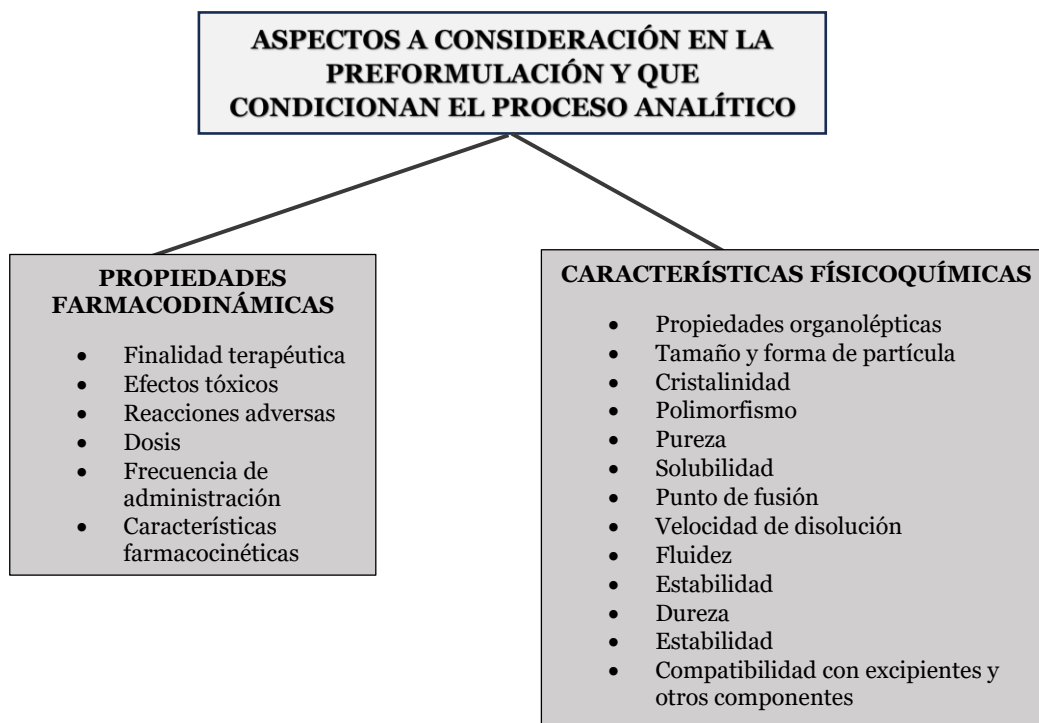


FIGURA 1: Aspectos importantes que el analista farmacéutico debe considerar desde la preformulación y de la cual dependerá la selección de los métodos analíticos adecuados.

FUNDAMENTO Y CLASIFICACIÓN DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS

Desde el enfoque normativo, el análisis farmacéutico forma parte de la química analítica práctica, por lo tanto, los métodos o el conjunto de operaciones/procesos permitirán la identificación, determinación, cuantificación y purificación de las sustancias de interés farmacológico. Mediante la aplicación de los MA se obtienen resultados significativos para caracterizar o separar los componentes presentes en una mezcla farmacológica. Por lo tanto, diferenciar y seleccionar el método clásico cuantitativo adecuado, junto con un método instrumental, será un punto crucial para elucidar no solo valores numéricos de relevancia, sino, además, visualizar conformaciones estructurales, y disposiciones espacio-temporales de grupos funcionales que conforman a los analitos presentes en los compuestos químicos. El empleo de los MA da inicio desde la etapa de investigación y desarrollo de un medicamento. Además, deberán ser ajustados a los requerimientos para dar cumplimiento y análisis de las especificaciones del fármaco. Por lo tanto, la elección del MA será determinante para la obtención de resultados que conduzcan de manera ideal a un dictamen favorable del proceso de producción. Debe aclararse que, seleccionar indica más de un MA, es decir, un conjunto de métodos para validar de manera completa a la FF, por lo cual, posterior a la selección de los métodos se requiere una etapa de prevalidación de los métodos a aplicar. En este sentido, la validación analítica del método, consistirá en evaluar las siguientes características; especificidad, linealidad, exactitud, precisión, selectividad, Límite de detección (LOD) y límite de cuantificación (LOQ), Intervalo de trabajo, Sensibilidad analítica, Veracidad, precisión, Incertidumbre de medida y Robustez, de tal manera que estos resultados demuestren el desempeño del método para ser aplicado como sistema de

control en el proceso de producción, análisis de materias primas, materiales de acondicionamiento, equipos y sustancias químicas (Tabla1).

Por consiguiente, al analizar los criterios y atributos de los métodos, permitirá que el especialista farmacéutico seleccione el conjunto de métodos adecuados para el análisis y la caracterización de todos los componentes presentes en mezclas y sustancias para la formulación farmacéutica. Debe aclararse, y hacer mención que respecto con la materia prima y los principios activos, responsables del efecto terapéutico, puede presentar diferentes orígenes o naturaleza, ya que estos pueden ser de origen animales, vegetal, de microorganismos, minerales o sintéticos, por lo que debe valorarse estrictamente los MA a aplicar.

De acuerdo con su objetivos y criterios de evaluación, los métodos pueden ser clasificados como:

- ❖ **Métodos analíticos tipo I:** Aquellos que conllevan a la cuantificación de los componentes mayoritarios de las materias primas o de los principios activos y/o conservante en los productos farmacéuticos.
- ❖ **Métodos analíticos tipo II:** Métodos de valoración cuantitativa y ensayos de límite, se emplean para la determinación de impurezas en las materias primas o productos de degradación en los productos farmacéuticos.
- ❖ **Métodos analíticos tipo III:** Métodos para la determinación de las características de desempeño; por ejemplo, disolución, liberación de principios activos.
- ❖ **Métodos analíticos complementarios:** Métodos y ensayos de identificación.

TABLA 1: Atributos aplicados para la validación analítica por métodos analítico

ATRIBUTO	CARACTERÍSTICA	CRITERIO PARA ACEPTAR EL RESULTADO
Especificidad	La especificidad del método deberá ser capaz de evaluar al analito en presencia de otros componentes presentes, dependiente de la materia prima y procesos de transformación. Se valor evidencia las impurezas, degradación de sustancias, elementos químicos de la muestra, productos secundarios, componentes endógenos, excipientes, etcétera.	Sin interferencias entre las señales de los excipientes. Sin evidencia de impurezas o contenido de productos de degradación. El cromatograma, o lectura espectrofotométrica debe ser acorde únicamente al analito o compuesto de interés. Clave: Estándar de referencias
Linealidad	En un método analítico este atributo es clave para determinar la capacidad de producir resultados directamente proporcionales a la concentración de analito, dentro de un intervalo de concentración. En casos particulares se requiere la aplicación de curvas o patrones de control, para determinar la recta y así obtener un coeficiente y pendiente de la recta.	El rango de concentraciones del analito deberá ser determinadas con precisión y exactitud. Normalmente se expresa con las mismas unidades que los resultados del ensayo.
Exactitud	La exactitud, interpreta los errores sistemáticos o tendencia de un método analítico. Debe establecerse en todo el rango especificado para el método analítico.	Se condiciona al valor de: Error absoluto $\Delta x = x - x_0$ Error relativo $\xi = \Delta x / x_0$ Recuperación $= x \pm \Delta x$ Los errores deben ser tan pequeños como sea posible
Precisión	La precisión de un método analítico es el grado reproducibilidad, en concordancia de resultados por ensayo individual a varias alícuotas de una muestra homogénea. La precisión se expresa como desviación estándar (σ), estimada analíticamente por S o más comúnmente con la desviación estándar relativa o coeficiente de variación (CV).	Los resultados serán evaluados con base a: 1.- Precisión Intraensayo: 2.- Precisión intermedia o Inter día 3.- Reproducibilidad o Fortaleza: expresa la precisión entre laboratorios (estudios colaborativos)

TABLA 1: Atributos aplicados para la validación analítica por métodos analítico (Continuación)

Atributo	Característica	Criterio para aceptar el resultado
Intervalos	Se obtienen mediante el análisis de alícuotas a partir de lotes homogéneos empleando condiciones operativas diferentes pero que están dentro de los parámetros específicos en la valoración.	mediante el análisis de alícuotas a partir de lotes homogéneos empleando condiciones operativas diferentes pero que están dentro de los parámetros específicos en la valoración
LOD y LOQ	El método será aceptable cuando no es posible obtener muestras blanco o muestras de ensayo con una baja concentración. El análisis de muestras sometidas a todo el proceso de medición obteniendo con la misma ecuación que para las muestras de ensayo.	Utilizar el “valor mínimo detectable de la variable en estado neto” y “valor crítico” lo cual se traduce para química como “la concentración mínima y limine de cuantificación detectable”
Sensibilidad analítica	Los métodos presentan una variación de respuesta del instrumento que corresponde a una variación de la magnitud medida (por ejemplo, una concentración de analito), es decir, deberá realizarse un gradiente de curva respuesta.	Para sistemas de medición por espectrofotometría, se predice la absorbancia a partir de la ley de Lambert-Beer. Esto puede utilizarse como una verificación del desempeño del instrumento, y a veces las normas exigen realizar dichas verificaciones
Robustez	En cualquier método deberá determinarse la medida de capacidad y variaciones flexibles de los parámetros del método. La robustez proporciona al método, la indicación de la fiabilidad durante su uso normal”	Resultados confiables y validados mediante cambios intencionados en el método, determinando el efecto subsiguiente sobre el desempeño del MA.

Sin embargo, los MA se clasifican en dos grandes grupos; métodos clásicos de identificación y estimación, y métodos instrumentales identificación-caracterización. Entendiéndose como **clásico cuantitativos**, a los métodos más básicos que incluyen valoraciones cualitativas en el contenido de la FF. Comprenden, además, un conjunto de operaciones básicas físicas (Métodos físicos cuantitativos) y químicas (métodos químicos cuantitativos), para la cuantificación de un componente o analito presente en la muestra problema. Estos métodos son principalmente de Volumetría, Gravimetría, Termogravimetría, y Titulométricas, por citar solo algunos. Por su parte, los **Método instrumentales**, constituyen un conjunto de procedimientos mediante la utilización de instrumentos para la cuantificación de propiedades fisicoquímicas como es la caracterización estructural o composición intermolecular de la muestra, cuantificando así la concentración del sistema farmacológico.

Se deberá entender, por lo tanto, que el análisis cualitativo se realizará para establecer la composición química de sustancias de origen natural o sintético. Estas pruebas que solo consiguen indicar la presencia o ausencia de un componente. Sin embargo, son múltiples las pruebas cualitativas, por ejemplo; detección de contenido de gases, formación de precipitados, pruebas límite, reacciones de coloración, determinación del punto de fusión y punto de ebullición, determinación de puntos críticos, etc. Por otra parte, las técnicas cuantitativas se utilizan principalmente para la obtención numérica de analitos, o componentes presentes en una mezcla o sustancia muestra. Es importante, recordar que, en estas técnicas, permiten la evaluación sobre el desempeño numérico en una reacción química, así como, el movimiento, desplazamiento y equilibrio químico característico de una sustancia a través de un medio definido y bajo condiciones controladas.

Finalmente, para aplicar adecuadamente la validación de los métodos generales de análisis, se requiere la conceptualización básica en el personal farmacéutico, el cual debe de manejar y aplicar definiciones; tales como: disoluciones, ácido/base, unidades de masa y volumen, unidades para

concentración y unidades de conversión, así como, el conocimiento sobre las leyes del equilibrio químico (Tabla 3).

TABLA 2: Principales métodos analíticos aplicados en la industria farmacéutica

Métodos clásicos	Métodos Instrumentales	Métodos complementarios
Análisis gravimétrico,	Electroforesis,	Colorantes de uso farmacéutico
Análisis volumétrico	Conductividad,	Determinación de Conservantes
Análisis térmico,	Cromatografía,	Determinación de aflatoxinas,
Ensayo de disgregación,	Espectrofotometría infrarroja,	Determinación de aluminio,
Ensayo de piretógenos,	Espectrofotometría de absorción y emisión atómica,	Determinación de la rotación óptica,
Ensayos de esterilidad,	Espectrofotometría ultravioleta y visible,	Determinación de nitrógeno,
Disolución completa,	Métodos de farmacognosia, Osmolalidad y Osmolaridad	Determinación del pH,
Determinación de la densidad relativa	Ensayos farmacotécnicos para supositorios,	Determinación del punto de fusión
Determinación de la viscosidad,	Determinación del índice de refracción,	Determinación del contenido neto del envase,
Límite de calcio, potasio y sodio,	Determinación del residuo de ignición,	Ensayo de endotoxinas bacterianas,
Límite de hierro,	Determinación de Carbono orgánico total,	Ensayo de toxicidad anormal,
Límite de selenio,	Determinación de alcohol,	Ensayos farmacotécnicos para aerosoles,
Titulación con nitrito	Determinación del intervalo de destilación,	Determinación del contenido extraíble del envase,
Combustión en Erlenmeyer con oxígeno,	Distribución del tamaño de partícula en polvos,	Identificación de tetraciclinas,
Control higiénico de productos no obligatoriamente estériles,	Ensayo de disolución,	Métodos de análisis de envases de vidrio,
Determinación de agua,	Ensayo de sustancias fácilmente carbonizables,	Envases primarios de plástico,
Determinación de Zinc,	Ensayos de reactividad biológica,	Impurezas orgánicas volátiles,
Determinación de la temperatura de solidificación,	Identificación de bases orgánicas nitrogenadas,	Pérdida por calcinación
Liberación de principios activos,	Ensayos generales de identificación	Determinación de sales de bases orgánicas nitrogenadas
Límite de cloruro y sulfato,	Espectrofotometría de fluorescencia	Determinación y valoración de esteroides.
Límite de arsénico	Partículas en inyectables,	Impurezas comunes,
Límite de dimetilanilina,	Partículas metálicas en ungüentos oftálmicos,	Determinación de Grasas y aceites fijos
Análisis de Materiales volumétricos	Polarografía,	Determinación de metales pesados
Pérdida por secado	Uniformidad de unidades de dosificación,	Valoración iodométrica de antibióticos betalactámicos
Pesas y balanzas,	Valoración microbiológica de antibióticos	

Como hemos enfatizado, la sustancia a analizar y a caracterizar mediante los MA, tienen propiedad químicas, físicas y biológicas, y de su interacción y complementariedad dependerá la estabilidad química, física y biológicas del compuesto farmacológico en producción. Del mismo modo, debe enfatizarse que, para el muestreo a realizar y analizar, deberán manejarse el sistema internacional de unidades, y de acuerdo con el tamaño de la muestra, estas pueden ser catalogadas como analitos, sustancias, y/o muestras: macro (0,1 g o más), semimicro (0,01 g a 0,1 g), micro (0,001 g a 0,01 g), submicro (0,0001 g a 0,001 g), ultramicro (por debajo de 10⁻⁴ g), análisis de trazas (100 a 10000 ppm).

Tabla 3: Definiciones básicas para el análisis de los MGA

Concepto	Definición
Masa	Cantidad de una sustancia o mol. Las unidades de masa que se utilizan son las que corresponden al Sistema Métrico Decimal, o sea, gramo (g), miligramo (mg), microgramo (µg), etc.
Volumen	Igualmente, se aplican las de volumen: litro (L), mililitro (mL), microlitro (µL), nanolitro (nL), fentolitro (ft) etc
Mol	Es la cantidad de materia que contiene tantas especies elementales (átomos, electrones, iones, pares de iones o moléculas explícitamente especificados) como átomos de carbono hay en exactamente 0,012 kg de carbono-12 (éste es el número de Avogadro).
Electrolitos	Sustancias que se disocian más o menos completamente en sus iones cuando se disuelven en agua. Electrolitos fuertes y débiles.
Unidades de concentración	Medida numérica de la cantidad relativa de soluto en la solución, es expresada como una relación entre soluto/solución. Las formas más importantes son; Concentración másica, Fracción másica, Concentración porcentual, concentración molar,
Método científico	Proceso que establece las relaciones entre hechos que enuncian leyes y teoría con fundamento.
Ley de equilibrio químico	Es el estado final de cualquier sistema químico, se basa en el principio de LeChatelier, donde, el sistema es sometido a un cambio. $aA + bB \rightleftharpoons cC + dD$
Reacción oxido reducción	Reacciones que implican la transferencia de electrones, ya sea parcial o total, de un átomo a otro.
Equilibrio químico	Estado dinámico, en el cual la velocidad de la reacción anterógrada iguala a la velocidad de la reacción inversa

MÉTODOS GENERALES DE ANALISIS: CLÁSICOS CUANTITATIVO

En la industria farmacéutica, los métodos químicos más comunes aplicados para el proceso de validación son los Métodos analíticos clásicos cuantitativos, basados principalmente, en el desarrollo de reacciones químicas en una disolución, es decir, estos métodos se pueden identificar como métodos básicos húmedos, pues se requiere preparar en una disolución la muestra a identificar. Los métodos clásicos más utilizados y estandarizados son los métodos de químicos y eléctricos (Figura 1). Sí bien, no son los únicos y se siguen actualizando, son por mucho los más utilizados como métodos de rutina, ya que aportan los resultados significativos desde el inicio de la validación farmacéutica, además, su aplicación se marca y especifica en documentos oficiales, como la FEUM y GMP. Por ejemplo, de acuerdo con la FEUM, estos métodos analíticos son considerados como MÉTODOS ANALÍTICOS DE TRANSFERENCIA, es decir, mediante estos método se puede transferir materias primas (activos y aditivos), a granel y/o producto terminado. Por lo tanto, el objetivo de la MGA 0942, es valorar analíticamente la Unidad emisora, que es quien transfiere la metodología, debe evaluarse mediante estos métodos las instalaciones, equipos e instrumentos y personal.

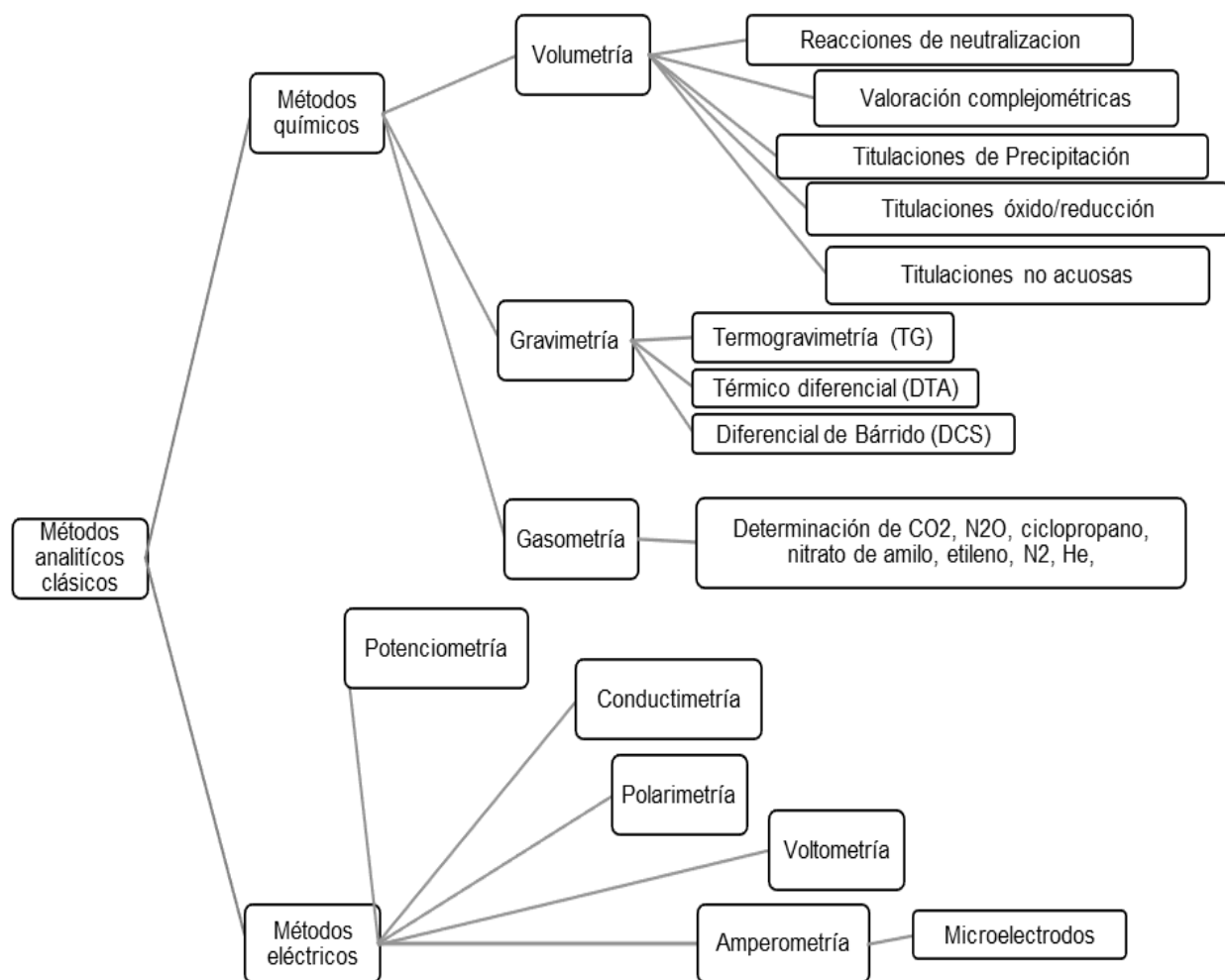


Figura 1: Clasificación analítica de los métodos clásicos: Métodos químicos y tipo, Métodos eléctricos y tipos.

MÉTODOS QUÍMICOS

ANÁLISIS GRAVIMÉTRICO: FUNDAMENTO Y PRINCIPALES APLICACIONES

El método analítico de gravimetría se define como el conjunto de operaciones físicas y químicas mediante la cual se pueden identificar y cuantificar analitos en un sistema químico del material o muestra problema. Mediante estos métodos se lleva a cabo la determinación del contenido de analito en una muestra mediante operaciones de pesada.

Las Farmacopeas vigentes, establecen la determinación de parámetros físico-químicos de calidad de las materias primas de los fármacos mediante la aplicación de estos métodos; como por ejemplo la pérdida por secado, el residuo de ignición, la pérdida por ignición, etc. Por lo cual, algunos ensayos gravimétricos pueden determinar el contenido de diferentes principios activos, materias primas, y pureza de una formulación. Comúnmente, el fundamento teórico del análisis gravimétrico es expresar la separación de un elemento, un radical o un compuesto, que se desea determinar en una muestra dada, así como los constituyentes que forman parte del compuesto, sin embargo, debe considerar el nivel de solubilidad o insolubilidad del analítico a caracterizar. Debido a que se debe obedecer la ley de las proporciones definidas, es decir, que los elementos que lo constituyan deben

guardar entre sí una relación invariable. Solamente sobre esta base es posible determinar, a partir del peso del compuesto separado o de otro en el que se transforma al secarlo, la cantidad del elemento, el radical o el compuesto, contenida en la muestra que se analiza. La exactitud del resultado del análisis dependerá, fundamentalmente, de la insolubilidad del precipitado, de la perfección de la separación de las otras sustancias presentes y de que su composición, en el momento de la pesada, sea perfectamente definida y reconocida.

El fundamento expuesto permite plantear las diferentes etapas que pueden constituir un análisis gravimétrico:

- ❖ *Pesada de la muestra.*
- ❖ *Disolución de la muestra.*
- ❖ *Obtención de una sustancia poco soluble en el seno de la disolución que contiene a la muestra.*
- ❖ *Aislamiento de la sustancia insoluble, para lo que comúnmente se aplica la operación de filtración.*
- ❖ *Determinación de la masa de la sustancia aislada o de algún derivado formado.*

Generalmente por incineración, también denominada calcinación. Aunque el análisis gravimétrico puede realizarse omitiendo una o varias de las etapas anteriores, siempre resulta necesaria la separación del compuesto en estudio, es decir, del analito, y la determinación de la masa de este. Sin embargo, en estos métodos, la separación del compuesto de interés no siempre se realiza mediante la obtención de una sustancia poco soluble. Por tanto, el análisis gravimétrico involucra dos etapas generales esenciales: la separación del componente que se desea cuantificar y la pesada del componente separado. Finalmente, y como se muestra en la figura 1, en atención a la clasificación, y las características del procedimiento utilizado para aislar o separar el analito. Debe señalarse los métodos gravimétricos principales; Métodos gravimétricos de precipitación, Métodos gravimétricos de electrodeposición, Métodos gravimétricos por volatilización o desprendimiento gaseoso, y Métodos gravimétricos de extracción, sin embargo, los principales métodos gravimétricos como MGA en la farmacopea son: La termogravimetría (TG) registra el cambio de peso, el análisis térmico diferencial (DTA) registra la diferencia de temperatura entre la sustancia de prueba y un material de referencia inerte, y la calorimetría diferencial de barrido (DSC) mediante la cual se registra la energía necesaria para establecer una diferencia de temperatura cero entre una sustancia de prueba y material de referencia.

ANÁLISIS VOLUMÉTRICO: FUNDAMENTO Y PRINCIPALES APLICACIONES

El análisis volumétrico posee una enorme ventaja con respecto al análisis gravimétrico, es decir el tiempo de desarrollo del método. Durante este método, se sustituye el pesaje del producto por el monitoreo de la reacción química. Su fundamento implica la reacción de la sustancia a determinar con un reactivo apropiado como solución estándar, y se determina el volumen de solución requerida (Volumen) para completar la reacción. Cabe aclararse que para el desarrollo de los métodos volumétricos son necesarios aparatos sencillos y menos susceptibles al atributo analítico de la precisión. Los principales métodos volumétricos, vinculados a la producción y validación farmacéutica son: las reacciones de neutralización, Valoraciones complejométricas, Titulaciones de precipitación, Titulaciones de reducción/ oxidación y titulaciones no acuosas. El procedimiento general empleado en los métodos volumétricos se denomina como “valoraciones”, definiéndose como “procedimiento operativo” ya que deben reaccionar dos disoluciones: en una se encuentra la sustancia que se desea cuantificar, y en la otra, la sustancia de concentración conocida. A este sistema, se le denomina “disolución patrón valorante”, mientras que la primera es denominada “disolución a valorar”, es aquí el fundamento teórico práctico de estos métodos, pues al determinarse el volumen exacto de la disolución previamente fijado, se evidenciara numéricamente la concentración hasta ese momento desconocida de la muestra problema.

Recordemos: La cantidad de equivalencia de la sustancia depende del tipo de reacción en la que participe. Los métodos principales de análisis volumétrico se agrupan en cuatro grupos:

- 1.- Volumetría de Neutralización (o Volumetría Ácido-Base):** Comprende las determinaciones basadas en reacciones entre ácidos y bases.
- 2. Volumetría de Precipitación:** Se basa en reacciones en las que ocurre la formación de un compuesto escasamente soluble.
- 3. Volumetría de Oxidación-Reducción:** Se basa en reacciones donde ocurre una transferencia de electrones de una sustancia a otra, debido a que la oxidación de una especie va siempre acompañada de la reducción de la otra especie
- 4. Volumetría de Oxidación-Reducción:** Se basa en reacciones donde ocurre una transferencia de electrones de una sustancia a otra, debido a que la oxidación de una especie va siempre acompañada de la reducción de la otra especie

Por consiguiente, y en complemento a la clasificación anterior, los métodos volumétricos basados en una reacción química requieren de una curva patrón valorante, con un estándar como referencia de la disolución a valorar. Desde este punto de partida los métodos volumétricos se clasifican como: 1.- Método de valoración directa, 2. Métodos de valoración indirectos, 3.- Método de valoración por retroceso., y 4.- Método de valoración por sustitución.

MÉTODOS GASOMÉTRICOS: FUNDAMENTO Y APLICACIÓN

Los métodos de validación gasométrica involucran la medición del volumen de gas desprendido o absorbido en una reacción química. Algunos de los principales gases o mezclas de gases que se analizan son CO₂, N₂O, ciclopropano, nitrato de amilo, etileno, N₂, y He. Por ejemplo, en la evaluación farmacológica del Medicamento Antifebril (Raghavendra, 2020), mediante esta técnica, se proporcionaron resultados precisos sobre la inhibición del componente activo, y la concentración ideal del compuesto. Por lo tanto, si bien no se habla mucho de estos métodos, son métodos que complementa la validación y el aseguramiento de calidad del fármaco, ya que, la eficiencia reportada mediante estos ensayos, correlacionan factores como la velocidad de corrosión, velocidad de disgregación e impedancia, para lo cual se requiere de complementar con métodos instrumentales como la espectrofotometría.

MÉTODOS ELÉCTRICOS: FUNDAMENTO Y PRINCIPALES APLICACIONES

Los métodos eléctricos de análisis involucran la medición de corriente eléctrica, voltaje o resistencia en relación con la concentración de algunas especies en la solución.

LOS MÉTODOS ELÉCTRICOS DE ANÁLISIS INCLUYEN:

- **Potenciometría:** método que involucra las propiedades electroquímicas con las que cuenta una solución o muestra problema, el objetivo es obtener la concentración del analito que se encuentra presente y se quiere conocer. Es decir, se debe determinar mediante la diferencia cuantitativa del potencial y en funciones de los iones presentes en la solución.
- **Conductimetría:** Método analítico basado en la conducción eléctrica de los iones en solución, puede determinarse mediante su aplicación la molaridad de una disolución, su carga iónica, así como la movilidad entre dos puntos con diferente potencial. Debe aplicarse estándares de referencia, como muestra control de calidad,
- **Polarografía/Voltametría/Amperometría:** Asociados como métodos de imposición iónica potencial. Es decir, cuantifica la corriente eléctrica en un sistema. Para la implementación de estos métodos se requieren materiales como un electrodo de trabajo de gota de mercurio (Polarografía) o de platino (voltamperometría), así como, elementos auxiliares como el acero, plata o cloruro de plata.

MÉTODOS INSTRUMENTALES: FUNDAMENTO Y PRINCIPALES APLICACIONES

La medición de propiedades físicas del analito, tales como, conductividad, potencial de electrodo, absorción de la luz o emisión de la luz, relación masa/ carga y fluorescencia se abordaron al requerirse el análisis de otras variables analíticas cuantitativas. En este sentido los métodos instrumentales, comprende la medición de las otras propiedades físicas del compuesto o una sustancia, que mediante los métodos clásicos no pueden ser cuantificadas.

Estos métodos se emplean para la determinación de concentraciones menores/mínimas o trazas de elementos en la muestra. Actualmente, se prefieren los métodos instrumentales debido a su alta selectividad, alta velocidad, precisión y sobre todo la simplicidad de análisis. No obstante, son métodos flexibles, es decir se pueden realizar ciertos cambios controlados en las propiedades del sistema, optimizando así la detección, pues esta se detecta mediante el uso de la absorbancia, la rotación específica, el índice de refracción, la diferencia de migración, la relación carga/masa, etc.

Por lo tanto, estos métodos alcanzan a separar y determinar múltiples especies químicas y en un tiempo reducido. Los métodos más utilizados son la cromatográficas y electroforéticas, siendo estos los primeros, con alta efectividad, por lo cual sustituyeron a otros métodos simples como la destilación, la extracción y la precipitación de componentes presentes en mezclas complejas. Por otra parte, para seleccionar de manera adecuada el método instrumental, se requiere la evaluación de las propiedades fisicoquímicas, como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4 Principales propiedades fisicoquímica usadas en los métodos instrumentales

CARACTERÍSTICAS FQ	CLASE DE MÉTODO INSTRUMENTAL
Emisión de radiación	Espectroscopia de emisión; rayos X, UV, Visible, de electrones de Aüger. Espectrofotometría de fluorescencia, fosforescencia y luminiscencia (rayos X, UV y luz visible).
Absorción de radiación	Espectrofotometría y fotometría (rayos X, UV, luz visible, IR); espectroscopia fotoacústica; resonancia magnética nuclear y espectroscopia de resonancia de espín electrónico.
Dispersión de radiación	Turbidimetría; nefelometría; espectroscopia Raman.
Refracción de radiación	Refractrometría; interferometría
Difracción de radiación	Métodos de rayos X y difracción electrónica
Relación Masa/carga	Espectrometría de masas
Velocidad de reacción	Métodos cinéticos
Radiactividad	Métodos de activación y de dilución de isótopos

Los métodos instrumentales más utilizados para el análisis farmacéutico son los siguientes:

- **Métodos espectroscópicos:** El análisis dependerá de la medición de la cantidad de energía radiante de una longitud de onda particular emitida por la muestra. Estos métodos incluyen la absorción de radiación son ultravioleta, visible, infrarrojo, absorción atómica, espectroscopia de resonancia magnética nuclear, etc.
- **Métodos de emisión:** Para estos métodos se requiere del calentamiento o el tratamiento eléctrico de la muestra para que los átomos se eleven al estado excitado para emitir la energía y se mida la intensidad de esta energía. Los métodos de emisión incluyen espectroscopia de emisión, fotometría de llama, fluorometría, etc.
- **Métodos cromatográficos y electroforéticos:** Métodos de separación para la mezcla de compuestos, pero también se aplican para la identificación de compuestos de mezclas.
- Las más utilizadas son las cromatográficas son GC, HPLC, TLC, HPTLC, PC. **Cromatografía líquida de alta resolución o high performance liquid chromatography (HPLC):** Métodos que permite la separación de los componentes de una muestra (analitos) en función de su distribución entre dos fases inmiscibles entre sí: una fase estacionaria (un sólido o un líquido adsorbido sobre un soporte sólido) y una fase móvil (un líquido). En este tipo de cromatografía, para que tenga lugar el proceso físico-químico de separación, la muestra es inyectada en el seno de la fase móvil, en la que es soluble, e impulsada a una elevada presión a través de una columna que contiene la fase estacionaria. Una vez separados los diferentes analitos en el sistema cromatográfico (eluato), y en función de sus propiedades físico-químicas, estos pueden ser identificados o cuantificados empleando alguno de los múltiples sistemas de detección existentes
- **Cromatografía en capa fina:** Técnicas ampliamente utilizadas para la separación, identificación y determinación de pureza de drogas en su estado puro, o formando parte de una especialidad medicinal, drogas vegetales, fitoterapéutico y/o muestras biológicas. Es una técnica analítica de elección por su simplicidad, confiabilidad, bajo costo y versatilidad en la detección de sustancias, a través del uso de diversos procedimientos de localización.
- **Espectrometría de masas:** Método que requiere de la vaporización del material utilizando un alto vacío y el vapor es bombardeado por un haz de electrones de alta energía. Las moléculas de vapor se fragmentan para producir iones de diferentes tamaños. Estos iones se diferencian acelerándolos en un campo eléctrico y luego desviándolos en un campo magnético. Cada tipo de ion da un pico en el espectro de masas.
- Finalmente, estos métodos presentan múltiples ventajas, sin embargo, para emplearlos y obtener su alta eficiencia, es necesario la adecuada capacitación del personal. Pues, como se establece en las farmacopeas registradas y oficiales, para la adecuada ejecución de los métodos instrumentales se requiere del reconocimiento de cada una de las fases que integra al método, es decir, comprender las ventajas sobre el reconocimiento molecular y como se traduce este reconocimiento como un resultado final (Figura 2). Por lo tanto, evaluar las consideraciones generales para la elaboración del protocolo de validación de métodos analíticos instrumental es mucho más complejo que un método clásico, sin embargo, estos se relacionan, y de manera conjunta son utilizados en la determinación cuantitativa y cualitativa de la materia prima, componentes de la formulación y en estudios de estabilidad. Por consiguiente, mediante la validación de métodos instrumentales se obtienen muchos más datos, necesarios para la determinación de los requisitos reglamentarios de la formulación, por lo cual, deberán ser incluidos estándares o materiales de referencia, así como, la calibración analítica del equipamiento, capacitación del personal con habilidades para la interpretación de resultados, el procesamiento estadístico experimentales, condicionantes del criterios de aceptación, e informe final de la validación.

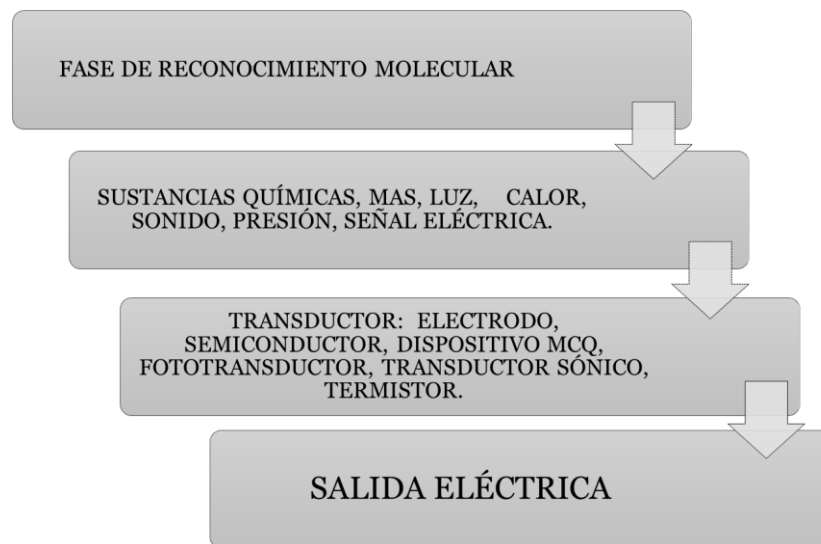


Figura 2: Sistema de reconocimiento en los instrumentos analíticos. La información de interés se convierte en características detectables, de los componentes presentes en una mezcla (Tomado y editado de Skoog, Douglas, et al, 2008).

MÉTODOS BIOLÓGICOS Y MICROBIOLÓGICOS

Los métodos analíticos biológicos y microbiológicos, se aplican con el objetivo de proporcionar un control independiente a la esterilidad final del producto, es decir estos métodos conllevan a la validación del producto en sus diferentes etapas de producción, y considerando las exigencias estipuladas en la Farmacopeas registradas. Los MA biológicos se basan en utilizar la potencia del fármaco mediante bioensayos estandarizados en condiciones controladas, para detectar o cuantificar endotoxinas productos del crecimiento de bacterias gran negativas, nocivas para la salud humana. Sus pruebas incluyen, Valoraciones microbiológicas, Prueba de Endotoxinas Bacterianas, Pruebas de Reactividad Biológica in vitro e in vivo, Enzimas Usadas como Materiales Auxiliares en la fabricación de productos farmacéuticos, Suero Fetal Bovino—Atributos de Calidad y pruebas de funcionalidad, valoración de Pantotenato de Calcio y Factores de Crecimiento y Citoquinas Usados en la fabricación de Productos de Terapia Celular. Por su parte, los MA microbiológicos se utilizan para observar la potencia de las sustancias activas y dosis letales, media y toxicidad, principalmente en fármacos antibióticos o medicamentos con agentes antimicrobianos. Los resultados de estos ensayos permiten cuantificar la inhibición del crecimiento microbiano, así como la resistencia microbiana, según sea el caso, de la muestra compara con estándar. De acuerdo con la FEUM, la MGA-FH0170, establece los límites microbianos, es decir desde el punto de partida sobre la naturaleza y origen de los materiales y sustancias, se pueden determinar la población microbiológica de plantas medicinales, así como, recuento de organismos mesofílicos aerobios, hongos filamentosos y levaduras; y microorganismos específicos, según sea el caso. Los procedimientos de prueba comprenden el Recuento microbiano, Recuento en placa, Filtración por membrana y Número más probable (NMP).

CONCLUSIONES

Las industrias farmacéuticas y de manufactura requieren de la implementación de métodos tanto cualitativos como cuantitativos, ya que garantizar la calidad de las materias primas se encuentra estipulados como especificaciones obligatorias del producto farmacéutico, ya que sus resultados respaldan la calidad del producto final. Por lo cual, las materias primas, sustancias, aditivos, excipientes, equipos, mesas y áreas de trabajo, deben verificarse y garantizar que sus resultados se encuentren dentro del rango predeterminado por las MGA contenidas en la FEUM, la FDA, LA COFEPRIS; y la OMS.

Cada método analizado en el presente trabajo, nos conduce a reflexionar sobre los criterios de selección para todos los MGA que se aplican al proceso de producción, pues como sabemos, existe una amplia gama de formas farmacéuticas, y cada una con especificaciones Farmacopeicas ya establecidas. Del mismo modo, cabe mencionar que son estos métodos analíticos los aplicados a la investigación y desarrollo de nuevos productos que contengan mezclas distintas al material pero con las características óptimas para las que se ha desarrollado el material. Por lo tanto, debemos recordar que durante las fases del procesos industriales de los medicamentos, existen variables flexibles e inflexibles que pueden comprometer la calidad, esterilidad e integridad del producto intermedio, y terminado, y de no ser detectado dentro del proceso de producción estos pueden causar problemas nocivos para la salud tras su administración en pacientes. Con ello, concluimos que los MGA cualitativos y cuantitativos, no solo se aplican a los componentes del producto en elaboración, sino también en las variables ambientales y físicas implicadas en el proceso, como, por ejemplo, análisis de gases, agua y de superficies, con el objetivo de determinar el nivel de contaminación o asepsia, compatibles a los límites establecidos en los documentos oficiales. Por lo tanto, se sugiere que para ampliar la preparación de profesional farmacéutico, se consulten los procedimientos desarrollados de las MGA en los documentos actualizados y registrados, tal es el caso de la última edición de la Farmacopea Mexicana (11va edición, 2020).

REFERENCIAS

- Ahmed Gedawy, Hani Al-Salami, Crispin R. Dass, Development and validation of a new analytical HPLC method for simultaneous determination of the antidiabetic drugs, metformin and gliclazide, Journal of Food and Drug Analysis, Volume 27, Issue 1, 2019, PP. 315-322, ISSN 1021-9498, <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.06.007>
- British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia. London: Her Majesty's Stationery Office, 1988:2.
- Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Métodos analíticos de Validación. México: Secretaría de Salud, 1991:73
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. Endocrine Rev 2009; 30:293-342
- Iris R. Joosse, David Tordrup, Lisa Bero, Aukje K. Mantel-Teeuwisse, Hendrika A. van den Ham, A critical review of methodologies used in pharmaceutical pricing policy analyses, Health Policy, 2022, 104576, ISSN 0168-8510, <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2022.03.003>

- Masoom Raza Siddiqui, Zeid A. AlOthman, Nafisur Rahman, Analytical techniques in pharmaceutical analysis: A review, *Arabian Journal of Chemistry*, Volume 10, Supplement 1, 2017, PP. S1409-S1421
- Narasimha Raghavendra Antifebrin Drug Prepared via One-Stage Green Method as Sustainable Corrosion Inhibitor for Al in 3 M HCl Medium: Insight from Electrochemical, Gasometric, and Quantum Chemical Studies. *Surf. Engin. Appl. Electrochem.* 56, 235–241 (2020).
<https://doi.org/10.3103/S106837552002012X>
- Rampazoo P. Standardisation and validation of analytical methods in the pharmaceutical industry. *Il Fármaco*, 1990;45:807-15
- Skoog, Douglas A. and Donald M. West. *Analytical Chemistry. An Introduction*. Saunders College Publishing, 1990
- Torres AI, Camacho MA. Validation of two analytical methods applied to two new cytostatic drugs. *STP Pharma Practique* 1992;2(2):93-9.
- Volta e Sousa, L., Gonçalves, R., Menezes, J.C. *et al.* Analytical Method Lifecycle Management in Pharmaceutical Industry: a Review. *AAPS PharmSciTech* **22**, 128 (2021).
<https://doi.org/10.1208/s12249-021-01960-9>
- Wright MJP, Hepburn S. Positive Impacts of HPLC innovations on clinical diagnostic analysis. *LC LG Europe*. 2016; 29:34-8 [consultado 16 Oct 2016]. Disponible en: <http://www.chromatographyonline.com/positive-impacts-hplc-innovationsclinical-diagnostic-analysis?pageID=5>
- Yuan Meng, Weiyi Liu, Xiaohui Liu, Jinlan Zhang, Meng Peng, Tingting Zhang, A review on analytical methods for pharmaceutical and personal care products and their transformation products, *Journal of Environmental Sciences*, Volume 101, 2021, Pages 260-281,
<https://doi.org/10.1016/j.jes.2020.08.025>.
- Zumbado, H. *Análisis Químico. Métodos Clásicos*. Edición electrónica (ISBN 959-16-0180-8). Editorial Universitaria (EDUNIV). Ministerio de Educación Superior. 2002

CAPÍTULO 3

ANÁLISIS FARMACÉUTICO DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

DR. MIGUEL ÁNGEL VELÁZQUEZ CARMONA. [HTTPS://ORCID.ORG/.0000-0001-7683-0412](https://orcid.org/.0000-0001-7683-0412)

DRA. CINTYA VALERIO CÁRDENAS. [HTTPS://ORCID.ORG/.0000-0002-1214-8702](https://orcid.org/.0000-0002-1214-8702)

Universidad Popular de La Chontalpa. División Ciencias Básicas e Ingeniería

FORMAS FARMACÉUTICAS

La necesidad de ofrecer la cantidad correcta de una sustancia (activo) por la vía más adecuada para maximizar el efecto terapéutico minimizando molestias adicionales ha generado con el paso del tiempo lo que hoy conocemos como formas farmacéuticas.

Las formas de dosificación son tan antiguas como la historia del hombre mismo, aunque nunca dejaron de existir dudas sobre las "medidas" empleadas por el hombre primitivo para cuantificar estas formulaciones, lo mismo que ocurre con la homeopatía. Antes de la llegada de la medicina ortodoxa, el hombre primitivo utilizaba diversas formas de plantas incluso partes de animales para ayudar a cicatrizar heridas o para aliviar síntomas causados por factores emocionales, físicos o psicosomáticos.

Las primeras civilizaciones también utilizaban diversas formas de dosificación: pomadas, polvos, píldoras, preparados dulces a base de azúcar, incluidos jarabes, conservas, confituras, electuarios, etc., muchos de los cuales se emplean actualmente en el tratamiento de enfermedades (Figura 1).*



Figura 1. Formas Farmacéuticas varias. www.tipt.com

* En la Edad Antigua conviene destacar los esfuerzos que nuestros compañeros sanitarios de la época realizaron en el seno de civilizaciones tan importantes como la surgida en India, que desarrolló la medicina Ayurveda nueve siglos antes de nuestra era y que hoy día sigue utilizándose. Utilizaban medicamentos como la coloquintida o el cannabis, que eran elaborados y guardados exclusivamente por individuos pertenecientes a la casta de los brahmanes. El libro *Susruta samjitá* data del siglo VI a. C. y describe remedios vegetales (1700 plantas!), animales y minerales para su uso medicinal, algo impresionante si tenemos en cuenta que la primera farmacopea occidental no aparece hasta el Renacimiento. Historia de la Farmacia -. (2023). <https://farmaciamarcos.es/historia-farmaceutica/historia-de-la-farmacia/>

FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

Las formas farmacéuticas son los medios (o la forma) por los que las moléculas de un fármaco llegan a los lugares del organismo donde actúan.

Las formas farmacéuticas (dosis unitarias) son productos farmacéuticos en la forma en que se comercializan para su uso, con una mezcla específica de principios activos y componentes inactivos (excipientes), en una configuración particular. Las formas farmacéuticas más comunes incluyen píldora, tableta, cápsula, jarabe, inhalador, inyección líquida, entre otras y de forma natural o herbal como planta o alimento de especies, entre muchas otras. La Food and Drugs Administration (FDA) reconoce más de 150 formas farmacéuticas ("Dosage forms", 2022).

Los fármacos (principios activos) se administran con mayor frecuencia en formas farmacéuticas sólidas, principalmente por vía oral. Las características fisicoquímicas del fármaco, así como los excipientes añadidos a las formulaciones, contribuyen a garantizar la dosificación deseada.

Los comprimidos y las cápsulas son las formas farmacéuticas sólidas más utilizadas desde el siglo XIX, y son formas de dosificación unitarias, compuestas por una mezcla de ingredientes y un comprimido. que comprenden una mezcla de ingredientes presentados en una única entidad rígida, que suele contener una dosis precisa de un fármaco. Existen otros tipos de formas farmacéuticas sólidas de dosificación sólidas diseñadas para cumplir requisitos específicos de administración, pero generalmente están destinadas a la administración oral y sistémica. La principal forma farmacéutica sólida para administración oral es el comprimido de liberación inmediata hasta complejos sistemas de liberación modificada.

La vía de administración (VAD) del fármaco depende de la forma farmacéutica de la sustancia. Se puede justificar la existencia de las formas farmacéuticas de a la necesidad de:

- 1) Ofrecer dosis exactas.*
- 2) Proteger el activo, por ejemplo, comprimidos recubiertos, ampollas selladas.*
- 3) Protección frente al jugo gástrico.*
- 4) Enmascaramiento del sabor y el olor.*
- 5) Colocación de los fármacos en los tejidos corporales.*
- 6) Medicamentos de liberación sostenida.*
- 7) Medicamentos de liberación controlada.*
- 8) Acción óptima de los fármacos.*
- 9) Inserción de fármacos en cavidades corporales (rectal, vaginal).*
- 10) Uso del vehículo deseado para fármacos insolubles.*

COMPRIMIDOS

El origen de los primeros comprimidos medicamentosos comparables a los utilizados en la actualidad se atribuye a William Brockedon (Imagen 2), un pintor y escritor del siglo XIX. Brockedon, frustrado por la fragilidad del grafito que utilizaba en sus dibujos, desarrolló un método para tritularlo hasta convertirlo en polvo fino y luego comprimirlo en forma de minas de lápiz de mayor calidad. Sin embargo, su invención no se limitó solo al campo artístico. En poco tiempo, una empresa farmacéutica reconoció el potencial de esta técnica y convenció a Brockedon para que colaborara con ellos. En 1843, Brockedon obtuvo una patente para la fabricación de píldoras, pastillas y minas de lápiz mediante la presión de matrices. (Hir, 1995).

Los comprimidos son actualmente la forma farmacéutica sólida (solid dosage form) más administrada por vía oral, ya sea que contengan uno o más principios activos y diversos excipientes, llamados a veces coadyuvantes o agentes auxiliares y se obtienen por compresión de la mezcla que se obtiene entre unos y otros componentes. Las formas, el tamaño y el peso pueden variar drásticamente entre unos y otros. Se pueden encontrar comercialmente diferentes formas (redondas, ovoide, oblonga, etc.).

Clasificación (Basado en su Estado Físico)

Se pueden clasificar los comprimidos de administración oral en tres grupos grandes grupos:

1. Comprimidos no recubiertos.

En este tipo de comprimidos se incluyen los comprimidos de una sola capa, que resultan de una única compresión de partículas, y los comprimidos de varias capas de compresión, en disposición paralela o concéntrica, que se obtienen por compresiones sucesivas ejercidas sobre diferentes conjuntos de partículas. Los excipientes que se utilizan no están destinados a modificar la liberación de los principios activos en los fluidos digestivos. Los comprimidos no recubiertos se ajustan a la definición general de comprimidos (Figura 2).



Figura 2. Comprimido

Existen varias ventajas con el uso de la forma farmacéutica en comprimidos algunas de ellas son:

- *Es por excelencia la forma de dosificación unitaria y ofrece las mejores oportunidades de todas las formas de dosificación oral para obtener la mayor precisión de la dosis y la menor variabilidad del contenido.*
- *El costo es el más bajo de todas las formas de dosificación oral.*
- *Son más ligeros y compactos.*
- *Es más fácil y barato de envasar y desenvasar.*
- *Fácil de tragar*
- *Producto de liberación sostenida posible mediante recubrimiento entérico.*
- *El olor desagradable y el sabor amargo pueden enmascarse mediante la técnica de recubrimiento.*
- *Adecuado para la producción a gran escala.*
- *Mayor estabilidad química y microbiana sobre todas las formas farmacéuticas orales. 1*
- *La identificación del producto es fácil y rápida y no requiere pasos adicionales si se utiliza un troquelado y/o monograma.*

Sin embargo, existen algunas desventajas asociadas al uso de comprimidos como son:

- *Difícil de tragar en caso de niños y pacientes inconscientes.*
- *Algunos fármacos se resisten a la compresión en compactos densos, debido a su naturaleza amorfa, de baja densidad.*
- *Los fármacos con mala hidratación, disolución lenta, absorción óptima alta en el tracto gastrointestinal pueden ser difíciles de formular o fabricar en forma de comprimido que siga proporcionando una biodisponibilidad adecuada o completa del fármaco.*
- *Los medicamentos de sabor amargo, con olor desagradable o sensibles al oxígeno pueden requerir encapsulación o recubrimiento. En tales casos, la cápsula puede ofrecer el mejor y más bajo costo.*

MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE COMPRIMIDOS

La compresión directa consiste en comprimir directamente el principio activo sólo o mezclado con otro compuesto lo cual permite reducir el número de operaciones requeridas (Figura 3). Al reducir el tiempo de producción se disminuyen los costos de operación.

El comprimido se disgrega en las partículas iniciales, no en gránulos, por lo que se aumenta el área superficial, lo cual puede originar una mayor velocidad de liberación del fármaco.

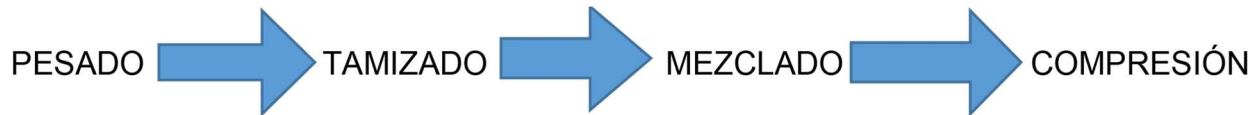


Figura 3. Esquema de las operaciones asociadas a la compresión directa.

El pesado tiene como finalidad conformar el lote según la receta previamente formulada, controlando el peso ingresado de cada materia prima para luego descargar la fórmula completa en un equipo de mezclado o amasado.

El tamizado es un proceso fundamental para la desintegración y/o separación de terrones, grumos e impurezas en polvos, generados en operaciones de carga o descarga de materias primas. La manipulación de ingredientes farmacéuticos requiere cumplir con una variedad de regulaciones de salud y seguridad. En este sentido, un tamiz desempeña un papel esencial en el proceso de fabricación de cada uno de los productos farmacéuticos, porque la calidad del producto y su integridad son aspectos de suma importancia (Figura 4).



Figura 4. Tamizadora. www.russellfinex.com

El mezclado es una operación que en farmacia tiene como objetivo fundamental el conseguir la máxima interposición entre varios componentes y una distribución lo más homogénea posible de los mismos. Es de máxima importancia que la dispersión del activo sea extremadamente homogénea para garantizar la uniformidad de las dosis en cada comprimido (Figura 5).



Figura 5. Mezcladora. www.medicaexpo.es

Finalmente, la compresión en el diseño y construcción de los equipos (tableteadoras) debe garantizar que el material no puede interactuar con el medicamento a fabricar. Esto significa que no puede haber reacción química con ninguna sustancia, ni generar partículas. Las tableteadoras automáticas en la actualidad son capaces de producir una gran cantidad de tabletas por minuto, pueden controlar el peso, tamaño y dureza de la tableta, lo cual es fundamental en el control de la calidad (Figura 6).



Figura 6. Tableteadora. www.ptk4u.com

Compresión de Granulado

La granulación es una operación unitaria en la que se lleva a cabo la unión de partículas más pequeñas, que generalmente son polvos finos, para formar gránulos o aglomerados de mayor tamaño. Este proceso se utiliza ampliamente en diversas industrias como la alimentaria, agroquímica, farmacéutica y minera. A través de la granulación, es posible obtener productos intermedios o listos para su comercialización al final de esta etapa. Estos procesos son ampliamente utilizados en diversas industrias, como la alimentaria, agroquímica, farmacéutica y minera.

A través de estos procesos, es posible obtener un producto intermedio o listo para su comercialización al finalizar esta etapa. Estos sectores aprovechan la granulación como una etapa clave en la producción para mejorar la manipulación, estabilidad y eficacia de los productos, satisfaciendo así las necesidades y exigencias del mercado.

Por otro lado, la Granulación por vía seca (Figura 7) es el método que consiste en compactar previamente compuestos los cuales en general son secos, posteriormente son triturados, tamizados y mezclados con lubricantes, para finalmente ser comprimidos.

La técnica conocida como "granulación por doble compresión" implica la agregación de componentes en polvo mediante la aplicación de alta presión, seguida de una fragmentación o troceado y, finalmente, una granulación a través de tamizado para lograr el tamaño de gránulo deseado. Este método es utilizado para obtener gránulos con propiedades específicas en términos de tamaño, densidad y uniformidad

Las técnicas más comunes utilizadas en este proceso son el briqueteado (slugging) y la compactación con rodillos. Estas técnicas se emplean como alternativas al método húmedo cuando el fármaco a granular es sensible a la humedad, a los líquidos de granulación o no es estable a altas temperaturas de secado. De esta manera, se logra obtener gránulos de alta calidad sin comprometer la estabilidad y las propiedades del fármaco durante el proceso de granulación. (Ochoa et. al., 2006).



Figura 7. Proceso de compresión por granulación por vía húmeda.

Dado lo anterior existe una gran diferencia en el número de operaciones necesarias para la elaboración de comprimidos de acuerdo con cada método como se muestra en la Tabla 1:

Tabla 1. Comparativa del número de pasos en cada tipo de compresión

COMPRESIÓN HÚMEDA	COMPRESIÓN SECA	COMPRESIÓN DIRECTA
Pesar	Pesar	Pesar
Mezclar	Mezclar	Mezclar
Aglutinar	Compactar	Comprimir
Amasar	Triturar	
Tamizar	Tamizar	
Secar	Mezclar	
Mezclar	Comprimir	
Tamizar		
Comprimir		

Comprimidos recubiertos.

A) Con recubrimiento de azúcar: Grageas

B) Con recubrimiento o cubierta pelicular (film-coated)

Las grageas son una variación funcional de los comprimidos de importancia médica y comercial ya que son comprimidos con un recubrimiento de azúcar, esto genera no una nueva forma farmacéutica, genera un producto que expande el uso de casi todos los fármacos a casi todos los grupos poblacionales.

El grajeado consiste en recubrir el comprimido de una capa de azúcar y abrillantarlo e incluso colorearlo. Todas las grageas constan por tanto por lo menos de dos partes, el núcleo y la envoltura (Figura 8).

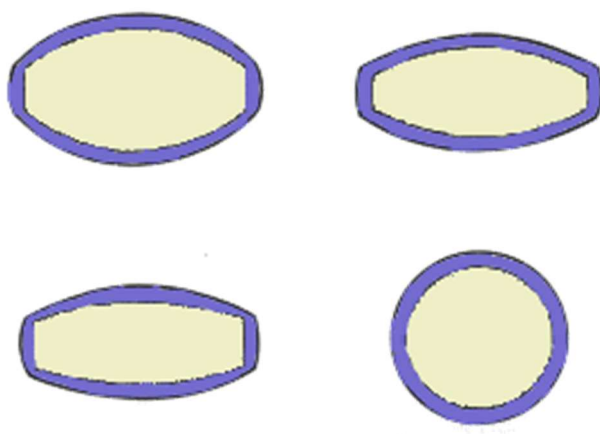


Figura 8. Vista vertical de diferentes formas de grageas.

El núcleo contiene en la mayor parte de los casos el principio activo, mientras que la envoltura está compuesta de sustancias indiferentes. Sin embargo, es también posible recubrir un pequeño núcleo indiferente con una envoltura que contenga un principio activo. En los últimos años se ha impuesto un tercer grupo que puede contener el principio activo tanto en el núcleo como también en la envoltura.[†]

[†] Las grageas fueron inventadas como chocolate en los Estados Unidos durante la época de la Guerra Civil Estadounidense. Durante ese conflicto estos dulces eran mandados a los soldados para su «sprit de corps» (francés esprit de corps, espíritu de cuerpo, sentido de pertenencia al grupo). En los años 1930 recibieron popularidad como golosinas para la época de pascua. Durante los inicios del siglo XX en Norteamérica se llamaba Jellybean a los hombres con características de dandi o de metrosexual. Una de las empresas que los fabrica es Jelly Belly Candy Company.

El proceso de fabricación es el mismo que el descrito para elaborar un comprimido, pero se adiciona principalmente una capa de azúcar en un proceso de recubrimiento (Grajeado) (Figura 9).

Existen tres procesos principales para el recubrimiento de comprimidos: recubrimiento con azúcar, recubrimiento con película y recubrimiento entérico.

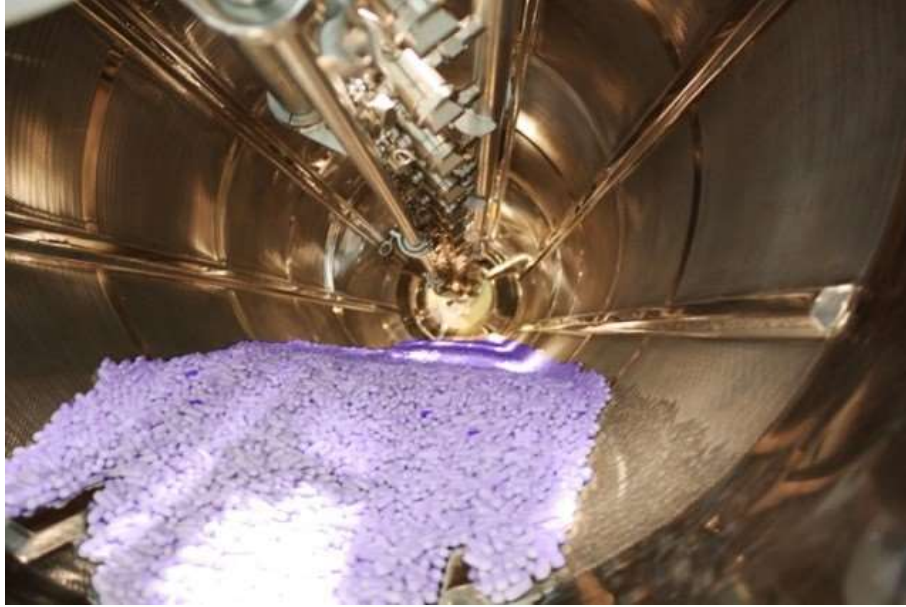


Figura 9. Proceso de recubrimiento por película (Grajeado)

Comprimidos especiales

Existen una variedad de comprimidos con usos específicos como:

A) Efervescentes.

Los comprimidos efervescentes son comprimidos sin película que suelen contener sustancias ácidas y carbonatos o bicarbonatos. Estos ingredientes reaccionan rápidamente en presencia de agua, liberando dióxido de carbono. Los comprimidos efervescentes ofrecen una excelente alternativa para lograr una acción rápida del fármaco. Por ejemplo, ciertos analgésicos pueden ser asimilados más fácilmente al absorberse rápidamente en el tracto gastrointestinal. Al estar en forma de solución acuosa, estos comprimidos evitan procesos como la disolución y la disgregación que ocurren con los medicamentos sólidos, lo que puede retrasar el inicio de la acción del fármaco.

B) De disolución en la cavidad bucal (comprimidos bucales y sublinguales).

La mucosa sublingual ofrece una superficie de absorción pequeña, esta mucosa es exclusivamente permeable al paso de sustancias no iónicas muy liposolubles, por lo que, solo se pueden administrar por esta vía fármacos que sean lo suficientemente potentes como para que, tras el paso de unas pocas moléculas a la circulación sistémica, se pueda obtener un efecto terapéutico.

C) Con recubrimiento gastrorresistente o entérico (enteric-coated tablets). Este método se emplea para recubrir una tableta o una cápsula con una sustancia que impide la liberación del medicamento hasta que llegue al intestino delgado, donde pueda absorberse.

D) De capas múltiples (layered tablets). Los comprimidos multicapa son utilizados para administrar varios compuestos farmacológicos, ya que esto permite:

- liberar uno o varios ingredientes farmacéuticos activos distintos en diferentes momentos;*
- separar ingredientes que serían incompatibles si se formularan juntos;*
- combinar una capa de liberación inmediata y una capa de liberación sostenida para mantener la concentración eficaz del fármaco durante un período de tiempo prolongado.*

E) De liberación controlada, que puede ser sostenida, retardada o prolongada. son aquellas en las que la velocidad y el lugar de liberación del activo o los activos es diferente del de la forma farmacéutica de liberación convencional, que es administrada por la misma vía.

F) Masticables (chewable tablets). Los comprimidos masticables se desintegran rápidamente cuando se mastican o se dejan disolver en la boca. Los comprimidos masticables son especialmente útiles en las formulaciones de comprimidos para niños y se emplean habitualmente en la preparación de comprimidos de vitaminas múltiples. También se utilizan en la administración de antiácidos y antiflatulentos (para eliminar la cantidad excesiva de gases en el estómago y los intestinos).

Excipientes

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de granulados o de mezclas homogéneas de uno o varios principios activos a los que se le adicionan diversos excipientes. ¿Pero qué son los excipientes?

Los excipientes son componentes que no tienen actividad farmacológica, pero que tienen como función la de proporcionar estabilidad biológica, física y química al fármaco, así como también de favorecer su dosificación, los excipientes deben ser inertes, es decir, no deben tener sabor y olor. Por otro lado, también deben tener un color compatible con el principio activo, sin embargo, principalmente deben ser estables en la fabricación y ser compatibles con los componentes a ser comprimidos.

Para la fabricación de comprimidos existen una gran variedad de excipientes y los más comunes según son los siguientes:

- ✓ Diluyentes: Sirve para proporcionar una masa adecuada, es decir ajustar el peso del comprimido (almidón de maíz, almodón de papa, almidón de arroz, lactosa, celulosa microcristalina, sacarosa, manitol, caolín, entre otros).
- ✓ Aglutinantes: Permite enlazar las partículas logrando así una buena dureza y baja friabilidad a bajas presiones de compresión (Gelatina en solución acuosa, almidón de maíz, almodón de papa, almidón de arroz, goma acacia, goma tragacanto, pectina).
- ✓ Lubricantes: Permite reducir la fricción que se genera entre el polvo y los punzones al momento de comprimir.
- ✓ Correctivos: Permite añadir características como color, sabor, y olor al comprimido.

CÁPSULAS

Las cápsulas son preparaciones sólidas, con una cubierta que puede ser dura o blanda y tener forma y capacidad variables, y que generalmente contienen una única dosis de un principio activo. En 1833 el farmacéutico francés François Aquille Bernabé Mothes patentó junto con Joseph Gérard Auguste Dublanc el primer procedimiento de fabricación de cápsulas o como ellos le llamaban “vejigas de Gelatina” invento que consistía en producir vejigas de gelatina, al sumergir una solución de gelatina en una pequeña bolsa de cuero llena de mercurio. La forma vacía de la cápsula posteriormente se llenó con medicamentos de base líquida introducidos mediante una pipeta y luego se selló con una gota de gelatina (Figura 10).

Más adelante Jules César Lehuby (1846) creó lo que el mismo llamó “*Mes enveloppes médicamenteuses*”, Lehuby describiría estos “sobres” como cilindros parecidos a los capullos de los gusanos de seda, formados por dos compartimentos ajustables uno en el otro que forman un cuerpo a modo de caja cilíndrica capaz de contener en su interior el principio activo requerido.

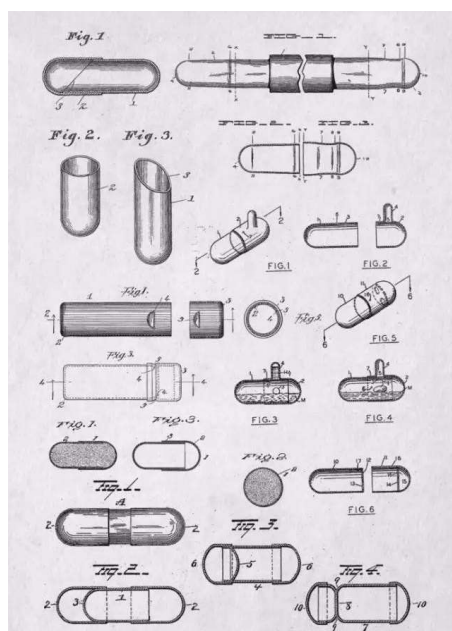


Figura 10. La primera patente de una cápsula de dos piezas se concedió en 1846 a Jules César Lehuby.

Proceso que fue mejorado por la introducción de punzones metálicos por el farmacéutico norteamericano F. A. Hubel, con esto se crean finalmente dos formas farmacéuticas las píldoras cubiertas de gelatina y las cápsulas duras de dos piezas. En los siguientes años se produjeron avances importantes como el uso de glicerina por el farmacéutico francés Taetz en 1873 mejorando la elasticidad y suavidad de las cápsulas lo que las hizo más fácilmente deglutibles.

En 1930, un ingeniero químico revolucionó el sector de la encapsulación con gelatina blanda, Robert Pauli Scherer quien en la casa de sus padres en Detroit diseño una máquina encapsuladora de troquelado rotativo este invento fue patentado en 1932, y en 1933 fundó la Gelatin Products Company, que se convirtió en la R.P. Scherer Corporation en 1947 (Figura 11).

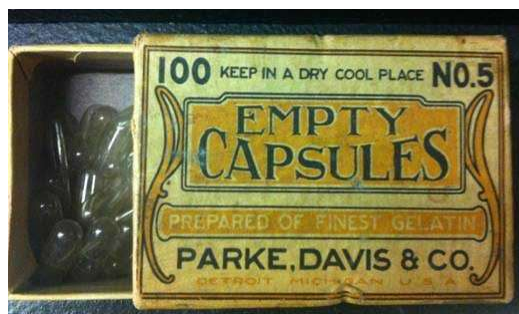


Figura 11. Cápsulas vacías de gelatina.

La palabra cápsula deriva del latín Capsula, que significa “caja o paquete pequeño”. Por lo tanto, las cápsulas de cubierta dura pueden considerarse envases para el suministro de sustancias farmacológicas formuladas generalmente diseñados para administración oral, aunque existen productos no orales para administración rectal o vaginal.

Las cápsulas como plataforma para la liberación retardada o controlada de liberación ofrecen numerosas ventajas y adaptabilidades sobre los comprimidos. Pueden contener fácilmente excipientes especiales, formulaciones y sistemas prefabricados para dirigirse a regiones específicas del tracto gastrointestinal.

Las cápsulas de gelatina pueden ser duras o blandas (Figura 12), dependiendo de su composición. Las cápsulas pueden constar de dos piezas, un cuerpo y una tapa, o pueden constar de una sola pieza. Las cápsulas de dos piezas suelen denominarse cápsulas de cáscara dura, y las de una pieza suelen denominarse cápsulas de cáscara blanda.



Figura 12. a) Cápsulas de gelatina dura y b) Cápsulas de gelatina blanda.

Existen algunas ventajas por usar cápsulas como forma farmacéutica, las cuales se enlistan a continuación:

- 1) Enmascarar el sabor y el olor desagradables de algunos medicamentos.*
- 2) Proporcionan una forma de dosificación suave, resbaladiza, fácil de tragar y portátil.*
- 3) Tienen una forma y un color elegantes y característicos.*
- 4) El nombre del medicamento, la potencia y el tipo de fabricación están impresos en su superficie para facilitar su identificación.*
- 5) Se fabrican de forma eficiente y productiva, y se envasan y expiden en un contenedor de gran capacidad sin que se rompan.*
- 6) Son más estables y tienen una vida útil más larga que sus equivalentes de dosificación líquida.*
- 7) Proporcionan una disponibilidad inmediata del fármaco contenido, ya que se requiere un mínimo de excipiente y poca presión para compactar el material, como es necesario en la presentación.*
- 8) Los médicos pueden prescribir diferentes combinaciones de fármacos y en proporciones variables para administrar en una cápsula según las necesidades del paciente.*
- 9) Las cápsulas pueden utilizarse para proporcionar una forma de dosificación con recubrimiento entérico o de liberación prolongada mediante el recubrimiento con diferentes polímeros y ceras.*

Y como desventajas

- A) Las cápsulas son poco recomendables como forma de administración de líquidos acuosos o hidroalcohólicos ya que podrían disolver la cubierta de gelatina.*
- B) No suelen utilizarse para la administración de materiales extremadamente solubles, como cloruro potásico, bromuro potásico, yoduro y cloruro amónico, ya que la liberación repentina de estos compuestos de la cápsula podría irritar el estómago.*

Cápsulas de gelatina dura

Las cápsulas vacías están compuestas de gelatina, azúcar y agua. Por lo tanto, pueden ser transparentes, incoloras y esencialmente insípidas. La mayoría de las cápsulas medicinales disponibles en el mercado contienen combinaciones de colorantes y aditivos para hacerlas inconfundibles, muchas de ellas con cápsulas y cuerpos de diferentes colores.

La gelatina se obtiene a partir de la hidrólisis parcial del colágeno de la piel, el tejido conectivo blanco y los huesos de los animales. En un entorno de extrema sequedad, parte de la humedad normalmente presente en las cápsulas de gelatina se pierde, y las cápsulas pueden volverse frágiles y desmenuzarse al manipularlas. Normalmente, las cápsulas de gelatina dura contienen entre un 13% y un 16% de humedad.

Sin embargo, si se almacenan en un entorno de alta humedad, las cápsulas absorben más humedad y pueden deformarse y perder su forma rígida. Dado que la humedad puede ser absorbida por las cápsulas de gelatina y puede afectar a los agentes higroscópicos que contienen, muchas cápsulas se envasan con un envase pequeño o un cilindro de material de silicona para protegerlas de la absorción de humedad atmosférica.

La gelatina es soluble en agua caliente y líquido gástrico; una cápsula de gelatina se disuelve rápidamente y expone su contenido. La gelatina, al ser una proteína, es digerida por enzimas proteolíticas y absorbida. Las cápsulas de cubierta dura se fabrican en dos partes: el cuerpo de la cápsula y la cápsula corta. Las cápsulas se producen industrialmente mediante la introducción mecánica de pasadores de la forma y el diámetro deseados en un depósito de mezcla de gelatina fundida a temperatura controlada.

Una vez secas, las cápsulas se ajustan mecánicamente a la longitud adecuada y se separan de los alfileres. Las cápsulas de gelatina vacías se fabrican en varias longitudes, diámetros y capacidades (Figura 13). El tamaño seleccionado para su uso viene determinado por la cantidad de material a encapsular. La densidad y la capacidad de compresión de la película determinarán en gran medida el grado en que puede envasarse en una cápsula. Sin embargo, la determinación final puede ser en gran medida el resultado de ensayos y errores.

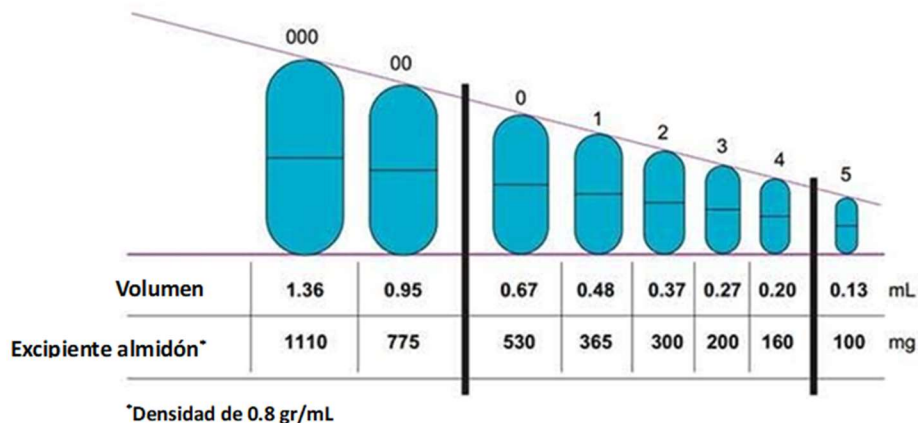


Figura 13. Tamaño de cápsula en función de volumen.

Llenado de cápsulas de gelatina dura

Las operaciones básicas de llenado de una cápsula de gelatina dura (Figura 14) son: montaje de las cápsulas en la base (a), separación (b), dosificación (c), ensamblaje de las dos partes (d) y liberación de la cápsula llena (e), esto es independientemente del tipo de máquina de llenado utilizada.

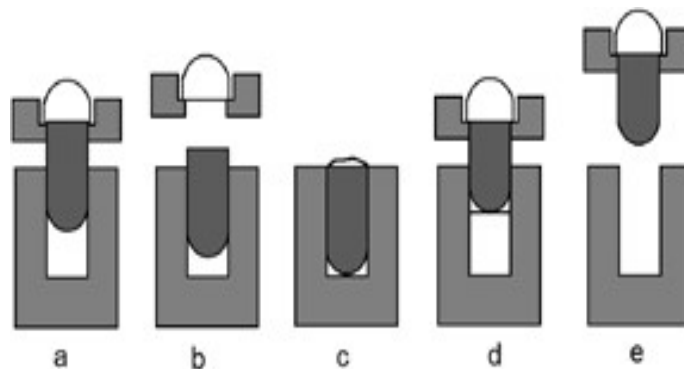


Figura 14. Operaciones de llenado de cápsula de gelatina dura.

Hay dos tipos de máquinas para el llenado de cápsulas, las automáticas y las manuales.

En los equipos automáticos, aquellos que se utilizan para la producción a escala comercial, las operaciones de llenado se realizan de manera automática mediante sistemas que facilitan la alimentación, separación, llenado y ensamblado de las cápsulas. La capacidad de llenado de estos equipos va de 9000 a 150 000 cápsulas por hora, algo imposible de igualar con los procesos de llenado manual.

Otras formas farmacéuticas que se clasifican como sólidos son:

Polvos: compuesta por una o varias sustancias mezcladas, finamente molidas para aplicación externa o interna. Ej: polvo de digital (en forma de cápsulas).

Oleosacaruros: mezcla de azúcar (sucrosa) y una esencia.

Granulados: mezcla de polvos medicamentosos y azúcar, repartida en pequeños granos.

SUPOSITORIOS

Son preparados sólidos de forma cónica o de bala (Figura 15); se ablanda o disuelve a la temperatura del cuerpo. Ej.: supositorios de aminofilina y óvulos: son supositorios vaginales.



Figura 15. Formas de supositorios.

Los supositorios son formas farmacéuticas sólidas cuya forma, superficie, volumen y consistencia favorecen su administración por vía rectal, vaginal o uretral. Deben disolverse o fundirse en la cavidad y pueden ejercer efectos locales o sistémicos.

Estas formas farmacéuticas pueden destinarse a tres objetivos bien diferenciados:

- *Acción mecánica.* Para provocar la evacuación en casos de estreñimiento. Se formulan con excipientes hidrófilos del tipo de la glicerogelatina que irritan la mucosa rectal y provocan por vía refleja el peristaltismo.
- *Acción local.* Para efectuar acción astringente y sedante sobre la mucosa rectal y los esfínteres. Normalmente se preparan con excipientes grasos. Deben proveer una cesión muy lenta del principio activo para retardar su posible absorción, ya que no se desean efectos sistémicos.
- *Acción sistémica o general.* Se formulan para favorecer la absorción del principio activo y su paso a la circulación general. Se pueden elaborar con excipiente hidrófilos y lipófilos siempre que faciliten la liberación lo más rápida y completa del fármaco.

Pueden clasificarse por:

- La vía de administración
Rectal, vaginal o uretral
- El modo de acción
Mecánica, local o sistémica
- Por la estructura interna
Supositorios en solución, en emulsión o suspensión

Polvos medicinales

Los polvos medicinales son sustancias pulverizadas o en forma de polvo que se utilizan con fines terapéuticos o medicinales. Estos polvos pueden contener ingredientes activos como medicamentos, hierbas, minerales o vitaminas que se han molido en partículas finas para facilitar su administración o aplicación (Figura 16).



Figura 16. Polvos farmacéuticos

Los polvos medicinales se han utilizado durante siglos en diversas culturas para tratar una amplia gama de dolencias y enfermedades. Pueden ser administrados de varias formas, como inhalación, ingestión o aplicación tópica. Algunos ejemplos de polvos medicinales incluyen:

Polvos para inhalación: Estos polvos se inhalan a través de la boca o la nariz para tratar afecciones respiratorias como el asma, la bronquitis o la congestión nasal. Pueden contener medicamentos como corticosteroides o broncodilatadores (Figura 17).



Figura 17. Rotahaler® cortesía de Glaxo Wellcome (Muñoz Cernada, 2006).

Polvos para la piel: Se utilizan para tratar afecciones dermatológicas como la dermatitis, la irritación cutánea o las infecciones fúngicas. Pueden contener ingredientes activos como antihistamínicos, antibióticos o antifúngicos (Figura 18).



Figura 18. Talco Farmacéutico ("Talco grado farmacéutico", 2023).

Polvos para uso interno: Estos polvos se ingieren por vía oral y se utilizan para tratar afecciones gastrointestinales, como la acidez estomacal o la indigestión. También pueden contener suplementos vitamínicos o minerales.

Es importante destacar que el uso de polvos medicinales debe hacerse siguiendo las indicaciones y recomendaciones de un profesional de la salud. La automedicación o el uso indebido de estos productos pueden ser perjudiciales para la salud. Siempre es recomendable consultar a un médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier tipo de polvo medicinal.

ANÁLISIS DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

El análisis farmacéutico nos suministra información sobre la identidad, la pureza, el contenido y la estabilidad de las sustancias básicas, los excipientes y los ingredientes activos farmacéuticos. En lo que se refiere a la calidad y seguridad de los medicamentos, las autoridades en todo el mundo fijan normas muy estrictas a la industria farmacéutica. Estas están documentadas en las farmacopeas, compendios oficiales de normas farmacéuticas reconocidas. Como instrumentos legales de protección de los consumidores, las farmacopeas garantizan el uso seguro de los medicamentos.

Los Métodos Generales de Análisis (MGA) establecen la metodología analítica para identificar y valorar sustancias, así como pruebas límite y análisis oficiales, sobre los cuales se basan las monografías contenidas en la FEUM.

Evaluación de Calidad en Comprimidos

Aspecto general: El aspecto general de los productos, su identidad y su aspecto general son esenciales para la aceptación por parte del consumidor, para controlar la uniformidad de un lote a otro y de una mesa a otra.

Forma y Tamaño: El grosor de los comprimidos puede medirse con un micrómetro o con otro dispositivo. El grosor de los comprimidos debe controlarse con una variación de $\pm 5\%$ del valor estándar. Es decir, debe estar dentro del 5% o menos del estándar establecido. Gran variación puede provocar problemas en el envasado y consumo (Figura 19).



Figura 19. Forma y tamaño de los comprimidos

Los factores que influyen en el espesor son:

- *Propiedades físicas del material a granel como forma del cristal y densidad.*
- *Propiedades de la granulación como densidad, volumen, tamaño de partícula y distribución del tamaño de partícula.*
- *Propiedades físicas y mecánicas de la muestra comprimida*
- *Altura de la matriz y el punzón, las cuales deberían estar estandarizadas.*
- *Se mide con un micrómetro.*

Uniformidad de Dosis Únicas: La uniformidad de las unidades de dosificación puede realizarse mediante dos ensayos de uniformidad de contenido y uniformidad de peso.

Es importante establecer que las pruebas de control de calidad incluidas en la farmacopea, y en general las descritas en los registros, se plantean de manera que puedan emplearse en muestras de tamaño reducido, como por ejemplo uno o unos pocos envases de una forma farmacéutica, en el caso de productos terminados, o una pequeña porción de materia prima.

Uniformidad de Contenido: Es importante establecer que las pruebas de calidad de formas farmacéuticas terminadas obedecen a la inquietud permanente del peligro que representa para la salud el ingerir fármacos con la dosificación incorrecta.

Como ejemplo de procedimiento Pérez y colaboradores realizaron el análisis de uniformidad de contenido para teofilina fabricadas por dos casas farmacéuticas de Costa Rica (Pérez-López, Morales-Alfaro, Rojas-Hernández, & Vargas-Vargas, 2014).

Se ensayaron diez dosis individuales del producto en estudio colocando las tabletas enteras en balones aforados de 100 mL; a cada uno se le añadieron 10 gotas de agua destilada, permitiendo el contacto del agua con la tableta hasta lograr su desintegración. Posteriormente se le agregaron cerca de 60 mL de agua destilada a cada balón y se colocaron en baño ultrasónico por 10 minutos, hasta lograr la disolución total del principio activo. Luego se colocaron en baño de agua fría los balones y se aforaron con el mismo disolvente cuando estos se encontraban a temperatura ambiente; después de aforarlos, se filtró cada uno con papel de filtro cuantitativo número 2, para eliminar los excipientes insolubles. Posteriormente se tomó una alícuota de 0,5 mL y se llevó a un balón de 100 mL con agua destilada, para obtener una concentración teórica esperada y aproximada de 7,5 mg/L. Se preparó una disolución madre de teofilina en agua destilada, con una concentración aproximada a 800 mg/L en un balón de 25 mL, a partir de un patrón de pureza conocida, y se diluyó 1 mL en 100 mL con agua destilada, para obtener una concentración de 8 mg/L. Por último, se midió la absorbancia del patrón y las muestras de teofilina en un espectrofotómetro UV/Vis, Perkin Elmer Lambda 20, utilizando agua destilada como blanco reactivo y se calcularon los miligramos de teofilina presentes en cada dosis ensayada y el porcentaje de lo etiquetado en cada caso. Como resultados obtuvieron poca variación en los resultados obtenidos para las dos casas comerciales con 156.81 ± 3.15 mg/tab para las tabletas producidas por LISAN, con un coeficiente de variación de 2.00%, y un rango de 10.08 mg/tab, y cada dosis ensayada se encuentra dentro del intervalo de 85% a 115% de lo etiquetado, según lo establecido en la Farmacopea de Estados Unidos como criterio de aceptación.

Es importante establecer que para cada principio activo deberá seguirse exclusivamente los procedimientos marcados en la farmacopea correspondiente. Por otro lado, se instruye a los analistas que deben prepararse adquirir experiencia en caracterización espectroscópica.

Uniformidad de peso: Para determinar la uniformidad de dosis en una preparación por este método, seleccionar 10 unidades y proceder como se indica a continuación para cada preparado farmacéutico.

Para tabletas sin recubrimiento y tabletas recubiertas con película.

1) Pesar con exactitud 10 tabletas individualmente, Calcular el contenido del principio activo en cada una de las 10 tabletas expresado como el porcentaje de la cantidad declarada, relacionando la masa de cada tableta con el resultado de la valoración del principio activo obtenido como se indica en la monografía individual del producto.

2) Calcular el valor de aceptación. Calcular el valor de aceptación como se indica en el Procedimiento para Uniformidad de contenido, reemplazando el contenido individual de las unidades dosis por el contenido estimado individualmente, X_i : $X_1, X_2 \dots, X_n$ = Contenido estimado individual de las unidades analizadas.

$$X_i = \frac{m_1 A}{\bar{m}}$$

Donde: $m_1, m_2 \dots m_n$ = Masas individuales de las unidades analizadas,
A = Contenido de principio activo (porcentaje de la cantidad declarada) determinado como se describe en la valoración.

= Media de las masas individuales ($m_1, m_2 \dots m_n$)

Friabilidad: La friabilidad describe la reducción de masa de una forma farmacéutica sólida, como pueda ser un comprimido sin recubrimiento, que tiene lugar cuando se la somete a un esfuerzo mecánico durante la manipulación, como el volteo, la vibración o el rozamiento. Es una forma de medir la capacidad de los sólidos compactados de resistir la abrasión o el desgaste por fricción durante la manipulación, el envasado y el transporte. Junto con la dureza, es una propiedad mecánica de granulados o polvos que resulta de su compactación, es un parámetro que indica la fuerza de unión intra e inter-partículas dentro del compactado o tableta.

Una pérdida de peso media máxima que no supere el uno por ciento (1 %) se considera aceptable para la mayor parte de los productos. Los comprimidos efervescentes y los masticables pueden tener distintas especificaciones de friabilidad.

El equipo necesario para realizar esta prueba se llama Friabilizador (Figura 20) que consiste en un tambor de acrílico transparente provisto de una tapa desmontable, el cual se acopla en su centro al eje mecánico de un motor que controla la rotación del dispositivo.

La superficie interna del tambor debe estar pulida para minimizar la estática durante la prueba. El diámetro interno del tambor es entre 283 a 291 mm, con una profundidad entre 36 a 40 mm y contiene en el interior un deflector o lamina curvada del mismo material, con forma de “S”, la cual actuara a manera de pala que vierte intermitentemente el material contenido en el tambor cuando este gire sobre su eje central.

Este deflector se extiende desde el centro del tambor hasta la pared exterior con un radio de 75.5 a 85.5 mm. El centro del tambor es un orificio con diámetro entre 24.5 a 25.5 mm, que permitirá introducir el tambor en el eje horizontal del motor del aparato. El tambor con su tapa, se fijará al eje mecánico mediante un tornillo o dispositivo que no permita la apertura de la tapa ni que se pierda el contenido durante la prueba.



Figura 20. Friabilizador.

Procedimiento: La prueba consiste en colocar en el interior del tambor una cantidad definida de unidades libres de polvo, las cuales se habrán pesado con exactitud y determinado su peso promedio antes de la prueba. Una vez cerrada la tapa del tambor, se hará girar este a 25 ± 1 rpm durante 4 min. Las unidades se deslizarán, rodarán e impactarán entre sí y con las paredes del tambor por la acción del vertido del deflector con cada giro del tambor.

Para unidades con una masa unitaria igual o menor que 650 mg, utilizar la cantidad para que el peso total se acerque a 6.5 g; procurar no exceder de 25 unidades. Cuando el peso unitario sea superior a 650 mg, utilizar una muestra de 10 unidades.

Para esta prueba está permitida la utilización de aparatos con doubles palas, o con más de un tambor, para la evaluación simultánea de varias muestras, si el tamaño o la forma de las unidades causa una rotación irregular, ajustar la base del tambor de modo que forme un ángulo de aproximadamente 10° con el eje horizontal para que las unidades no se obstruyan cuando quedan una junto a otra, lo que evitara que no caigan libremente.

En el caso de tabletas higroscópicas³, se requiere para la prueba un ambiente de humedad controlada.

Interpretación del resultado: La muestra pasa la prueba si después del ciclo de rotaciones las unidades solopresentan perdidas de masa por astillamiento o abrasión correspondiente a un peso promedio no mayor que 1.0 %.

Si se observan unidades agrietadas, laminadas, segmentadas o rotas, se considera que el producto no pasa la prueba. Si los resultados son difíciles de interpretar o si la pérdida de peso es mayor que el valor esperado, la prueba debe repetirse dos veces más y determinar la media de las tres pruebas. en cuyo caso la pérdida total de peso no debe ser mayor que 1.0 %.

Cálculos del porcentaje de friabilidad:

$$\frac{P_i - P_t}{P_i} \times 100 = \% \text{ de Friabilidad}$$

Donde:

P_i = Peso total de las unidades antes de poner en el Friabilizador.

P_t = Peso total de las unidades después de la Prueba de Friabilidad.

Dureza (Resistencia a la Ruptura): Las tabletas están sujetas a diversos eventos que implican una tensión considerable y efecto en la integridad de estos como los procesos de fabricación, entre los cuales se encuentra el envasado y el recubrimiento. Las tabletas deben estar en condiciones de resistir todos esos efectos y llegar a manos del paciente sin desgaste o rupturas. Por esas razones, la resistencia mecánica de las tabletas es importante y es un factor que se mide en forma rutinaria. Una medida de la integridad mecánica de las tabletas es la resistencia a la ruptura, que es la fuerza que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla. De forma general las tabletas se colocan entre dos platinas, una de las cuales se mueve y aplica suficiente fuerza a la tableta hasta provocar su ruptura.

En caso de tabletas convencionales redondas (de corte transversal circular), la carga ocurre a través del diámetro (carga diametral) y la fractura ocurre en ese plano. Para obtener una fuerza controlada se debe procurar que el tipo de carga aplicada (compresión, fricción, giro, etc.) y la velocidad de esta sea aplicada bajo condiciones definidas reproducibles, esto garantiza que la fuerza aplicada sea siempre la misma para poder estandarizar los resultados de prueba.

Procedimiento: Colocar el comprimido de forma diametral entre las dos platinas (Figura 21) y aumentar la presión de forma continua hasta que se produzca la ruptura. Realizar la medición a diez comprimidos, teniendo la precaución de eliminar todos los fragmentos de este antes de cada determinación. Orientar los comprimidos siempre en la misma dirección con respecto a la aplicación de la fuerza. Expresar el resultado como el valor promedio. Registrar el valor máximo y el valor mínimo de las fuerzas medidas e indicar el tipo de aparato y, cuando corresponda, la orientación del comprimido.

³ La *higroscopia* (del griego ὑγρός hygrós 'húmedo, mojado' y σκοπεῖν skopeîn 'observar, mirar'), también higroscopía o higroscopicidad, es la capacidad de algunas sustancias o materiales de absorber humedad del medio circundante. También es sinónimo de higrometría, que es el estudio de la humedad, de sus causas y sus variaciones (en particular, de la humedad atmosférica).

Interpretación: Los resultados se dan como valor mínimo, medio y máximo y dependen de las especificaciones del diseño de las tabletas, así como del equipo utilizado. Se pueden expresar en N, kg o Kp, donde $1 \text{ Kp} = 1 \text{ kg F} = 9.807 \text{ N}$.



Figura 21. Durómetro Universal

Desintegración: Este método se basa en el tiempo requerido por una forma farmacéutica sólida para desintegrarse en un fluido de prueba, en un tiempo determinado y bajo condiciones de operación preestablecidas. Este ensayo aplica a cápsulas y tabletas con o sin recubrimiento, así como a granulados y tabletas efervescentes. No se lleva a cabo en tabletas o granulados que requieren el cumplimiento del MGA 0291 Disolución, ni en tabletas masticables, trociscos y tabletas de liberación controlada (MGA 0521, Liberación controlada). Tampoco es aplicable a tabletas con dimensiones mayores que 20.0 mm (Figura 22).



Figura 22. Prueba de Desintegración.

La desintegración no implica la solubilización total de la gelatina o del contenido de la capsula, ni de la tableta. La desintegración completa se define como la condición en la que solo quedan sobre la malla del aparato, fragmentos insolubles de la tableta (Figura 25), residuos del recubrimiento de esta o de gelatina

de la capsula o bien una masa suave sin núcleo palpable; pudiendo observarse eventualmente residuos insolubles adheridos a la cara inferior del disco en caso de utilizar este.

La prueba de desintegración se efectúa empleando el aparato y los aditamentos (discos auxiliares), que se describen a continuación, según se indique en la monografía respectiva.

Procedimiento

Tabletas: En cada uno de los seis tubos de la canastilla, depositar una tableta. Colocar en cada tubo un disco (omitir el uso de disco en caso de que la monografía individual así lo indique). Poner el aparato en operación utilizando como líquido de inmersión agua a $37 \pm 2^\circ\text{C}$, o bien, el líquido de inmersión especificado en la monografía respectiva. Cuando haya transcurrido el tiempo indicado, elevar la canastilla para separarla del líquido de inmersión y observar las tabletas.

Tabletas con capa ácido resistente: En cada uno de los seis tubos de la canastilla colocar una tableta. Si las tabletas están cubiertas con una capa de sustancias solubles, sumergir la canastilla en agua a temperatura ambiente, durante 5 min. Poner en movimiento el aparato sin discos, usando como líquido de inmersión, SR fluido gástrico simulado a $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Transcurrida 1 h, elevar la canastilla para separarla del líquido de inmersión y observar las tabletas. No debe haber evidencia alguna de desintegración, rompimiento o ablandamiento. Enseguida, poner el aparato en movimiento, usando SR fluido intestinal simulado a $37 \pm 2^\circ\text{C}$, durante el tiempo especificado en la monografía. Elevar la canastilla para separarla del líquido de inmersión y observar las tabletas.

Pastillas o tabletas bucales: Proceder como se indica para tabletas omitiendo usar los discos. Transcurridas cuatro horas elevar la canastilla para separarla del líquido de inmersión y observar las pastillas.

Tabletas sublinguales: Proceder como se indica para tabletas omitiendo el uso de discos. Transcurrido el tiempo límite especificado en la monografía respectiva, elevar la canastilla para separarla del líquido de inmersión y observar las tabletas sublinguales.

Cápsulas de gelatina dura o blanda: Proceder como se indica para tabletas omitiendo usar los discos. Colocar un tamiz de alambre removible (malla n.º 10) en la parte superior de la canastilla. Observar las cápsulas cuando ha transcurrido el tiempo especificado en la monografía respectiva.

Granulados y tabletas efervescentes: Colocar una tableta o una unidad de dosis de granulado efervescente en un vaso de precipitados que contenga 200 mL de agua a temperatura ambiente. La tableta o el granulado se desintegran cuando cesa la emisión de burbujas alrededor de los fragmentos de muestra. Repetir la operación con otras cinco unidades de dosificación. La muestra satisface la prueba si cada uno de los seis ensayos se desintegra de la manera descrita dentro de un tiempo de 5 min.

Interpretación

Transcurrido el tiempo especificado en la monografía del producto, todas las unidades dosis deben haberse desintegrado completamente. Si no ha sucedido así con una o dos unidades, repetir la prueba con otras 12; de un total de 18 unidades ensayadas, cuando menos 16 deben desintegrarse completamente.

REFERENCIAS

- Commissioner, O. of the. (n.d.). Dosage forms. U.S. Food and Drug Administration. Retrieved January 9, 2023, de <https://www.fda.gov/industry/structured-product-labeling-resources/dosage-forms>.
- Le Hir A., Farmacia Galénica. Masson, 1995.
- “Inventor of the Compressed Tablet: William Brockedon”. The Chemist and Druggist. 1954.
- Lourdes Ochoa D., Manuela Igartua O., Rosa María Hernández M., Alicia R. Gascón Y José L. Pedraz M., Vitae, Revista De La Facultad De Química Farmacéutica ISSN 0121-4004 Volumen 13 número 1, año 2006, pp. 40-47.
- L. Augsburger and S. W. Hoag, Eds., Pharmaceutical Dosage Forms: Capsules. Routledge - Taylor & Francis Group, 2018.
- Rodríguez Nozal, Raúl y González Bueno, Antonio., Instrumentos, utensilios, aparatos y procedimientos en las primeras etapas de la industrialización farmacéutica, 2008.
- Detroit Historical Society, “Encyclopedia Of Detroit: Scherer, Robert Pauli,” 2021. <https://detroithistorical.org/learn/encyclopedia-of-detroit/scherer-robert-pauli> (acceso Enero, 20, 2021).
- https://www.metrohm.com/es_mx/products/8/0005/80005139.html
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. - undécima edición. -México: secretaria de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2014.
- Pérez-López, E; Morales-Alfaro, K; Rojas-Hernández, A; Vargas-Vargas, A. Prueba comparativa de uniformidad de contenido en tabletas de teofilina (150 mg/tab) de dos casas farmacéuticas en Costa Rica. Tecnología en Marcha. Vol. 27, N° 2, 2014, Pág 51-57.
- 11. MGA 0641. Partículas extrañas en ungüentos oftálmicos. (2015). Nanopdf.com. Recuperado el 27 de marzo de 2023, de https://nanopdf.com/download/mga-0641-particulas-extraas-en-ungentos-oftalmicos_pdf

CAPÍTULO 4

ANÁLISIS FARMACÉUTICOS DE FORMAS FARMACÉUTICAS SEMISÓLIDAS

DR. MIGUEL ÁNGEL VELÁZQUEZ CARMONA. [HTTPS://ORCID.ORG/.0000-0001-7683-0412](https://orcid.org/.0000-0001-7683-0412)

DRA. CINTYA VALERIO CÁRDENAS. [HTTPS://ORCID.ORG/.0000-0002-1214-8702](https://orcid.org/.0000-0002-1214-8702)

Universidad Popular de La Chontalpa. División Ciencias Básicas e Ingeniería

La forma farmacéutica (galénica) se refiere al resultado de combinar un principio activo (fármaco) con un principio inactivo (excipiente) para crear un medicamento que pueda ser administrado. Existen diversas formulaciones para uso dermatológico, tanto con fines terapéuticos como cosméticos, que corresponden a diferentes formas farmacéuticas. Estas formulaciones pueden clasificarse en tres grupos principales según su estado físico:

- Formas líquidas: incluyen lociones, fomentos, entre otros.
- Formas semisólidas: como ungüentos, pomadas, cremas, etc. (Figura 1)
- Formas sólidas: como polvos medicinales, entre otros.

Por otro lado, la vía de *administración tópica* se utiliza al aplicar los fármacos sobre *la piel o las mucosas*. Dentro de la vía tópica se consideran diferentes formas de administración, como la inhalatoria (aerosoles, inhaladores), la intranasal, la conjuntival, la vaginal (óvulos) y la tópica cutánea propiamente dicha. La vía tópica cutánea se emplea con el objetivo de obtener un efecto terapéutico a *nivel local*, sin que se busque, en general, la absorción de los principios activos (López García, Ortonobes Roig, & García Rebollar, 2015).



Figura 1. Formas Farmacéuticas semisólidas

Las formas semisólidas son una categoría de formas farmacéuticas que se utilizan comúnmente en la administración tópica. Estas formas galénicas están diseñadas para aplicarse sobre la piel o las mucosas y liberar el principio activo de manera controlada en el área de aplicación.

Las formas semisólidas, como las cremas, ungüentos y pomadas, tienen una consistencia intermedia entre líquida y sólida. Estas formulaciones contienen principios activos disueltos, suspendidos o dispersos en una base adecuada, que puede consistir en una mezcla de sustancias oleosas y acuosas, emulsionadas o gelificadas. La elección de la base depende de varios factores, como la naturaleza del principio activo, la zona de aplicación y las propiedades deseadas de la forma farmacéutica por lo que la administración tópica de formas semisólidas permite que el principio activo actúe directamente en la superficie de la piel o las mucosas, lo que puede proporcionar un efecto localizado. Además, permiten una liberación controlada del fármaco, lo que puede aumentar la duración y la eficacia del tratamiento y también pueden ofrecer ventajas en términos de comodidad y aplicación. Por ejemplo, las cremas y geles se extienden fácilmente sobre la piel, mientras que los ungüentos pueden ser más espesos y proporcionar una barrera protectora adicional.

CONCEPTO

Las formas farmacéuticas semisólidas son preparaciones de consistencia semisólida destinadas a ser aplicadas sobre la piel o sobre ciertas mucosas, con el fin de ejercer una acción local, o dar lugar a la penetración percutánea de medicamentos, o por su propia acción emoliente o protectora. Entre estas formas se encuentran las pomadas, las pastas, las cremas y el gel.

CLASIFICACIÓN

Las formas farmacéuticas semisólidas se pueden clasificar en diferentes categorías según sus características y propiedades. Algunas de las formas farmacéuticas semisólidas más comunes son las siguientes:

Cremas: Las cremas son emulsiones semisólidas que contienen una fase acuosa dispersa en una fase oleosa. Son fáciles de extender sobre la piel y suelen tener una consistencia ligera y suave. Se utilizan principalmente para aplicaciones tópicas (Figura 2).

Además, son formas farmacéuticas semisólidas emulsionadas que contienen uno o varios principios activos y hasta un 80% de agua. Este término se ha aplicado tradicionalmente a los semisólidos que poseen una consistencia relativamente fluida formulada ya sea como una emulsión agua en aceite o aceite en agua.

Sin embargo, más recientemente el término ha estado restringido a los productos que consisten en emulsiones aceite en agua o dispersiones acuosas microcristalinas de ácidos grasos o alcoholes de cadena larga que son fácilmente lavables, cosmética y estéticamente más aceptables.



Figura 2. Cremas

En la actualidad cuando nos referimos a cremas corporales es muy difícil no asociarlas a las cremas para prevenir el envejecimiento del rostro sin embargo, son muchos más los aspectos benéficos del uso de cremas corporales según sugiere COLINEAL (Capybara, 2021).

- *Hidratación la piel seca.*
- *Promueve en tu piel un aroma fresco.*
- *Evitan la formación de acné*
- *Evitan irritación y comezón.*
- *Suavizan las zonas ásperas de tu piel.*
- *Protegen tu piel de los rayos UV.*
- *Retrasan el envejecimiento.*

Ungüentos*: Los ungüentos son preparaciones semisólidas que consisten en una base oleosa en la que se dispersan los principios activos. Tienen una consistencia más espesa que las cremas y proporcionan una barrera protectora en la superficie de la piel. Pueden ser más oclusivos y se utilizan para aplicaciones locales prolongadas (**Figura 3**). El término "ungüento" se refiere a un medicamento que se aplica externamente en el cuerpo. Son pomadas que combinan sustancias grasas con principios activos y, a diferencia de las cremas, *no contienen agua*.

* La noción de ungüento proviene del vocablo latino *unguentum*. El término permite hacer referencia a la sustancia que puede untarse o ungirse (<https://definicion.de/unguento/>).

Este tipo de preparaciones ha existido desde hace mucho tiempo. En los años 1600 se desarrolló el conocido caso de Zugarramurdi donde se descubrieron veintidós ollas, una serie de polvos y cocciones elaborados a partir de *plantas, grasa, cenizas, sapos*, etc., que se decía servían para desplazarse por el aire y acudir a ciertas reuniones a lomos de una escoba, o bien a lomos de un animal, especialmente un lobo (Real Academia Nacional de Medicina de España, 2018).



Figura 3. Ungüento.

Desde el punto de vista químico, los ungüentos son muy variados. Su característica común es su composición grasa y su estado semisólido a temperatura ambiente. Por lo general, la base del ungüento está compuesta por *vaselina*, que es una mezcla de hidrocarburos. También se pueden utilizar *lanolina* o *parafina líquida*. Entre los ingredientes comunes se encuentran diferentes tipos de aceites, como el aceite de almendras o el aceite de sésamo, así como cera de abeja.

Pomadas: Las pomadas son similares a los ungüentos, pero generalmente tienen una consistencia más sólida y viscosa. Están compuestas por una base oleosa y se utilizan para tratamientos tópicos que requieren una acción prolongada (Figura 4). Al igual que los ungüentos las pomadas no tienen agua, sino que tradicionalmente suelen estar compuestas por *grasa* y otros ingredientes que le otorgan una consistencia semisólida. Gracias a sus principios activos esta puede servir como remedio.[†]

Pomada proviene del término en latín '*pomum*', la palabra con la que antiguamente se designaba a la manzana, posteriormente se derivó en *pomata* en italiano o *pommade* en francés, se empezó a denominar *pomada* a aquellas preparaciones que por su desagradable olor se les agregaban pequeños trozos de fruta como la manzana (López, 2023).

Las pomadas son ungüentos semisólidos que combinan sustancias grasas con extractos de plantas medicinales. Estas pomadas pueden ser aplicadas sobre la piel para tratar diferentes afecciones, como

[†] Dato curioso

En la Edad Media, se llamaba "ungüentario" al ayudante que preparaba ungüentos a pedido de los médicos. Estas personas desempeñaban un papel similar al de los farmacéuticos en la actualidad (Pérez & Gardey, 2020).

irritaciones cutáneas, quemaduras leves, heridas o dolores musculares.



Figura 4. Pomada <https://www.ecured.cu/Pomada>

Geles: Los geles son preparaciones semisólidas que contienen una red tridimensional de polímeros dispersos en un líquido acuoso o hidroalcohólico. Tienen una consistencia gelatinosa y se caracterizan por su capacidad de retener grandes cantidades de agua. Son fáciles de aplicar y se utilizan en una amplia gama de aplicaciones tópicas (**Figura 5**).

Los geles se componen de un solvente espesado mediante la adición de sustancias coloidales. Estos coloides son polímeros gelificantes que conforman la fase dispersa, mientras que el solvente líquido constituye la fase continua.

En la mayoría de los casos, la fase continua de los geles está compuesta por agua o soluciones hidroalcohólicas, lo que da lugar a los conocidos hidrogeles. Sin embargo, también es posible gelificar aceites, lo que resulta en los lipogeles. Además, se pueden utilizar los polímeros para gelificar la fase acuosa de una emulsión, creando lo que se conoce como crema-gel (Marian de Diego, 2016)

VENTAJAS DE USAR GELES

Estos excipientes son una de las formas semisólidas más utilizadas porque presentan una serie de ventajas:

- Son muy bien tolerados, ya que en su mayor parte están constituidos por agua, que es inocua e inerte.
- Son muy refrescantes y ligeros, porque favorecen la pérdida del agua a través de la piel y una vez evaporada aquella deja muy poco residuo.
- Poseen una buena extensibilidad, formando películas continuas sobre la piel, lo que facilita la absorción de los fármacos.
- No contienen grasa por lo que no manchan y en caso de que impregnen alguna prenda, se lavan fácilmente con agua.
- Suelen ser transparentes por lo que presentan un aspecto agradable que favorece la adherencia a los tratamientos.
- En general son muy económicos ya que el agua es el componente mayoritario y puede llegar a constituir hasta el 99% del excipiente.
- Muchos de ellos pueden utilizarse tanto sobre la piel como en mucosas y algunos se utilizan incluso por vía interna para la lubricación de sondas o catéteres.



Figura 5. Geles[‡]

TIPOS DE GELES

Existen varias clasificaciones, en función del número de fases, la afinidad entre las mismas, las características de los polímeros utilizados, etc.

La más práctica es la basada en el origen y características de los gelificantes **Tabla 1**.

ORIGEN	EJEMPLO	USO
Natural	Almidón, Pectina Goma Arábica, Agar y Gelatina	Elaboración de fórmulas tópicas Espesantes de formas orales (más habitual)
Semisintético	Metilcelulosa, Carboximetilcelulosa, Hidroxietilcelulosa, Hidroxipropilcelulosa.	Agente suspensor, estabilizante, espesante y emulgente de geles y pomadas, y como coloide protector (previene la coalescencia o aglomeración de gotículas y partículas, inhibiendo así la formación de sedimentos)
Sintético	Derivados del Ácido acrílico	El poliacrilato de sodio entrecruzado se utiliza como absorbente en pañales, productos para incontinencia, productos de higiene femenina y absorbente en cables de transmisión.

Tabla 1. Tipos de Geles por su origen

Estos geles tienen propiedades únicas que los hacen adecuados para una variedad de aplicaciones y usos farmacéuticos, como la administración tópica, y se utilizan para tratar afecciones cutáneas como la dermatitis, quemaduras, heridas, infecciones, psoriasis, acné, entre otros. Los geles orales se utilizan para administrar medicamentos por vía oral. Pueden contener ingredientes activos que

[‡] <https://cosmeticadoctoralia.com/gel-de-carbopol/>

se liberan gradualmente en el tracto gastrointestinal, lo que permite una absorción más lenta y controlada.

También se utilizan geles orales para el alivio del dolor bucal, como las aftas o úlceras bucales y por último los geles oftálmicos se utilizan en el tratamiento de enfermedades oculares, como infecciones, sequedad ocular o glaucoma. Estos geles son viscosos y se adhieren a la superficie del ojo, lo que permite una liberación prolongada y una mayor duración del efecto del medicamento.

Por otro lado, existen geles de administración intravaginal que se utilizan para administrar medicamentos o tratamientos en el área vaginal. Pueden utilizarse para tratar infecciones vaginales, sequedad vaginal o para la administración de anticonceptivos locales y administración rectal que se utilizan para administrar medicamentos por vía rectal estos pueden contener ingredientes activos para tratar afecciones como hemorroides, inflamación rectal o enfermedades inflamatorias del intestino.

Además de estos usos, los geles farmacéuticos también pueden utilizarse en la fabricación de medicamentos para mejorar la estabilidad de los ingredientes activos, como agentes gelificantes en formulaciones líquidas, para mejorar la adhesión de apósitos o parches transdérmicos, y como vehículos para la administración de medicamentos a través de sistemas de liberación controlada.

Pastas: Las pastas son preparados semisólidos que contienen partículas finamente divididas, como polvos, suspendidas en una base viscosa. Tienen una consistencia más densa y granular. Se utilizan principalmente en aplicaciones dentales y dermatológicas y además se han utilizado tradicionalmente con gran efectividad en el tratamiento de afecciones dermatológicas que involucran exudación y/o inflamación (**Figura 6**).

La aplicación de las pastas tiene como objetivo principal lograr una reducción de la temperatura en la zona inflamada, independientemente de los principios activos incorporados en su formulación. Las pastas grasas logran este efecto debido a que la temperatura de fusión de los componentes grasos que las componen suele ser cercana a la temperatura fisiológica del cuerpo humano. Cuando se aplica la pasta sobre la piel, la fase grasa tiende a fundirse, absorbiendo el calor cutáneo. Este proceso contribuye a disminuir la temperatura local en el área inflamada, lo que a su vez ayuda a aliviar la sensación de calor y reducir la inflamación (Garrote, 2001).



Figura 6. Pastas Farmacéuticas

Cada una de estas formas farmacéuticas semisólidas tiene propiedades y características específicas que las hacen adecuadas para diferentes aplicaciones terapéuticas y cosméticas. La elección de la

forma semisólida depende de factores como el tipo de afección, la zona de aplicación y las preferencias del paciente.

FORMAS FARMACÉUTICAS SEMISÓLIDAS DE APLICACIÓN TÓPICA

Las formas semisólidas son un grupo diverso de preparados farmacéuticos que se distinguen por su consistencia semisólida y mayor viscosidad que el agua. Están diseñadas específicamente para su aplicación sobre la piel o ciertas mucosas, con el propósito de ejercer una acción local o facilitar la penetración de los medicamentos que contienen.

Estas formas farmacéuticas están compuestas por una base, ya sea simple o compuesta, que también se conoce como vehículo o excipiente. En esta base, se disuelven o dispersan uno o varios principios activos, que son los componentes farmacológicamente activos del producto.

Evaluación de Calidad

La evaluación de calidad en formas farmacéuticas semisólidas es un proceso esencial para garantizar la seguridad, eficacia y estabilidad de estos productos antes de que sean comercializados y utilizados por los pacientes. Las formas farmacéuticas semisólidas incluyen cremas, ungüentos, geles y pomadas, entre otros. A continuación, se describen algunos aspectos clave que se evalúan durante este proceso:

- A. *Identificación y composición:* Se verifica que los ingredientes activos y excipientes estén presentes en las cantidades y proporciones correctas, y que se correspondan con la formulación prevista.
- B. *Uniformidad:* Se examina si la distribución de los ingredientes es homogénea en toda la preparación, evitando la presencia de zonas de alta concentración o segregación.
- C. *Aspecto y color:* Se evalúa la apariencia general del producto, asegurándose de que cumpla con las especificaciones de color, textura y consistencia esperadas.
- D. *pH:* En el caso de geles y cremas, se mide el pH para asegurar que esté dentro de los límites adecuados para garantizar la estabilidad y tolerancia cutánea.
- E. *Peso y volumen:* Se determina el peso y volumen de cada unidad del producto para verificar si están dentro de los rangos aceptables.
- F. *Pruebas de disolución:* Para ciertas formas semisólidas, como cremas y geles, se realizan pruebas de disolución para evaluar la liberación del principio activo y la disponibilidad del medicamento.
- G. *Pruebas de estabilidad:* Se someten las muestras a condiciones de almacenamiento acelerado y controlado para evaluar cómo cambian con el tiempo y garantizar que mantengan sus propiedades y calidad durante su vida útil.
- H. *Microbiología:* Se llevan a cabo pruebas para evaluar la presencia de microorganismos patógenos y asegurar que el producto sea microbiológicamente seguro.
- I. *Envase y etiquetado:* Se verifica que el envase sea adecuado para proteger el producto y que el etiquetado cumpla con todos los requisitos legales y de información al paciente.

Es importante tener en cuenta que los requisitos específicos para la evaluación de calidad pueden variar según la regulación de cada país y el tipo de producto semisólido en cuestión. Las autoridades sanitarias, como la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos o la EMA (European Medicines Agency) en Europa, establecen lineamientos y normas que los fabricantes deben seguir para garantizar la calidad y seguridad de los medicamentos semisólidos.

PRUEBAS DE CALIDAD

Aspecto: Vaciar por separado el contenido de 10 envases de la muestra, a cajas de Petri limpias y secas. Observar bajo condiciones adecuadas de visibilidad. La muestra es una masa untuosa, homogénea, tersa y libre de partículas extrañas. El análisis del aspecto en una pasta es una parte fundamental de la evaluación de calidad.

Color y apariencia visual: Observar el color general de la pasta y asegurarse de que sea uniforme en toda la muestra. Buscar cualquier cambio inusual en el color que pueda indicar deterioro o contaminación.

Textura y consistencia: Se debe tocar la pasta con los dedos o una espátula y evaluar su consistencia y textura. Debe ser homogénea, suave y sin grumos, gránulos o partículas extrañas.

Brillo y opacidad: La pasta debe tener el brillo y la opacidad esperados según su formulación. El brillo excesivo o la opacidad insuficiente pueden indicar problemas de fabricación.

Partículas: La prueba está diseñada para comprobar los límites del número y tamaño de partículas metálicas o de otra naturaleza, que puedan encontrarse en ungüentos. Esta prueba se basa en un proceso de calentamiento para sedimentar las partículas contenidas en un medicamento dado y en la cuenta de aquellas que contengan un tamaño mayor de 50 μm .

Procedimiento: Extraer tan completamente como sea posible el contenido de cada uno de 10 tubos del producto y transferirlo por separado a cajas de Petri de vidrio claras de fondo plano de 60 mm de diámetro que estén libres de ralladuras, extendiendo la muestra en el fondo de la caja. Tapar y calentar las cajas en una estufa entre 85°C y 110 °C durante 2 h, aumentando la temperatura ligeramente, si fuera necesario para asegurar que se obtenga un estado fluido totalmente. Evitar cualquier interrupción en el proceso mencionado y permitir que las muestras solidifiquen a temperatura ambiente y sin agitación. Quitar las tapas e invertir las cajas y observarlas en el microscopio, con aumento de 30X y medir las partículas con el micrómetro ocular (disco micrométrico de una pieza) que ha sido calibrado al aumento usado. Observar con luz directa y adicionalmente dirigir una fuente de luz de tal manera que incida en ángulo de 45° con la superficie de la muestra examinada. Examinar todo el fondo de la caja Petri en busca de partículas metálicas, variando la intensidad de la iluminación.

Dichas partículas metálicas son reconocidas por sus características de reflexión a la luz. Contar el número de partículas metálicas de 50 μm o mayores, en cualquier dimensión. A continuación, repetir las observaciones para otro tipo de partículas y conservar, por separado, ambos grupos de resultados, para efectos de interpretación.

Interpretación: La prueba es satisfactoria si de acuerdo con los resultados obtenidos se cumple con los siguientes requisitos para partículas metálicas de más de 50 μm : *que el número total de partículas encontradas no exceda al número de 50*, considerando los 10 tubos examinados; y que

no más de una de las muestras observadas contenga más de 8 partículas; y, por último, que ninguna de las partículas encontradas sea mayor de 90 μm .

Si no se cumple lo anterior, repetir la prueba con 20 muestras adicionales del producto. La prueba es satisfactoria si se cumplen los requisitos siguientes: Si en el total de las 30 muestras examinadas el número de partículas no excede de 150. Que cuando en más de tres de las muestras examinadas, se observen no más de 8 partículas en cada tubo.

Otras partículas. Se cuenta el número de partículas de otra naturaleza que las metálicas, que sean de 50 μm o mayores y realmente visibles bajo las condiciones descritas en la prueba; las especificaciones se satisfacen si el número total de partículas en los 10 tubos no es mayor de 50 y si en no más de un tubo se encuentran más de ocho de ellas. Si los resultados encontrados son mayores, la prueba se repite, empleando 20 tubos de muestra; las especificaciones se satisfacen si el número total de partículas antes mencionadas de 50 μm o mayores, no son más de 150 en los treinta tubos sometidos a la prueba y si no más de tres de los tubos contienen ocho de ellas (MGA 0641. Partículas extrañas en ungüentos oftálmicos, 2015).

Fugas: Limpiar y secar completamente con una tela absorbente, la superficie de no menos de 10 tubos. Colocar cada tubo en posición horizontal, sobre una hoja de papel Secante absorbente y mantener en una estufa a $60 \pm 3^\circ\text{C}$, durante 8 h. No hay fugas ni en el cuerpo del tubo ni en la tapa. No se toman en cuenta trazas del medicamento que provengan de la parte externa del doblez del tubo o de la rosca de la tapa. Si se observan fugas en un tubo, repetir la prueba con 20 tubos más. La muestra satisface la prueba, si solamente un tubo de los 30 probados presenta fugas.

Contenido mínimo: El contenido neto promedio para los 10 envases de producto, no debe ser menor que la cantidad de gramos o mililitros especificada en la etiqueta (MGA 0221).

Adicionalmente según la monografía de la forma farmacéutica se debe realizar pruebas de Ensayo de Identidad (MGA 0511), Esterilidad (MGA 0381), Valoración (MGA 0991). Deberán seguir los procedimientos especificados en cada monografía. En general se realizan los mismos tipos de procedimientos con pequeñas variaciones e interpretaciones (FEUM, 2014).

REFERENCIAS

- Capybara, S. E. O. (2021, March 8). 7 beneficios de las cremas corporales. Retrieved July 13, 2023, from Colineal website: <https://colineal.com/blogs/tips-e-ideas/beneficios-cremas-corporales>.
- Garrote, A. (2001). Las pastas como forma farmacéutica. Aplicación terapéutica. Offarm, 20(10), 108–111. Retrieved from <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-las-pastas-como-forma-farmacéutica--13021230>
- López García, B., Ortonobes Roig, S., & García Rebollar, C. A. (2015). Ungüentos, pomadas, cremas, geles y pastas: ¿es todo lo mismo? Retrieved July 13, 2023, from Fapap.es website: https://fapap.es/files/639-1294-RUTA/FAPAP_4_2015_Unguentos_pomadas.pdf
- FEUM, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2014 –Undécima edición. – México: Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- Marian de Diego, J. del A. (2016). Geles. Panorama Actual Med., 40, 398. Retrieved from <https://www.farmacéuticos.com/pam/temas/formulacion/geles/>
- Pérez Porto, J., Gardey, A. (30 de marzo de 2020). Ungüento - Qué es, definición y concepto. Definicion.de. Última actualización el 22 de marzo de 2021. Recuperado el 13 de julio de 2023 de <https://definicion.de/unguento/>
- Real Academia Nacional de Medicina de España (Ed.). (2018). ANALES RANM (Vol. 135). doi:10.32440/ar.2018.135.01

CAPÍTULO 5

ANÁLISIS DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS

DE LA TORRE ESPINOSA ZAMARIA YOSELIN ², Y HERNÁNDEZ CASTELLANO SARA ¹
UNIVERSIDAD POPULAR DE LA CHONTALPA UPCH UNIDAD HEROICA CÁRDENAS, TABASCO¹.
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE OCCIDENTE UADEO UNIDAD GUASAVE, SINALOA²
ORCID: 0000-0003-1278-858X, ORCID: 0000-0002-6696-4457

RESUMEN

Las formas farmacéuticas líquidas (FFL), son fármacos diseñados para administrarse por vía oral, tópica, y parenteral. Estas, presentan un rápido efecto terapéutico, y debido a su facilidad de administración son las más aceptadas en pacientes pediátricos (neonatos y niños), geriátricos y/o comatosos. Las FFL se encuentran en una constante innovación, por lo que, el profesional farmacéutico deberá conocer sus procesos de calidad bajo las normativas y procedimientos normativos oficiales. En este capítulo, analizaremos de las FFL, su clasificación, ventajas, desventajas, y propiedades farmacológicas claves para la formulación. Además, se describirán los métodos analíticos y ensayos de calidad, desde su fundamento e importancia para la correcta elaboración y aprobación como producto terminado.

Palabras clave: Validación analítica, aseguramiento de calidad, criterio de validación, MGA, FEUM.

INTRODUCCIÓN

Las FFL pueden suministrarse como líquidos listos para su uso o polvos para reconstitución. Frente a las Formulaciones sólidas (FFS), estas presentan una alta absorción y rápido efecto terapéutico, administrándose principalmente por vía oral, y parenteral, y en otras vías, por ejemplo; oftálmica, ótica, nasal, y tópica. Las FFL se consideran “no estériles” cuando su administración es oral (jarabes, suspensiones, emulsiones, y colirios), y “estéril” en posologías monodosis con cierre hermético (inyectables, y soluciones parenterales). Desde el enfoque tecnológico, para que las FFL sean aprobadas y seguras, será necesario la determinación analítica de parámetros como; solubilidad, biodisponibilidad y estabilidad química, tanto de la sustancia activa y de otros componentes en la formulación. Para los líquidos, y en un sistema ideal las moléculas del fármaco deben encontrarse dispersas, eliminándose factores limitantes de la velocidad de absorción, solubilidad y características organolépticas no deseables. Bajo el enfoque normativo, durante la producción de las FFL, el control de calidad deberá aplicarse desde la preformulación, analizando los cambios y reacciones químicas a generarse en las etapas de producción. Al mismo tiempo, los ensayos y pruebas analíticos serán parte esencial en el dictamen favorable o rechazo del producto terminado.

Ahora bien, establecer las especificaciones del producto, diseño, desarrollo, controles de proceso, aplicando las buenas prácticas de manufactura y análisis de calidad de los componentes, son importantes para el aseguramiento y entrega de FFL para la distribución y dispensación farmacéutica. Debe entenderse, que al igual que en las FFS, para las FFL además

de los ensayos de descripción, identidad y de valoración, serán necesarios ensayos analíticos para la determinación de impurezas y trazas biológicas establecidos en las farmacopeas.

Generalmente, las FFL son líquidos homogéneos, en solución, emulsión o suspensión, con uno o más ingredientes activos en una base líquida adecuada. Sin embargo, la diferencia entre estas formas se determina por la selección de excipiente, vehículos, y las cantidades, sumadas al contenido de la sustancia activo en la formulación. Agregando a lo anterior, las FFL de administración oral, pueden contener en su formulación, sustancias con acción dispersante, solubilizante, humectante, emulsificante, de espesamiento y función antimicrobiana para la conservación. Sin embargo, estas mismas podrían actuar con doble función, es decir, como agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes, acorde a la presentación farmacéutica.

Por otra parte, los inyectables, son preparaciones más complejas, por lo que además de evaluarse el diseño, formulación y calidad, se requiere evaluar el sistema de dispersión microparticulado y el mecanismo de liberación modificada, requiriendo de ensayos adicionales que aseguren la eficacia, estabilidad, pureza e inocuidad durante cada fase de producción del fármaco. Por su parte, los líquidos parenterales y de usos especiales (tópico, capilar, bucal, ótico, nasal, ocular), se consideran mezclas ideales con estabilidad y alta compatibilidad, encontrándose en forma constituida o para reconstitución a partir de un liofilizado, sin embargo, debe señalarse, que las FFL parenterales, se consideran además como preparaciones estériles, y de requerir el empleo de excipientes, deberá garantizarse que este no afecte a la acción terapéutica, o que esta conlleve a fenómenos de toxicidad.

Actualmente, el catálogo de los medicamentos contiene una amplia variedad de las FFL, que, con respecto a las otras formas farmacéuticas, son identificadas como mezclas de excipientes y sustancias activas (PA), sin embargo, se requiere de control analítico preciso sobre las reacciones y cambios de las propiedades físicas, químicas y biológicas en el proceso de producción. Por ejemplo, solubilidad, polimorfismo, y cristalización, para jarabes, elixires, infusiones o soluciones, requiere de controles precisos en las diferentes etapas de elaboración, pues el PA podría resultar suspendido, no disgregado, resultando en mezclas no homogéneas y poco viables para su aprobación.

De modo similar, el tamaño de partícula es una condicionante directa en las FFL y FFS, ya que esta podría comprometer la biodisponibilidad y limitar la capacidad de fabricación, por lo que se espera estas sean micronizadas (<25 micrones), y muy finas. Por ejemplo, las suspensiones contenidas en inhaladores dosificados requieren un control estricto del tamaño de las partículas con el fin de garantizar la eficacia y seguridad al ser administrado.

Otras variables controladas de las FFL son, tamaño y la estabilidad de las gotas de emulsión, sistemas multifase, escalado y concentraciones, por lo cual los análisis fuera de línea, es decir, los ensayos a escala de laboratorio permiten comprobar la adecuada formulación y dilución de la muestra. La importancia de estos indica que se pueden producirse mezclas particuladas de diferentes tamaños, como en las preparaciones extemporales, o floculantes, no obstante, la diferencia de tamaños alcanza a estandarizarse desde el proceso de mezclado al envasado, mediante el control del potencial de segregación y transferencia química, adicionando excipientes funcionales con actividad emulsionante, dispersante, o solubilizaste, compatibles con las moléculas activas y que proporcionarán además la base para una administración sostenida, confiable y segura del fármaco.

En síntesis, se cuenta con varias y diferentes posologías de FFL, y para analizarlas a desde la importancia del análisis farmacéutico estas se clasifican en dos grandes grupos: a) Formas farmacéuticas monofásicas (FFLM) y b) Formas farmacéuticas bifásicas (FFLB). Las FFLM son más

sencillas, contienen una sola fase, por lo cual son más variable y las más populares para su administración uso oral, tópica, y usos especiales, como; ótico, ocular, e inyectables, siendo estas últimas las que presentan una alta y rápida absorción. Por su parte, las FFLB son químicamente complejas para su elaboración, pues su sistema multifase de aceite-agua o agua-aceite, e incorporar en una de las fases al PA de acuerdo con su solubilidad son claves para la estabilidad química. En ambos grupos, la funcionalidad reológica de la formulación, el flujo del material, la viscosidad, densidad, y estabilidad, no controlada pueden condicionar la bioequivalencia, estabilidad y eficiencia del fármaco.

Así mismo, debemos recordar que el diseño, innovación y control analítico de las formulaciones líquidas no se encuentra sujeto solo a pacientes con facilidad de administración (niños, neonatos, geriátricos). La búsqueda del tratamiento farmacológico ideal e individualizada, las innovaciones en especialidades farmacéuticas, y perfiles genéticos, en conjunto a las innovaciones analíticas resultan fundamental, ayudando en predicciones *in silico* sobre los perfiles de liberación de fármacos *in vivo* durante el desarrollo de las preformulaciones, así como a identificar los puntos inflexibles y flexibles al realizar los ensayos de liberación.

Finalmente, para comprender y aplicar el análisis farmacéutico de los líquidos monobásicos y bifásicos, es requisito clave la selección adecuada de los métodos de validación analítica, los cuales se encuentran normalizados y dictaminados por diferentes organismos internacionales, como lo son la Organización Mundial de la Salud y la Administración de Alimentos y Drogas (FDA de sus siglas en inglés).

En este sentido, en México, todos estos protocolos, se encuentran registrados en compendios informáticos legalizados como la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), en donde se encuentran desarrollados los métodos generales de análisis, y los requisitos de identidad, pureza y calidad, aditivos, así como, la clasificación de los medicamentos, incluyendo a los productos biológicos e insumos relacionados con la salud. En esta misma línea de control y aseguramiento analítico, los métodos generales de análisis autorizados en nuestro país se encuentran vigilados por medio de la Comisión Federal para la Prevención de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), que se encargan del correcto funcionamiento y viabilidad de la disponibilidad de formulaciones o nuevas formulaciones se encuentren disponibles de manera segura en nuestro país. Por lo cual, en este capítulo, analizaremos brevemente, los métodos analíticos para la validación aplicada durante las principales etapas de producción industrial de las FFL, desde los atributos físicos críticos, envasado, etiquetado, que conducen al aseguramiento del control y garantía de calidad de las FFL.

CLASIFICACIÓN DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS

Como ya habíamos mencionado, las FFL se clasifican en soluciones **monofásicas**; preparaciones simples de una sola fase y **bifásicas**; preparaciones complejas compuestas en dos fases: una dispersa y otra continua. En la práctica diaria, las principales preparaciones se elaboran considerando además de su FF, su vía de administración. Es decir, diferenciar que además las FFLM y FFLB presentan características únicas, en el primer caso; las FFLM, es un sistema de una sola fase pero integrada principalmente por dos componentes, soluto y solvente, y basado en sus características pueden ser de administración oral (elixires, jarabes y colirios), de administración externa (lociones, linimentos y coloides), de administración especial (enjuagues bucales, pinturas para la garganta, colirios, lociones para los ojos, duchas vaginales, enemas, etc.), y de administración parenteral como inyectables. Por su parte las FFLB, es un sistema complejo, integrada por dos fases, aquí se encuentran las suspensiones de administración oral, e inyectables bifásicos de administración intramuscular, intravenosa, e intradérmica, así como las emulsiones, que a diferencia de las suspensiones contener un sistema bifásico de líquidos inmiscibles (aceite y agua), su administración puede ser vía oral y vía

intramuscular/intravenosa (Figura 1). Adicionalmente, y basados en las farmacopeas de los Estados Unidos, de Europa, y de México, las FFL son fármacos cuya administración se encuentra asociada principalmente a la vía oral, con características fisiológicas compatibles al organismo humano, por lo cual resultan ser más seguras y cómodas para la mayoría de la población. Estas pueden encontrarse en presentaciones de jarabes, disolución, emulsión, suspensión, y contener al menos un principio activo compatible al vehículo adecuado. Naturalmente, en estos documentos oficiales, se enlistan las otras FFL administradas vía parenteral y tópica, contenidas en sistemas monobásico y bifásica, tales sea el caso. Por lo tanto, una FFL debe ser estable o encontrarse completamente disuelta o suspendida, garantizando así que el fármaco cumpla con el requerimiento básico de liberación, biodisponibilidad, y sabor.

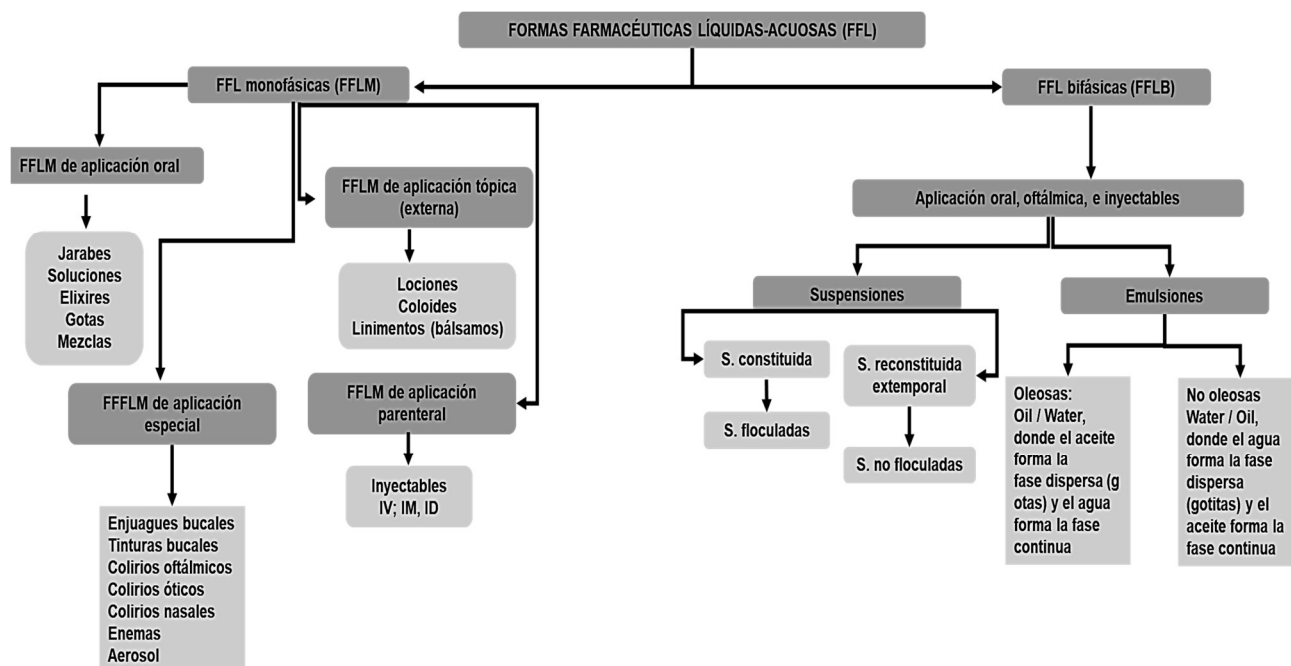


Figura 1: Clasificación general de las formas farmacéuticas líquidas con base al sistema y vía de administración.

Cabe mencionar que desde un enfoque tecnológico farmacéutico y biofarmacéutico las FFL deben de ser considerados, otros aspectos, tales como; las barreras biológicas que debe cruzar el fármaco, la vía de administración, la urgencia médica y, la estabilidad del PA, por lo cual en la **Tabla 1**, se enlistan las principales FFL, sus definiciones, tipos, y vías de administración.

Tabla 1: Formas farmacéuticas líquidas más utilizadas de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM 11 edición).

FORMA FARMACÉUTICA	TIPOS DE FFL	VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Jarabe: Preparación acuosa con alta concentración de carbohidratos tales como: sacarosa, sorbitol, dextrosa, etc., de consistencia viscosa, en la que se encuentran disueltos el o los PA y excipientes. Puede al menos contener una	Jarabes aromáticos, simples y medicamentoso	Oral con deglución

concentración 45% m/m de sacarosa. Su sabor dulce se puede obtener utilizando otros polioles o agentes edulcorantes, como sustituyente de la sacarosa en pacientes diabéticos.		
Suspensión: Sistema disperso heterogéneo, compuesto de 2 fases, las cuales contienen el o los PA y aditivos. Una de las fases, la continua o es generalmente un líquido o un semisólido y la fase dispersa o interna está constituida de sólidos (PA) insolubles pero dispersables en la fase externa. Muestra un aspecto turbio y que se distingue a simple vista las partículas del soluto.	Susp. constituida Susp. extemporale Susp. inyectables Susp. ocular Susp. cutánea Enemas	Oral con deglución Inyectables Oftálmica Tópica Rectal
Solución: Formulación líquida, incolora y homogénea, obtenido mediante la disolución del PA (s) y excipientes como el agua, o disolventes. Son FFL estériles y transparente, es decir no deben observarse partículas suspendidas.	Sol. tópicos Sol. rectal Sol. inyectables Sol. oftálmicas Sol. óticas Sol. nasales	Vía cutánea Vía interna Vía parenteral Vía oftálmica Vía ótica Vía área superior
Emulsión: Formulación compuesta por un sistema heterogéneo y constituido de líquidos no miscibles entre sí. La fase dispersa está compuesta de pequeños esferas o gotas distribuidos en el vehículo en el cual son inmiscibles. La fase dispersa o interna es el medio de dispersión, identificado como fase externa o continua. El o los PA y aditivos pueden estar en la fase externa o interna.	Emulsiones no oleosas Inyectable Lociones	Vía oral Vía parenteral Vía tópica
Loción: Se puede presentar como solución, suspensión o emulsión, que contiene el o los principios activos y aditivos y cuyo agente dispersante es acuoso. Se utilizan para tratar áreas cutáneas, y se producen en condiciones de proceso controla y por lo que son productos estériles	Loción cutánea	Vía tópica
Elixir: Solución hidroalcohólica con 1 o más PA y excipientes. Contiene sustancias saborizantes, así como, aromatizantes, y El contenido de alcohol oscila entre el 5 al 18%	Antihistamínicos Sedantes e hipnóticos Expectorantes Misceláneo	Vía oral con deglución
Linimento: Formulación líquida en solución o emulsión que contiene PA, excipientes y, pero el vehículo podrá ser acuoso, oleoso o alcohólico.	Linimentos Cutáneo Hidrogeles	Vía tópica

Tabla 1: Formas farmacéuticas líquidas más utilizadas de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM 10 edición). Continuación.

FORMA FARMACÉUTICA	TIPOS DE FFL	VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Colirios: Solución líquida para ser administradas en la conjuntiva ocular a gotas o por bañeras oculares. Debe ser isotónico, transparente y con un pH cercano a la neutralidad, puede contener 1 o más PA.	Colirios líquidos oleosos Colirios en suspensiones Preparaciones semisólidas	Vía oftálmica Vía nasal Vía ótica Vía oral

Crema: Preparación líquida o semisólida que contiene PA y excipientes necesarios para obtener una emulsión, generalmente O/W, donde W debe ser superior al 20%.	Crema hidrofilica	Vía ótica Vía nasal Vía cutánea
Gotas: preparaciones líquidas u oleosas estériles con partículas sólidas dispersas en un vehículo. Con excipientes como agua, glicol, propileno, glicerina. Contienen 1 o más PA.	Gotas Nasales Gotas óticas Colutorio	Vía nasal Vía ótica
Inyectable: Esta forma farmacéutica líquidas, en suspensión o emulsión, elaborados con excipientes adecuados. Deben ser apirógenos y estériles.	Inyectables en solución Inyectables en suspensión Inyectables en emulsión Inyectables liofilizados	Vía oral Vía parenteral
Frasco ampula, vial, cartuchos y jeringas precargadas: Soluciones, suspensiones o polvos liofilizados estériles con 1 o más PA.	Preparación hidromiscibles Preparaciones oleosas Multivitamínicos Vacunas Ampollas bebibles Ampollas inyectable	Vía oral Vía parenteral

VENTAJAS DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS

Las FFL tienen varias ventajas que inician con su rápida absorción, una mayor aceptación por su fácil ingesta en pacientes pediátricos y geriátricos. Son consideradas de fácil deglución, y su volumen de administración es flexible, pues para ello se consideran fisiológicas, tales como; la edad, peso, superficie corporal, y actividad metabólica de cada paciente. La apariencia y diseño son mejoradas por el enmascaramiento de las propiedades químicas de vehículos, endulzantes, colorantes y aromatizantes, para los sabores amargos y desagradables de algunos PA. En las FFL con más de un PA, la dispersión, osmolaridad del PA y excipientes mejoran la complementariedad y estabilidad química. En las FFL se puede mejorar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua. Las FFL son adecuadas para la administración de medicamentos hidrófobos y bifásicos, por lo cual, la concentración de los componentes se determina mediante la relación en porcentaje entre el peso del soluto y el volumen de la solución ($\%p/v = 100 * [\text{masa de soluto (g)} / \text{volumen de solución (L)}]$).

DESVENTAJAS DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS

Las FFL pueden presentar cierta desventajas si su diseño y formulación no son las adecuadas, comprometiendo así la eficacia y calidad. Por ejemplo, se ha evidenciado que factores ambientales, tales como; la temperatura, la humedad y la luz podrían comprometer la estabilidad, y esterilidad del

fármaco, por lo que es necesario el uso de conservantes y estabilizadores de pH. Las FFL pueden encontrarse de las formas monofásicas y bifásicas, para aplicación en varias vías, no obstante, estas requieren de un mayor número de sustancias coadyuvantes, al menos para las, emulsiones y suspensiones, resultando difícil en algunos casos enmascarar los malos caracteres organolépticos. En condiciones ambientales extremas de almacenamiento las FFL, son susceptibles a la evaporación, congelamiento, contaminación, hidrólisis, oxidación, reducción, conduciendo a la inactividad o alteración del efecto terapéutico.

Otro parámetro que resulta en una gran desventaja es una inadecuada naturaleza del material de acondicionamiento y sistema de cierre del envase, llegando a modificar la estabilidad química del producto terminado. Por otro lado, las FFL de aplicación parenteral, hay que tener en cuenta aspectos, como la forma en la que se presenta el principio activo (sal o éster), ya que puede afectar a su biodisponibilidad oral, o contener algún excipiente no apropiado para la vía oral. Además, el coste de la fórmula se puede incrementar, ya que los medicamentos inyectables suelen ser más caros que las preparaciones orales.

PARÁMETROS ANALÍTICOS ACTUALES PARA BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN

La fabricación y el control de calidad de las FFL, no es fácil, ya que estas presentan algunos problemas inusuales, no comunes a otras formulaciones como por ejemplo los sólidos. Desde el marco de producción industrial, el tipo de instalación dependerá en gran medida de la clase de productos a fabricar, y en consecuencia a aplicar el aseguramiento de calidad, deberá estimarse de manera muy importante el potencial de contaminación microbiológica en cada una de las áreas de producción. Así mismo, debe evaluarse la tecnología y equipamiento de producción desde el diseño sanitario, ya que la contaminación cruzada es un problema extremadamente importante, y reportado por lo menos en países aun en desarrollo industrial. En este sentido, la FDA (Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos), y en México, la FEUM y la NOM-059-SSA1-1993, establecen que los fabricantes con interés de comercialización internacional o nacional, deben sujetarse a inspecciones y certificaciones de diseño sanitario y de equipamiento, especial atención al desarrollo y aplicación del fundamento normativo y procedimientos operativos estandarizados, que permitan validar adecuadamente la instalación para el fin de la fabricación de medicamentos.

Otros parámetros para fabricación de las FFL, y de gran importancia son: A) la evaluación de los materiales a utilizar en la formulación, donde se analizan sus características físicas, como el tamaño de partícula de la sustancia farmacológica activa, ya que esto marca una diferencia para la formulación de una suspensión o jarabes con la misma sustancia activa. Por ejemplo, para las suspensiones orales con una sola sustancia activa como carbamazepina, o la suspensión oral con al menos dos sustancias activas como trimetoprima y sulfametoxazol, deberá ser imprescindible y específico determinar el tamaño de partícula, ya que de este puede comprometer la velocidad de adsorción y dispersión durante su tiempo de administración. B) La composición, volumen final y uniformidad de la formulación; su valor analítico debe determinarse mediante procedimientos que evidencien el potencial de segregación o floculación, y velocidad de sedimentación, agitación y retención, estos valores demostrados deben adecuarse al tipo de formulación y administración monofásica/bifásica. C) La temperatura; es un parámetro condicionante desde la etapa de transformación de la materia, pues la acción microbiológica se controla mediante gráficos de control, esta variable se considera un aspecto crítico para la integración y estabilidad de los componentes de la formulación a través del proceso de producción, pues parámetros como color, viscosidad e integridad de excipientes y aditivos pueden ser fáciles o difíciles de disolver e integrar a la forma final del producto.

Finalmente, el control y verificación de la disolución de los componentes durante las etapas de fabricación, es decir, el análisis punto a punto del protocolo de fabricación mediante los métodos analíticos adecuados. Por ejemplo, la determinación de la bioequivalencia, y la velocidad de la absorción en relación con la forma y diseño farmacéutico, hoy día requieren de nuevos controles y métodos innovadores para validar y asegurar la calidad del fármaco, por ejemplo, la estabilización y formulación de productos biofarmacéuticos (Emami, F 2023). No obstante, cabe hacer mención, que en caso de las FFL orales requieren de otros ensayos microbiológicos, ya que se pueden desarrollarse problemáticas sobre la potencia y estabilidad de la formulación durante su periodo de administración, y constante apertura del sistema de cierre, pues la población principal a la que se administra estas formas farmacéuticas son los recién nacidos, pediátricos y geriátricos.

Debe enfatizarse, la contaminación microbiológica en las FFL, se asocian al origen industrial o malas condiciones de almacenamiento, por lo que se deberán de evaluar constantemente las etapas de producción, así como múltiples escenarios de almacenamiento, pues la presencia de microorganismos Gram positivos o Gram negativos en la formulación, son de alto peligro para la salud. Por ejemplo, en el 2019, un lote de suspensión de Nistatina, formulada para lactantes y pacientes inmunocomprometidos, fue retirada del mercado en Honduras, Chile y Cuba, debido a la contaminación por bacterias Gram negativos, pues de haber sido administrada a los pacientes podrían desarrollarse efectos nocivos en la salud de los pacientes hospitalizados. Por otra parte, de encontrarse en un lote producido, especies específicas como *Pseudomonas sp.*, se asocia al proceso de producción, indicando contaminación en el área de producción, así como, mala inocuidad de las materias primas. Dichos escenarios son señalados en las Normas oficiales y en la Guía de las Buenas Prácticas de fabricación, donde se establecen como defectos en los sistemas de agua e incumplimiento ambiental. Del mismo modo, pero en la Guía internacional de los laboratorios de la FDA, se indica la obligatoriedad de métodos analíticos estandarizados de calidad industrial, para lo cual son necesarios muestreo multivariantes de los líquidos en diferentes puntos de fabricación, informando el recuento microbiológico dentro de los límites, con el fin de emitir un dictamen aceptable o inaceptable de la producción.

ESPECIFICACIONES DE LOS PRODUCTOS LÍQUIDOS

Al abordar las especificaciones requeridas para la fabricación de las diferentes FFL, debe de establecerse en primera línea las comunes entre todas las FFL, las cuales son la determinación de límites microbianos y el aseguramiento de calidad e inocuidad farmacéutica. Adicionalmente y de acuerdo con la administración y presentación de la FFL, se asocian otras especificaciones importantes; por ejemplo; para las suspensiones, emulsiones y jarabes, deben ser evaluados específicamente, el tamaño de las partículas suspendidas, viscosidad, pH, fases de dispersión, y factor de disolución. Siendo importante determinar la variable de la viscosidad al estado final de la bioequivalencia del PA en la formulación. Además, debe mencionarse que, en preparaciones extemporáneas, de jarabes y suspensiones, determinar las propiedades físicas y químicas del principio activo y excipientes deben ser claves para reconstituir la formulación final, por lo tanto, se tiene que anexar especificaciones sobre la estabilidad, biodisponibilidad, farmacocinética, farmacodinámica, eficacia y tolerabilidad a nivel industrial de la formulación constituida y reconstituida. Para el caso, de las FFL parenterales, las especificaciones del producto abarcan el tamaño de molécula, tiempo de reacción, color, inocuidad, neutralidad, pH, tolerancia biológica del preparado, estabilidad y actividad del principio activo.

VALIDACIÓN ANALÍTICA: SELECCIÓN Y APLICACIÓN DE LOS MÉTODOS GENERALES DE ANÁLISIS (MGA)

La validación analítica de las FFL es un compendio de datos necesarios para respaldar el proceso de fabricación, este debe adecuarse al diseño, forma y administración del producto farmacéutico. La obtención y desarrollo de datos deberá de ser aplicado en todas las fases críticas de la operación, es decir evaluación de especificaciones establecidas a las FFL y especificaciones especiales o complementarias para emitir el aseguramiento de calidad. La validación sobre el listado de especificaciones, deben ser monitoreadas constantemente, ya que parámetros como, el calor y el tiempo, podrían alterar o limitar algunas especificaciones de la bioequivalencia y producto terminado. En este sentido, para la aplicación de todas las normas en producción de las formulaciones, requiere de la generación de protocolos y procedimientos de manera que permitan controlar en el proceso los siguientes parámetros; A) Selección de la materia prima (prueba de composición), B) Control y mantenimiento de las áreas de procesos industriales (sanidad, inocuidad, control de calidad), C) Mantenimiento y adecuación tecnológica de equipos (sanidad y control de calidad), D) Personal altamente cualificado, capacitación continua y certificados. E) Establecimientos de los puntos críticos del proceso para seleccionar adecuadamente los ensayos químicos, físico, y microbiológico. Cabe mencionar que referente los protocolos pueden desarrollarse inicialmente a escala de laboratorio, donde se analizaran cada una de las especificaciones de la formulación a desarrollar, sin embargo, al ser escalado a nivel industrial, debe de ser considerado el número de personas calificadas para la ejecución del procedimiento y protocolo. Así mismo, deberán ser considerados los lineamientos y especificaciones contenidos en documentos oficiales como Guías de la FDA, farmacopeas y Normas oficiales, al efectuarse el escalamiento a escala industrial. Por lo tanto, debe entenderse que cuando se amplía la producción, la información requerida para ajustar el proceso provendrá del mismo monitoreo.

Un proceso eficiente de validación tendrá un enfoque que conlleve al aseguramiento de la calidad, y que al ser evaluado respalde un dictamen favorable, por la FDA, organización que se encarga de identificar y dictaminar a los componentes claves, mediante la validación del control de calidad en el proceso, y de los resultados finales emitidos internamente por la industria. Hoy día, sabemos que el desarrollo adecuado del diseño de control (Quality by Design-QbD), contempla el enfoque sistémico, es decir, aplicando el método científico al proceso de producción. Desde este punto, QbD, comienza antes de iniciar con el protocolo de producción, pues se debe garantizar, y vincular adecuadamente las especificaciones de diseño, espacio, forma de dosificación, materias primas, etapas críticas de la fabricación, a los puntos control, para la aplicación de mediciones químicas, físicas y microbiológicas, enlistadas como prioridades del proceso. Aplicar las QbD, también conlleva a identificar y cuantificar límites flexibles e inflexibles en el proceso. Es decir, la detección de limitantes “flexibles” en el proceso determinará las variaciones potenciales durante el mismo, y que de no controlarse impactaran directamente el proceso general de producción de la línea farmacéutica. Por su parte, los límites inflexibles, generarán variaciones no deseables en la formulación, como, la reducción de la vida útil del producto, el color, la consistencia o en un mayor escenario limitar la bioequivalencia del fármaco.

Para el caso de los Organismos Nacionales, las especificaciones y lineamientos especificados por la Farmacopea, conducen a los reglamentos y las metodologías generales para el cumplimiento por forma y clasificación farmacéutica. Los métodos de análisis considerados por obligatoriedad para todas las formulaciones contemplan pruebas o ensayos físicas, químicas y microbiológicas, que en un primer nivel y de manera constante permitirán verificar la calidad del producto en los diferentes puntos críticos de control. Otro organismo vigilante de las formulaciones farmacéuticas es la COFEPRIS (Comisión Federal para la prevención contra riesgos sanitarios) mediante la expedición de una opinión técnica especializada, evalúan las guías nacionales sobre las buenas prácticas del laboratorio, y vigila el cumplimiento de las normas; buenas prácticas de fabricación de medicamentos mediante las NOM–

059_SSA1-2015, buenas prácticas de fabricación de fármacos NOM-164-SSA1-2015, buenas prácticas de fabricación en establecimientos herbolarios NOM-248-SSA1-2011, y buenas prácticas de fabricación de productos cosméticos NOM-259-SSA1-2022. No obstante, para el desarrollo de las Guías sobre las Buenas Prácticas de Fabricación, los MGA deben extenderse de manera necesaria y eficiente, pues este documento deberá ser generado mediante la cooperación entre los miembros expertos de las diferentes áreas de la industria, siendo precisos y claros en cada instrucción sobre el desarrollo de formulaciones farmacéuticas. Por consiguiente, la industria que produce FFL, explora de manera profunda y concisa cuales son problemas, para capacitar y dar soluciones adecuadas, estableciendo procesos con solidez necesaria para control de la producción.

En México, la secretaria de salud es el organismo encargando de monitorear y emitir mejoras a los procesos de fabricación, formulación, métodos de análisis de calidad, e identifica los parámetros críticos durante el proceso de fabricación de formas de dosificación líquidas no parenterales, cosméticos y herbolarios, anexando la validación analítica de diseño, sistemas físicos, equipamiento, protocolos de uso y mantenimiento, materias primas, compuestos, control de calidad microbiológica, uniformidad, llenado y envasado. Para el caso de los MGA físico, químico y microbiológico dictaminados en la farmacopea se establecen la caracterización, identificación y valoración analítica de las sustancias, mediante pruebas límite y análisis oficiales de acuerdo con las monografías contenidas en FEUM (Farmacopea), tal como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2.- Métodos Generales Analíticos (MGA) para las FFL, de acuerdo con las Farmacopeas, Normas nacionales e internacionales y la FDA

MGA	Nombre	Descripción del método	Clasificación líquida aplicable
MGA - 001	Índice de acidez	<i>Se determina la acidez de grasas y mezclas de aceites, que es expresada como los ml de solvente de KOH (0.1 M) o NaOH (0.1 M), requerido para neutralizar ácidos libres</i>	Emulsión, Linimentos, Colirios, Inyectables
MGA	Nombre	Descripción del método	Clasificación líquida aplicable
MGA - 004	Investigación de aceites fijos en otros aceites	<i>Aplicado para determinar en aceites fijos, principalmente en fármacos de base lipofílica de origen vegetal principalmente</i>	Emulsión, Linimentos, Colirios, Inyectables
MGA - 041	Determinación de agua por Karl Fischer	<i>Determinar el contenido de agua de una muestra</i>	Todos los productos cuya base de disolvente es agua
MGA - 0061	Determinación de alcohol bencílico	<i>Determina el contenido de alcohol bencílico que se utiliza como agente antimicrobiano</i>	Inyectables
MGA - 0072	Determinación de alcohol etílico por destilación	<i>Determina el porcentaje de alcohol etílico en las formas farmacéuticas cuya parte de la composición se considere disolvente</i>	Emulsión, Elixires, Linimentos, Colirios
MGA - 0083	Determinación de alginatos	<i>Determina la concentración de alginatos a partir del CO₂ liberado, a partir de alginato por acción del HCl</i>	Solución
MGA - 0086	Determinación de contenido de aluminio	<i>Determinación del contenido de aluminio</i>	Soluciones (Hemodiálisis y diálisis peritoneal)
MGA - 0089	Análisis térmicos	<i>Conjunto de técnicas instrumentales para medir o determinar los cambios físicos o químicos de sustancias o mezclas de, en función de temperatura y tiempo.</i>	Todas

MGA - 0100	Valoración microbiológica de antibióticos	<i>Cuantifica la actividad de los antibióticos, para determinar el grado de inhibición de microorganismos que son sensibles o específicos, basados en concentraciones conocidas del antibiótico y una sustancia de referencia</i>	Inyectables
MGA - 0101	Valoración microbiológica de betalactámicos	<i>Valoración de la actividad de los antibióticos betalactámicos, para determinar el grado de inhibición de microorganismos y la determinación del anillo betalactámico para la clasificación de estos.</i>	Suspensiones, Inyectables
MGA - 0121	Aspecto de la solución	<i>Determinar el aspecto de una solución basada en la comparación visual de la claridad u opacidad de la muestra</i>	Todas
MGA - 0131	Determinación de azúcares reductores en jarabes invertidos	<i>Consiste en la determinación de azúcares reductores</i>	Jarabes, Suspensiones
MGA - 0141	Determinación de barbitúricos	<i>Utilizado para la determinación de la concentración de barbitúrico en una solución</i>	Inyectables
MGA - 0146	Carbono orgánico total	<i>Utilizado en la determinación del contenido de COT (Carbono Orgánico Total) en soluciones cuya base de disolvente sea agua, usado para medir la eficiencia de sistemas de purificación y distribución</i>	Todos los productos cuya base de disolvente es agua
MGA - 0251	Densidad relativa	<i>Análisis de la densidad basada en la relación masa/volumen a la misma temperatura</i>	Todas
MGA - 0161	Límite de cloruros	<i>Determinación de concentración de cloruros presentes en una solución, que se basa en la producción de precipitado a partir de una solución de nitrato de plata</i>	Todas

TABLA 2.- Métodos Generales Analíticos (MGA) para las FFL, de acuerdo con las Farmacopeas, Normas nacionales e internacionales y la FDA. Continuación

MGA	Nombre	Descripción del método	Clasificación líquida aplicable
MGA 0181	Colorimetría	<i>Determinación cualitativa de la solución, para determinar la intensidad del color de una solución basado en muestras de referencia</i>	Todas
MGA - 0196	Conductividad	<i>Determinación de conductividad eléctrica de una solución</i>	Todas
MGA - 0221	Contenido mínimo	<i>Cuantificación de los lineamientos para determinar la cantidad de peso o volumen total de un producto contenido en un envase que permite asegurar la cantidad y dosis señalada</i>	Todas
MGA - 0241	Cromatografía	<i>Análisis de la concentración de principio activo, mediante la separación de sustancias que se encuentran en una mezcla</i>	Todas
MGA - 0281	Intervalo de destilación	<i>Análisis a intervalos de temperatura un líquido o fracción específica del mismo se destila bajo condiciones de presión establecidas</i>	Emulsión, Elixir, Linimento, Colirios
MGA - 0299	Uniformidad de dosis	<i>Determinación de la uniformidad de contenido en términos de dosis, para presentaciones unidosis o fracciones de dosis en cada unidad</i>	Emulsiones, Suspensiones, Jarabes, Inyectables
MGA - 0303	Temperaturas de ebullición	<i>Análisis del punto de ebullición líquidos a la cual el vapor líquido alcanza 760 mmHg</i>	Todas
MGA - 0305	Efectividad de preservativos antimicrobianos	<i>Análisis cuantitativo del preservativo necesario para inhibir el crecimiento bacteriano, generalmente utilizados en farmacéuticos no estériles multidosis</i>	Emulsiones, Suspensiones, Jarabes, Inyectables
MGA - 0311	Electroforesis	<i>Determina principios activos cuya naturaleza del fármaco sea ARN, ADN y proteínas</i>	Soluciones, Suspensión, Jarabes
MGA - 0316	Determinación de endotoxinas bacterianas	<i>Análisis cuantitativo de endotoxinas derivadas en productos farmacéuticos contaminados.</i>	Todas
MGA - 0351	Espectrometría infrarroja	<i>Análisis de interacción de los enlaces que forman los grupos funcionales en las moléculas orgánicas</i>	Suspensiones, soluciones
MGA - 0821	Solubilidad completa	<i>Prueba basada en comparación visual de una muestra contra el disolvente utilizado</i>	Susp, Emulsión, Linimento, Inyectables, Colirios.
MGA - 0361	Espectrometría visible y ultravioleta	<i>Análisis de interacción de enlaces que forman grupos funcionales en las moléculas activas</i>	Principio activo
MGA - 0365	Espectrometría de masas	<i>Cuantificación y separación de las moléculas activas en una solución en relación con su masa/carga</i>	Principio activo
MGA - 0381	Esterilidad	<i>Análisis de contaminantes en sustancias líquidas.</i>	Todas
MGA - 0421	Determinación de fenoles	<i>Análisis sobre la concentración de fenoles en sustancias con función antimicrobiana</i>	soluciones, Suspensiones, Inyectables
MGA - 0476	Calibración de goteros	<i>Análisis del tamaño de gota de los líquidos basada en su viscosidad</i>	Colirios, Emulsiones
MGA - 0486	Hermeticidad	<i>Método utilizado para verificar el cierre o el sellado de productos</i>	Sol, Susp, Jarabes, Inyectables

Tabla 2.- Métodos Generales Analíticos (MGA) para las FFL, de acuerdo con las Farmacopeas, Normas nacionales e internacionales y la FDA. Continuación

MGA	Nombre	Descripción del método	Clasificación líquida aplicable
MGA - 0515	Irritabilidad en la piel	<i>Análisis de las reacciones de FFL inflamatorias locales cuya molécula activa sobre la piel intacta produce reacción inmunológica (sarpullido, enrojecimiento, hipersensibilidad)</i>	Linimentos, soluciones, Colirios, inyectables
MGA - 0516	Irritabilidad ocular	<i>Prueba que determina las alteraciones fisiológicas de las membranas oculares en conejos sanos</i>	Colirios
MGA - 0571	Límite microbiano	<i>Prueba que evalúa la calidad microbiana de los productos farmacéuticos desde materias primas hasta productos terminados, mediante el recuento de organismos mesofílicos aerobios, hongos y levaduras</i>	Todas
MGA - 0621	Osmolaridad	<i>Prueba que determina la difusión de solutos o transferencia de fluidos a través de membranas</i>	Soluciones e Inyectables
MGA - 0651	Determinación de partículas inyectables	<i>Prueba que determina la cantidad de moléculas o partículas presentes en unas soluciones inyectables</i>	Inyectables
MGA - 0701	Medición de PH	<i>Prueba que determina el flujo iónico o de iones hidrógenos presentes en una solución acuosa</i>	Todos

MGA PARA LA VALIDACIÓN DE LAS SUSPENSIONES

Una forma farmacéutica en suspensión se refiere a un sistema disperso de manera heterogénea de moléculas de sólido hidrofóbico dispersa en un líquido, que en su conjunto están integradas por fase dispersa y dispersante. El uso farmacéutico de las suspensiones es poco usual en las formulaciones actuales, generalmente el uso se limita para pacientes neonatales y pediátricos o para formulaciones orales donde no sea posible la elaboración de tabletas, comprimidos o cápsulas. Para formulaciones pediátricas es recomendable moléculas de metilcelulosa, que es un agente para la suspensión que tiene la característica de hincharse cuando entra en contacto con el agua, son inertes con la mayoría de los principios activos por lo tanto no reaccionan, permiten la fácil preparación, son estables y de pH adecuado. Así mismo, las suspensiones alergológicas se pueden utilizar con algunos principios activos que no son solubles y son empleados para pautas posológicas de desensibilización.

De acuerdo con el desarrollo de la formulación magistral, la elaboración de una suspensión tiene que ser diseñada generalmente, de acuerdo con el principio activo, humectante, y medio dispersante. Así mismo, en las suspensiones también se puede integrar en el diseño farmacéutico, diferentes componentes enfocados a mejorar el aspecto de la forma farmacéutica, como pueden ser; olor, color, sabor, conservadores, moléculas re dispersantes, y regulador de pH, donde se puede pensar también en la utilización de soluciones amortiguadoras que no representen un riesgo a la salud.

Para la fabricación de las suspensiones, se requiere que las condiciones de planta física o de entorno se encuentren en una humedad relativa del 60% y una temperatura de 25°C±5°C a excepción de

moléculas activas que requieran otras condiciones. Para el acondicionamiento de las suspensiones están en función de las especificaciones singulares de cada formulación magistral, y tipo de envase seleccionado tiene que ser compatible dependiendo de la suspensión que lo contiene, como por ejemplo si el PA es fotosensible.

Los MAG aplicables para la evaluación de la suspensión desde la formulación magistral hasta el producto terminado de acuerdo con los organismos internacionales y nacionales se aplican para la formulación magistral; la evaluación de la molécula activa de la formulación, que de acuerdo a los métodos analíticos nacionales dependiendo de las especificaciones de análisis aplicables como; los MGA-0121, 0241, 0701, y 0821, se realiza la verificación de peso/volumen, así como también aplicar métodos generales para la determinación de la velocidad de sedimentación, viscosidad, densidad relativa, PH y control microbiológico, correspondientes a los MGA-0089, 0251, 0299, 0881. Finalmente, los fármacos generalmente utilizados en suspensión o formulaciones más frecuentes en México se muestran en la Tabla 3

TABLA 3. Principales formulaciones líquidas en suspensión

Fármaco	Presentación	Tratamiento
ACETAZOLAMIDA	25 mg/ml	Glaucoma, epilepsia y trastornos relacionados con la altura
ALOPURINOL	100 mg/ml	Inhibición de xantina oxidasa
AZATIAPRINA	50 mg/ml	Preventivo para trasplante de órganos, o en patologías como artritis e inflamación intestinal
CLONAZEPAM	0.1 mg/ml	Epilepsia (alternativo)
ESPIRONOLACTONA/ HIDROLIZADA	5 mg/ml	Cardiopatías pediátricas
LIDOCAÍNA	10000 U/ml	Anestésico local
TIOGUANINA	20 mg/ml	Leucemia mieloide crónica

MÉTODOS GENERALES ANALÍTICOS PARA LA VALIDACIÓN DE EMULSIONES

Las emulsiones, son FFL inmiscibles con una fase líquida dispersa y una segunda fase líquido, a la que se le denomina fase continua. Podemos definir las como un sistema disperso pero estabilizado, pues contienen agentes emulgentes cuya función es la integración química entre las dos fases. Sin embargo, el tamaño de la fase dispersante muchas veces variará entre 0.5 a 100 μM . Las emulsiones son clasificadas como un sistema simple formado por agua en aceite (W/O) o aceite en agua (O/W), y emulsiones de sistemas complejo o múltiples, en donde las dentro de las gotas de fase dispersa se encuentran dispersadas otras agentes, representadas como $W_1/O/W_2$, o aceite agua aceite $O_1/W/O_2$. Debe señalarse que, por lo general, estas combinaciones W/O se utilizan generalmente como emulgente las lactinas (proteína extraída de huevo), sin embargo, existen variaciones en las emulsiones donde la fase acuosa es sustituida por etanol para ser inamisible con el aceite (E/O) donde se agregan agentes emulgentes interfaciales como los surfactantes.

En la formulación para las emulsiones, se utilizan las fases: A) soluble en agua, que es la que se incorpora como agente dispersante de moléculas activas donde generalmente las más usadas con fines dermatológicos son; pioles como humectantes, estabilizadores, y el uso de algunas moléculas coloides que funcionan como tensoactivos. B) Soluble en aceite, se refiere a las moléculas activas dispersantes que promueven en la piel la generación de una película lipoproteica que brinda protección, las moléculas activas generalmente utilizadas son: aceites esenciales como; aceite de Afiance, y enebro. Así

mismo, se utilizan también algunas moléculas activas cerradizas lipofílicas como; vaselina, y glicerina. Finalmente, C) agente emoliente, que de las moléculas más importantes en su elección ya que estos son los que van a permitir que las fases al mezclarse facilitan la dispersión de ambas fases, para esto se usan alcoholes de polos oleosos como; alcohol-acetílico o polietilenglicol (PEG). Las proporciones de cada una de las fases son ejemplificadas en la Tabla 4, ahora bien, es importante resaltar que para la formulación de las emulsiones (generalmente son de uso dérmico), se tiene que pensar en la apariencia del producto final y las características a que tipo de piel serán dirigidas, para empezar a establecer prototipos de emulsión que están sujetas a fase de prueba, para que puedan producir a escala comercial. Para el caso de formulaciones emulsificantes, los MGA nacionales e internacionales desde una formulación magistral hasta producto terminado, requieren para la validación las MGA identificadas en la Tabla 2 que son: 001, 0004, 0041, 0072, 0121, 0251, 0281, 0299, 0381, 0515, y 0571, así como también se tiene que hacer la verificación de peso, estudios de extensibilidad, que están alineadas de acuerdo con los lineamientos y normas que también estipula la FDA.

TABLA 4.- Formulaciones magistrales para emulsiones (tomado de FEUM 11 edición)

Fórmula Magistral	Emulsiones O/W	Emulsiones W/O
PRINCIPIOS ACTIVOS	Depende de formulación	Depende de formulación
FASE GRASOSA	10 - 30%	10 - 50%
FASE ACUOSA	70 - 90%	50 - 90%
EMULGENTES	< 10%	< 10%
CONSERVANTES	0.50%	0.50%
ANTIOXIDANTES	Depende de formulación	Depende de formulación

MÉTODOS GENERALES ANALÍTICOS PARA LA VALIDACIÓN DE JARABES

Los jarabes forman parte de las FFL, uno de los principales cambios en estas formas farmacéuticas es el cambio de azúcar o sacarosa a edulcorantes, para que sea de consumo más generalizado para aquellas personas que presenten una limitación con el uso de azúcar convencional, como, por ejemplo: pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Los jarabes su vía de administración es oral y se establece como porcentaje límite de contenido de azúcar o edulcorante 45%. Así mismo, estos deben de tener el principio activo añadido, saborizantes para disminuir el sabor amargo que pueden llegar a tener algunas moléculas del principio activo. Es importante resaltar que, para la generación de una fórmula magistral, el porcentaje de molécula activa a utilizar se basa en el grado de pureza obtenido, de acuerdo con la edad del paciente el porcentaje de edulcorante o azúcar añadida que va de un 40 a 65% y el resto del volumen se ajusta con agua purificada que esto depende obviamente del envase utilizado, o la cantidad de jarabe a preparar, por ejemplo: 100, 10, y/o 1 litro. Durante la preparación de esta FFL, se tiene que considerar la temperatura a la que se está preparando, dado que diversas moléculas únicamente se disuelven a temperaturas altas, y otras que pueden ser inestables a bajas temperaturas. La humedad es otro factor importante al momento de realizar la preparación, ya que generalmente la preparación de los jarabes no puede exceder una humedad relativa del 60%.

Finalmente, los MGA internacionales y nacionales a considerar porque son aplicados a esta FFL, desde la formulación magistral hasta disposición en anaquel resumidos en la Tabla 2 son: 0041, 0089, 0121, 0131, 0181, 0196, 0221, 0241, 0251, 0299, 0303, 0305, 0486, 0571, 0701, y 0821. En los MGA internacionales son: análisis del principio activo por ensayos cromatográficos o espectrofotométricos, verificación de peso y volumen, color, pH, densidad, inocuidad y opalescencia.

MÉTODOS GENERALES ANALÍTICOS PARA LA VALIDACIÓN DE ELIXIERES

Los elixires, son formas farmacéuticas acuosas dulces cuyo principio activo o molécula activa son liposolubles por lo tanto, estas moléculas tienen que ser miscibles en soluciones hidroalcohólicas, asegurando que las molécula activa o las moléculas activas queden mezcladas de forma homogénea, en comparación con los jarabes, estas formas farmacéuticas acuosas son más estables, esta se aplica con medicamentos terapéuticos y también se utilizan como excipientes terapéuticos en otras formulaciones acuosas.

La formulación magistral de los elixires generalmente se utiliza, el principio activo X% y X gr dependiendo de la pureza de la molécula activa, alcohol (etanol utilizado generalmente) no mayor a un porcentaje del 20%, estipulado un 10% para niños de 12 años y adultos, 5% para niños de 6–12 años, y 0.5% para niños menores de 6 años, el resto del volumen es ajustado con agua. En el caso de la generación de formulaciones acuosas orales, se adicionan azúcares o edulcorantes que no excedan el 20%, sustancias aromáticas, además de contener algunos aditivos como el sorbitol, propilenglicol y glicerina para dar mayor estabilidad y solubilidad a la formulación, en esta forma farmacéutica la diferencia con los jarabes es la mezcla hidroalcohólica.

En la actualidad no existen estas formas farmacéuticas aprobadas nacionales para este tipo de formas farmacéuticas. Sin embargo, se están desarrollando formulaciones como el Minoxidil, que se utiliza para el tratamiento de crecimiento de bello facial las cuales la concentración de la molécula activa no excede el 1%, que es disuelto en una solución hidroalcohólica al 10%, ajustado con agua. Dentro de los métodos generales nacionales e internacionales que tienen que pasar estas formas farmacéuticas son la MGA–0041, 0072, 0121, 0131 para formulaciones orales, 0181, 0221, 0241, 0281, 0381, 0486, 0515 en caso de uso dermatológico, 0701 y 0821. Adicionalmente dependiendo de la naturaleza de las moléculas activas se realiza la determinación de la molécula por cromatografía de masas o espectrofotometría.

MÉTODOS GENERALES ANALÍTICOS PARA LA VALIDACIÓN DE SOLUCIONES

Una de las formas farmacéuticas acuosas en solución, son una de las presentaciones farmacéuticas más comunes nacionales e internacionales, dado que representa la mezcla de homogénea de dos o más sustancias en una solución amortiguadora o la más ampliamente usada, agua como disolvente. En este punto cabe mencionar que, tanto en los lineamientos nacionales, como internacionales, se tiene un listado de las concentraciones, sales y soluciones que tienen que ser utilizadas para la elaboración de soluciones. Estas soluciones farmacéuticas también pueden formar parte de una preparación de componentes, como correctores del sabor, etc. En la formulación magistral se requiere la concentración de la molécula activa, que puede estar representada por porcentaje, o por gramos por mililitros (ml), y el solvente a utilizar que por lo general es agua para consumo humano. Las condiciones mínimas necesarias de esta forma farmacéutica acuosa se requiere una humedad relativa por debajo del 60% y una temperatura ambiente de $25\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$.

Dentro de los métodos generales nacionales e internacionales que tienen que pasar estas formas farmacéuticas son la MGA–0041, 0083, 0086, 0089, 0101, 0121, 0161, 0181, 0196, 0221, 0241, 0299, 0303, 0361, 0381, 0486, 0515, 0516, 0571, 0701 y 0821. Adicionalmente dependiendo de la naturaleza de la o las moléculas activas se realiza la determinación de la molécula por cromatografía de masas o espectrofotometría, así como también se realiza la verificación de peso y volumen, grado de asepsia, densidad relativa, y control microbiológico.

MGA PARA LA VALIDACIÓN DE INYECTABLES

Un inyectable, representa la forma farmacéutica líquida más utilizada que se constituye de uno o más moléculas activas disueltos en soluciones amortiguadoras o agua como disolvente con la finalidad de que se la mezcla se quede distribuida de manera homogénea. Las vías de administración de esta forma farmacéutica pueden ser subcutánea, intramuscular, intravenosa, intrarraquídea, o por vía parental ya que generalmente son formulaciones que se diseñan para ser administrada por piel, intravenosa o por mucosas. Así mismo, en sus presentaciones comerciales se puede tener cinco tipos de preparaciones distintas, como, preparaciones inyectables, inyectables para perfusión (infusión), dilución para uso parental (en caso de que las soluciones sean concentradas, para uso parental,

De acuerdo con los métodos analíticos generales nacionales e internacionales que se tienen que aplicar durante el desde el diseño de la fórmula magistral, hasta el fármaco disponible de anaquele. Las nacionales que son MGA-0041, 0083, 0086, 0089, 0101, 0121, 0161, 0181, 0196, 0221, 0241, 0299, 0303, 0361, 0381, 0486, 0515, 0516, 0571, 0701 y 0821. Adicionalmente dependiendo de la naturaleza de la o las moléculas activas se realiza la determinación de la molécula por cromatografía de masas o espectrofotometría, así como también se realiza la verificación de peso y volumen, grado de asepsia, densidad relativa, y control microbiológico.

MGA PARA LA VALIDACIÓN DE PARENTALES

Los parenterales son considerados una de las FFL más complejas, pues desde el control de calidad, el diseño, producción y control de los parenterales requieren de intensas acciones en cada área de producción, pues deberá de asegurarse mediante la aplicación de las MGA, la eficacia, estabilidad, pureza e inocuidad de los componentes de la formulación. Sin embargo, como forma de dosificación y administración parenteral, estas tienen especificaciones para estabilizar el principio activo, es decir, las MGA para determinar la uniformidad y asegurar la estabilidad que validado será la clave para el control/garantía de calidad para su comercialización. Algunos de los parámetros que se controlan de forma rutinaria para las FFL parenterales son la uniformidad del contenido, la viscosidad, el pH, limpidez y el color. También debe controlarse la eficacia del conservante durante la vida útil.

DESARROLLO DE BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO (BPL) Y GUIAS INTERNACIONALES DE PRODUCCIÓN (GMP)

Las buenas prácticas del laboratorio hacen referencia a la organización y administración del laboratorio encargado de la fabricación de medicamentos, en donde se tiene que contar con un organigrama donde se muestre la estructura de organización, desde personal, hasta todos los puntos de control críticos durante el proceso que involucran, personal, equipo, condiciones de fabricación, control de calidad, capacitación del personal, control y organización documentada de cada uno de los equipos encargados de realizar cada una de las tareas durante la fabricación de las formas farmacéuticas líquidas, control sobre el procesamiento de datos de cada uno de los equipos, y las condiciones generales de las instalaciones, que hacen referencia tanto al aspecto físico de las instalaciones, como también hace referencia a las normas de seguridad e higiene aplicadas en las instalaciones, que en el caso de México esta norma hace referencia a la NOM-059-SSA1.

La segunda parte de las buenas prácticas del laboratorio, son enfocadas principalmente a la organización y análisis de las materias primas (reactivos) que son utilizadas para la fabricación de medicamentos, donde se tiene que llevar un registro actualizado de los reactivos almacenados con especificaciones establecidas como, contenido, fabricante, fecha de recepción y apertura del reactivo, que condiciones de almacenaje tiene y fecha de caducidad. Un aspecto también crítico e importante son los ensayos analíticos que se les realizan a los reactivos o materias primas que se utilizan para

evaluar la calidad de estos y su posterior uso para la fabricación de medicamentos, dentro de esos métodos analíticos que se utilizan para evaluar la calidad de los reactivos y materias primas. Finalmente, El laboratorio de pruebas debe tener procedimientos normalizados de operación, escritos y aprobados por la gerencia, que aseguren la calidad e integridad de los datos generados. En este sentido, la propia gerencia del laboratorio tiene el deber de aprobar las revisiones de los procedimientos normalizados de operación que en el caso de México es de acuerdo con lo dictaminado por la Farmacopeas.

CONCLUSIONES

En este capítulo se analizó las diferentes formas y presentaciones de formulaciones líquidas. Desde el enfoque tecnológico, es decir las bases de que son claves para el diseño y formulación de las FFL a producir, así como las especificaciones reglamentarias a cumplir, mediante la aplicación de las MGA, las GMP, y los lineamientos en normas oficiales. Al destacar la importancia que tienen los MGA, el profesionista en formación debe comprender que asegurar la calidad del producto, abarca la selección de la materia prima, la caracterización analítica de los componentes, hasta el escalamiento industrial. En este sentido se instruye al analista farmacéutico o al estudiante, sobre los lineamientos a seguir sobre cada etapa del proceso de desarrollo de las FFL. Es importante aclarar, que para profundizar y poder aplicar en la práctica la validación analítica, los ensayos y procedimientos deberán consultarse los procedimientos contenidos en documentos oficiales como la FEUM (11 edición) u otras farmacopeas, tales como; la europea y de los Estados Unidos. Pues tal y como se ejemplifica en la tabla 2, los MGA podrán adecuarse para ser específicos, al diseño y tipo de formulación farmacéutica Finalmente, actualmente la industria farmacéutica al igual que en otros campos que atienden las necesidades humanas en cuestión de salud y bienestar, son sujetas a constante cambio, hay generación de nuevas moléculas, por lo tanto, los estudiantes, analistas farmacéuticos deben estar actualizados sobre cómo estas moléculas se pueden incorporar a estas formas farmacéuticas, y como mejorar sus características organolépticas, que sin duda requerirán nuevos métodos generales de análisis, que proporcionen una mejor guía de cómo se pueden utilizar e incorporar a las FFL.

REFERENCIAS

- Pharmaceutical Calculations, (13th ed.). London: Wolters Kluwer Health and Lippincott Williams and Wilkins.
- Awad, A., Madla, C. M., Gavins, F. K. H., Allahham, N., Trenfield, S. J., and Basit, A. W. (2020). Liquid dosage forms. In *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (pp. 359-379). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820007-0.0020-9>
- Chaudhari, S. and Patil, P. (2012). Pharmaceutical Excipients: A review. *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry*, 1(1): 21-34.
- Díaz, J.J., and A.R. López. 2002. Excipientes de liberación prolongada para la vía oral. *Informacéutico*. pp23- 29
- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM.2004 50 ed. Ediciones PLM, México
- Dobovsek, M.; Glisoni, y Romina Julieta; Formas farmacéuticas inyectables; Eudeba; 1; 2019; 221-250
- Emami, F., Keihan Shokooh, M. & Mostafavi Yazdi, S.J. Recent progress in drying technologies for improving the stability and delivery efficiency of biopharmaceuticals. *J. Pharm. Investig.* 53, 35–57 (2023). <https://doi.org/10.1007/s40005-022-00610-x>
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 11 ed. México; 2020.
- Himanshu., Sameeksha1 and Mukesh Kumar. "A Comprehensive Review on Pharmaceutical Liquid Dosage Form". *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences* 6.4 (2022): 12-24
- Louis St-Onge, Elizabeth Kwong, Mohamad Sabsabi, Elizabeth B. Vadas, Rapid analysis of liquid formulations containing sodium chloride using laser-induced breakdown spectroscopy, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Volume 36, Issue 2,

- Márquez, Mayra, Hernández, Adriana, Echevarría, Jorge Wilmer, and Tejada, Omar Alejandro. (2019). Contaminación microbiológica en fórmulas infantiles en polvo en dos hospitales de Honduras. *Revista chilena de nutrición*, 46(5), 571-578. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182019000500571>
- Nahata, M. C., and Allen, L. V., Jr (2008). Extemporaneous drug formulations. *Clinical therapeutics*, 30(11), 2112–2119. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.11.020>
- Niazi, Sarfaraz, 1949– Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations: liquid products/ Sarfaraz K. Niazi. p. cm. Includes index. Contents: — v.3. Liquid products ISBN 0-8493-1748-9 (alk. paper) 1. Drugs—Dosage forms—Handbooks, manuals, etc. I. Title RS200.N53 2004 615'19—dc21

CAPÍTULO 6

ANÁLISIS FARMACÉUTICO DE AEROSOLES

CADENAS GONZALEZ, MARÍA TERESA. [HTTPS://ORCID.ORG/0000-0001-5889-6143](https://orcid.org/0000-0001-5889-6143);
PÉREZ TORRES, GUADALUPE CONCEPCIÓN. [HTTPS://ORCID.ORG/0009-0004-8010-5626](https://orcid.org/0009-0004-8010-5626)
ARIAS TORRES DANIEL [HTTPS://ORCID.ORG/0009-0002-9916-7910](https://orcid.org/0009-0002-9916-7910)

CENTRO DE TECNOLOGÍA AVANZADA (CIATEQ), SECRETARÍA DE EDUCACIÓN, UNIVERSIDAD POPULAR DE LA
CHONTALPA

Resumen

La aerosolterapia es un campo de la ciencia en rápido desarrollo. Para llevar a cabo una terapia con aerosol adecuada y eficaz, es necesario familiarizarse con los principios básicos y las aplicaciones de la terapia con aerosol en diversas condiciones. Un sistema de aerosol consta de: envase, propelente, concentrado que contiene el principio activo o principios activos, válvula y disparador. La eficacia de la inhalación depende de muchos factores, pero sobre todo de: las propiedades fisicoquímicas del sistema pulverizador, el diseño del inhalador médico y su correcta aplicación, la dinámica de la inhalación (es decir, la frecuencia de la respiración y el volumen de aire inhalado). En este capítulo se abordan aspectos de formulación diseño y control de calidad de los aerosoles. Los controles durante el proceso de elaboración incluyen: control de la formulación, peso de llenado del propelente, control de las presiones y ensayo de pérdida en el aerosol terminado. La calidad en la producción de aerosoles requiere de un control estricto desde el producto con actividad farmacológica y el envase secundario donde se almacena. Se evalúan parámetros como: olor, color, apariencia, acidez (pH o equivalentes por gramo), solubilidad en agua, contenido de humedad, identificación infrarroja, cromatografía de gases (propelentes, etanol, etc.). La fabricación de medicamentos en formato de aerosoles presurizados para su inhalación mediante válvulas dosificadoras exige algunas disposiciones especiales. Debido a la naturaleza particular de esta forma farmacéutica, su producción y desarrollo, debe hacerse en condiciones que reduzcan al mínimo la contaminación microbiana y por partículas. Además, un aspecto muy importante es el tamaño aerodinámico del tamaño de partículas.

Aerosoles

El término aerosoles se conoce como sistema disperso heterogéneo, fase interna líquida (aerosol niebla) o sólida (aerosol humo) y fase externa gaseosa. La Farmacopea de los Estados Unidos mexicanos, define a los aerosoles desde el punto de vista fisicoquímico y farmacéutico, como una dispersión que resulta de la activación del contenido de un recipiente bajo presión y que está constituida por una fase interna o dispersa, líquida o sólida y una fase externa o dispersante gaseosa, que generalmente es una mezcla de gases propulsores (propelentes) y otros aditivos como los co-disolventes o aire. Este sistema se activa mediante una válvula que por cambio de presión expulsa la dispersión como una niebla fina, rocío o humo, denominada comúnmente como aerosol.

Los componentes básicos de un sistema de aerosol son: el recipiente, el propelente, el concentrado que contiene el (los) principio(s) activo(s) y aditivos, la válvula y el activador. Otros elementos de algunos

productos en aerosol son las boquillas y los espaciadores en tuba o de cámara (de expansión), que, aunque no forman parte del recipiente o envase, son importantes para facilitar la administración. La naturaleza de todos estos componentes determina ciertas características del aerosol, como son: la distribución del tamaño de partícula, la uniformidad de dosis para válvulas de dosificación, la velocidad de liberación, la humedad y temperatura del aerosol, el patrón de dispersión (aerosol) y la velocidad o comportamiento geométrico de la emisión, la densidad de la espuma y la viscosidad del fluido.

Los aerosoles farmacéuticos tuvieron sus inicios en los años 1800, en donde Charlie Plint idea crear un surtidor portátil estilo regencia; este utilizaba presión para servir agua con soda, controlado con una llave de cierre, fue denominado sifón champeonis. A partir de este se crearon varios diseños, pero no fue sino hasta el siglo XX cuando los médicos y boticarios decidieron utilizar ampollas de metal o vidrio que contenían cloruro de etilo para producir un spray el cual se empleaba como anestésico local. Ya para los años 1920 y 1930, Erik Andreas Rotheim registra las patentes de diversos mecanismos similares a los aerosoles que se usan hoy en día y comienza la primera producción comercial de aerosoles.

La eficacia de la inhalación depende de varios factores, entre los que se encuentran; las propiedades fisicoquímicas del sistema pulverizador, el diseño del inhalador y su correcta aplicación, la dinámica de la inhalación (es decir, la frecuencia de la respiración y el volumen de aire inhalado). Debido a la frecuencia de las enfermedades respiratorias a nivel mundial, en los últimos años ha aparecido en el mercado un aumento significativo en el número de nuevos dispositivos y fármacos para pulverización.

Dentro de los parámetros que influyen en la eficacia de la terapia de aerosol se encuentran, la administración del medicamento, tamaño de las partículas en el aerosol y de los parámetros respiratorios (velocidad de flujo inspiratorio, el volumen corriente, el tiempo de retención de la respiración y el diámetro de la vía aérea). Es necesario señalar que sólo el 10% de una dosis inhalada entra en realidad en los pulmones del paciente; el resto se ingiere y se absorbe en el cuerpo.

En la actualidad se cuentan con diversos agentes farmacológicos administrados como aerosoles: 1) broncodilatadores, 2) corticoesteroides, 3) antibióticos, 4) análogos de prostaglandinas, 5) surfactante, 6) antivirales, mucolíticos, 8) helio y 9) otros fármacos. Además de la aplicación por inhalación de una nueva clase de moléculas terapéuticas que incluye el pequeño ácido ribonucleico de interferencia (ARNip) para el tratamiento de tuberculosis. También es una alternativa a la administración parenteral de péptidos (por ejemplo, calcitonina). Dentro de las aplicaciones están los: A) sistemas para administración tópica: preparados en aerosol que se aplican sobre la piel y mucosas, ya sea bucal, vaginal o rectal. Los principios activos en una aplicación de este tipo son antisépticos, antibióticos, esteroides, etc., y B) Sistemas para inhalación, que se aplican vía nasal, sustancias para aliviar la congestión nasal, mucolítico, corticoides tópicos y por vía pulmonar, se administran broncodilatadores, antialérgicos y corticoides (Mora, 2013).

Existen tres tipos de dispositivos para la entrega de fármacos en aerosol; éstos son: a) nebulizadores, b) inhaladores dosis medida (IDM) que pueden incorporarles una aerocámara y c) inhaladores de polvo seco (IPS) monodosis o multidosis. A su vez, los nebulizadores se subdividen en tres tipos: 1) jet, 2) ultrasónicos y 3) membrana vibrante u oscilatoria (MESH nebulizer). El crecimiento progresivo en la utilización de este producto ha incrementado debido a la efectividad del tipo de envase para contener, conservar, proteger y dosificar su contenido. Dentro de las ventajas que tiene en los mercados se presentan las siguientes:

- *Facilidad de uso: aplicación inmediata, comunidad de uso y manejabilidad*
- *Eficacia: aplicación óptima, buen rendimiento y fiabilidad.*
- *Conservación: higiene de contenido, seguridad de uso y mantiene sus propiedades originales.*
- *Precisión: dosificación controlada en cuanto a tiempo de salida, área de aplicación y evitando la sobredosificación.*
- *Reduce la irritación provocada por aplicar ungüento una zona de la piel con erosiones. Efecto refrigerante.*
- *Absorción rápida: esto radica en su aplicación; se forma una capa delgada sin desperdiciar producto.*
 - *No efecto de primer paso hepático.*
 - *Evitan degradación gástrica.*
 - *Vía alternativa para evitar interacciones de fármacos.*
 - *Menor dosis terapéutica (< efectos secundarios).*
 - *No requieren manipulación previa.*
 - *Mínimo riesgo de contaminación (Mora, 2013).*

En la industria farmacéutica se encuentran varios tipos de aerosoles, los cuales se pueden clasificar en función de las fases o por el tipo y manera en que se realiza la descarga, así como por la aplicación terapéutica; tales como:

- *Nebulizadores: son aparatos que generan partículas de diferente tamaño conforme va rompiendo la tensión superficial del líquido y va creando una capa nebulosa.*
- *Inhaladores de dosis medida presurizados (IDMp): Utilizan un cartucho de aluminio que contiene el medicamento micronizado. Genera partículas heterodispersas (Figura 1).*
- *Inhaladores de polvo seco (IPS): genera partículas muy pequeñas y la administración del medicamento es impulsada y accionada por el esfuerzo inspiratorio del paciente, etc.*

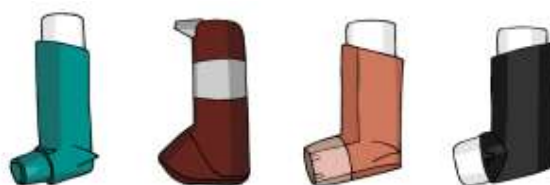


Figura 1. Inhaladores dosificados MDI

Por su parte, los atomizadores o nebulizadores de aplicación local, son sistemas de dispersión líquido/gas *no presurizados* donde el líquido formulado es una solución o suspensión acuosa de fármaco(s) que se presentan en envases multidosis provistos de válvulas dosificadoras que pueden ser de dosis continua, o de dosis medida o fija. Se aplican presionando un recipiente plástico de paredes flexibles o bien una válvula con dispensor (activador), en el sitio de aplicación (fosa nasal y cavidad bucal). Se dispensa en forma de niebla que se deposita en el lugar de interés, debido a la presión mecánica ejercida y al pequeño orificio de salida que posee el envase o el activador.

Mientras que, los nebulizadores de energía externa, requieren fuentes de energía (eléctrica y/o el ultrasonido) y un compresor de gas para la formación de la niebla. El medicamento a nebulizar, se suministra en frasco ampulla (soluciones) o sobres (polvo).

A su vez se pueden clasificar en:

Nebulizadores tipo Jet: Es el sistema más antiguo que genera un aerosol. Se utilizan en pacientes sin capacidad de coordinación o cooperación y facilitan la administración de varios medicamentos en combinación. Funcionan con el principio de Bernoulli, es decir, requiere gas con presión negativa (oxígeno o aire) que funciona como la fuerza conductora y arrastra la solución a nebulizar hacia una película inestable, convirtiendo el líquido en pequeñas partículas de aerosol mediante fuerzas de tensión superficial que son depositadas en una cámara para nebulizar nebulizador de pequeño volumen). Se pueden utilizar en todos los pacientes, independientemente de la edad, específico para uso de antibióticos, no requiere técnica especial.

Nebulizador ultrasónico: Está integrado por la unidad de poder, el transductor y el abanico. Por su parte, el transductor produce ondas ultrasónicas de gran frecuencia que pasan a través de la solución a nebulizar generando así el aerosol. Generalmente producen más aerosol que el tipo Jet.

Nebulizador con membrana oscilante: Utiliza membranas con orificio múltiples para generar el aerosol. Esencialmente es empleado en pacientes con fibrosis quística y tiene mayor eficacia para la entrega de broncodilatadores, Corticoides inhalados y antibióticos inhalados.

Inhaladores de polvo seco

Son dispositivos no presurizados, portátiles, y fáciles de emplear, que contienen polvo seco, el cual previo a su administración estará confinado en un reservorio y la dispersión se consigue por efecto del flujo de aire que genera el paciente. Existen dos tipos de sistemas: monodosis y multidosis. En los primeros la formulación puede estar dentro de una cápsula de naturaleza polimérica y el dispositivo dosificador que suele ser de plástico, con un aditamento que rompe la cápsula para dejar disponible la dosis al momento de la inhalación. Además, el dispositivo tiene una boquilla de plástico y lleva aberturas que permiten la entrada del aire para lograr la inhalación del polvo (Figura 2).

Por su parte, los sistemas multidosis están contruidos con piezas de plástico y diferentes diseños. De manera general tienen una unidad de depósito para la fórmula en polvo, un dispositivo para la dosificación del/los depósitos de dosis, canal de inhalación, boquilla y orificio(s) para la entrada de aire que activa la dosificación. Los inhaladores de polvo seco (Turbuhaler® y Accuhaler®), a diferencia de los aerosoles presurizados, no requieren sincronización de la inspiración con la liberación de la dosis, puesto que la propia inspiración activa el depósito. Se recomiendan emplear en mayores de 5 años de edad.

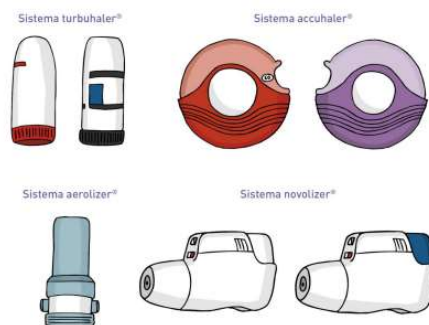


Figura 2. Inhaladores de polvo seco

Sistemas presurizados

Son productos envasados bajo presión, que contienen los principios activos disueltos, en suspensión o emulsionados en un propulsor o mezcla de propulsor-disolvente, diseñados para ejercer acción local o

sistémica y que pueden aplicarse vía tópica en la piel o mucosas y por inhalación vía oral y nasal. Su objetivo es garantizar la administración en dosis confiable y reproducible. Tienen un reducido tamaño, posibilitando su transporte y disposición en cualquier momento y lugar. Para aquellas personas, o en los niños, que no consiguen coordinar la pulsación del inhalador con la inspiración, existen espaciadores y cámaras que facilitan su administración. La dosis de fármaco administrada en cada aplicación es conocida, se mantiene la esterilidad del medicamento y su limpieza es muy sencilla. Inconveniente, que debe estar muy bien coordinada la inspiración y el disparo para una eficaz administración. Los componentes del pIDM son: 1) contenedor (de aluminio con recubrimiento interno), 2) propulsor (gasno-tóxico, no-inflamable, compatible con el fármaco, compreso en fase líquida y con adecuada presión de vapor, 3) fármaco, 4) válvula dosificadora y 5) actuador (plástico). En un inicio los pIDM emplearon clorofluorocarbono (CFC) como propulsor, pero debido a que se vincula con efectos deletéreos sobre la capa de ozono, en el presente se le sustituye por hidrofluoroalcanos (HFA).

Se clasifican según el número de fases y según el tipo de descarga

A. Según el número de fases

❖ *Sistemas bifásicos: fase líquida + fase gas*

❖ *Sistemas trifásicos: gas + 2 líquidos inmiscibles; gas + 2 fases emulsionadas (O/W; W/O); gas + fase líquida + fase sólida (suspensión)*

Se han descrito además varios tipos de sistemas como son el sistema de solución, base agua, espuma emulsión y suspensión dispersión.

Sistema de solución (Bifásico): El producto concentrado y el propulsor deben formar una solución homogénea para expulsar la formulación en forma de spray. Algunas técnicas de formulación específicas utilizan solventes como alcohol, glicoles y acetona. La mayoría de los propulsores o mezclas de propulsores y disolventes son no polares. Por lo tanto, una limitación común es la falta de capacidad para disolver todos los componentes del concentrado del producto, como los propulsores HC ampliamente utilizados. El sistema de dos fases se formará cuando se agregue el producto concentrado y el propulsor. La velocidad de pulverización depende de varios factores como; el disolvente utilizado, la concentración del propulsor, la presión de vapor y las características de la válvula. Sin embargo, la presión debe ser suficientemente alta para expulsar la formulación a una velocidad adecuada en las condiciones operativas deseadas. Además, la concentración de propulsor también influye en la determinación del tamaño de las gotas y de la humedad y sequedad de la pulverización.

Sistema a base de agua. El sistema a base de agua es un sistema trifásico que contiene una fase de agua, un propulsor y una fase de vapor. Generalmente se añade una gran cantidad de agua para disolver el contenido. El propulsor suele ser inmiscible con agua como; hidrofluorocarbonos (HFC), mezclas de hidrocarburos (HC), HC, nitrógeno y éter dimetílico, por lo que se recomienda agregar cosolventes, como etanol, así como surfactantes, en un rango de 0.5%2.00%. Dentro de las desventajas se encuentran, la corrosión del contenedor resultante del ácido carbónico producido por los propelentes agregados, que puede alterar el pH del producto y por ende la estabilidad y la adición de etanol, que provoca un aumento de la inflamabilidad del producto. Por lo tanto, generalmente se agregan inhibidores de corrosión a la formulación y, por lo general, se envasan en recipientes fenólicos, uretano o revestidos de epoxi.

Sistema de espuma/emulsión (trifásico). El producto concentrado se emulsiona con el propulsor. Durante el accionamiento de la válvula, se dispensará la emulsión y se generarán burbujas dentro de la formulación durante la evaporación del propulsor. Generalmente, el sistema de emulsión o/w expulsa el producto en forma de espuma. Los propulsores HC se pueden agregar en rangos pequeños, como 3%-4% en

concentrado de emulsión 90%-97%, para producir la espuma. Según el contenido de la formulación, la espuma expulsada puede ser estable o de colapso rápido. Se utilizan emulsionantes y tensioactivos para promover la mezcla de los componentes y mejorar la emulsificación. Generalmente, el propulsor se agrega a la fase interna inmiscible lo que lleva a expulsar la formulación en forma de espuma, mientras que la formulación se emitirá en forma de aerosol cuando el propulsor se agrega a la fase externa. El propulsor se vaporizará rápidamente y el concentrado del producto será expulsado en forma de espuma cuando la formulación llegue a la atmósfera. En estos sistemas de aerosol, se aconseja agitar el envase antes de su uso, para que el propulsor se disperse por todo el concentrado, lo que a su vez facilita la generación de espuma. Además, se recomienda mantener el dispositivo en posición vertical cuando el tubo de inmersión se encuentre como parte del conjunto de la válvula. Los propulsores empleados en estos sistemas son; mezclas de propano/isobutano, difluoroetano e isobuteno de baja inflamabilidad, además de algunos gases comprimidos, como el óxido nitroso y el dióxido de carbono.

Sistema de suspensión o dispersión. Los componentes deben agregarse en forma sólida, como en el aerosol en polvo, y generalmente se agregan agentes de suspensión para ayudar en la dispersabilidad de las partículas sólidas dentro de los propulsores. Se debe tener en cuenta, la humedad, la aglomeración, sedimentación y compactación de partículas. Se aplica principalmente cuando el concentrado del producto es relativamente insoluble en el propulsor. La densidad tanto del polvo como del propulsor debe ajustarse para reducir la velocidad de sedimentación; además, se debe controlar que el tamaño de las partículas utilizadas sea inferior a 40 μm , para que pasen eficientemente a través del orificio de la válvula. Cuando se acciona la válvula en este sistema, la suspensión será expulsada del aerosol y el propulsor se vaporizará rápidamente dejando una fina dispersión del concentrado del producto.

B. Según el tipo de descarga

- ❖ *Administración pulmonar o nasal*
 - *Descarga espacial: aerosol niebla (gotitas)*
 - *Descarga en polvo: aerosol tipo humo (partículas sólidas)*
- ❖ *Administración tópica*
 - *Descarga superficial (gotas grandes)*
 - *Descarga líquida: Chorro continuo (tónicos y lociones)*
 - *Descarga espuma: Emulsiones*

Ventajas

- *Herméticos protegen al fármaco de la humedad, luz, oxidación*
- *Se puede usar en pacientes intubados son pequeños y cómodos para el paciente*
- *El propelente ayuda a la penetración del fármaco (no necesita flujos inspiratorios altos)*
- *Dosificación muy exacta.*
- *Percepción de la inhalación.*
- *Se pueden acoplar cámaras o dispositivos espaciadores.*

Inconvenientes:

- *Necesitan propelentes*
- *La técnica es esencial: coordinación presión-aspiración.*
- *No hay control de las dosis restantes.*
- *Efecto freón frío (detención de la inspiración al impactar el propelente frío en la orofaringe).*
- *Deben conservar a temperatura menor a 50 °C, proteger del hielo, evitar exposición al sol y al fuego, no destruir, no agujerear, no reciclar por fuego.*

Componentes

Un sistema de aerosol consta de: envase, propelente, concentrado que contiene el principio activo o principios activos, válvula y disparador. La naturaleza de estos componentes determina características tales como; distribución de tamaños de partícula, uniformidad de la dosis (para aquellos con válvula dosificadoras), velocidad de descarga, densidad de la espuma o viscosidad del líquido.

En la tabla 1 se muestran los diferentes excipientes empleados en la elaboración de aerosoles

Tabla 1. Excipientes empleados en la elaboración de aerosoles

Tensoactivos	Cosolventes-disolventes	Otros (según vía)
❖ Aniónicos: ácido oleico	❖ Agua	❖ Aromatizantes
❖ Cationicos: cloruro de cetilpiridino	❖ Alcoholes: etanol, isopropanol	❖ Saborizantes
❖ Zwitteriónicos: fosfatidilcolina	❖ Propilenglicol	❖ Conservantes
❖ No iónicos: trioleato de sorbitán		❖ Antioxidantes
		❖ Soluciones tamponadoras

Propulsores o propelentes: Gas a presión contenido en un recipiente que, mediante descompresión a través de una válvula, expulsa las sustancias contenidas en la mezcla presurizada. Dentro de las características que deben tener para ser utilizado en aerosoles farmacéuticos se encuentran que, no deben ser tóxicos, deben ser puros, no deben ejercer efectos irritantes, deben presentar una buena solvencia para diferentes ingredientes farmacológicos activos y tienen que ser químicamente inertes.

Además, se deben tener en cuenta precauciones como que los propelentes hidrocarbonados son muy inflamables y explosivos, por lo que, el muestreo y las operaciones analíticas se deben efectuar en una campana de extracción con las precauciones pertinentes.

Pueden ser gases comprimidos (Dióxido de carbono, Óxido nitroso y Nitrógeno), gases licuados (hidrocarburos saturados: butano, isobutano, propano) e Hidrocarburos halogenados (Clorofluorocarbonos (CFC), Hidrofluorocarbonos (HFC)) (Tabla 2).

Tabla 2. Ventajas y desventajas de los propelentes

Propelentes	Ventajas:	Desventajas:
Gases comprimidos	○ <i>Baja toxicidad</i> ○ <i>Estabilidad química</i> ○ <i>Económicos</i> ○ <i>No causan problemas ambientales</i>	○ <i>Requieren cosolventes no volátiles</i> ○ <i>Dispersión poco eficaz</i> ○ <i>Pérdida de presión durante el uso</i>
Gases licuados hidrocarburos saturados	○ <i>Económicos</i> ○ <i>Inertes</i> ○ <i>Mínimo efecto en la capa de ozono</i>	○ <i>Inflamables</i> ○ <i>Mal sabor</i> ○ <i>Toxicidad poco estudiada</i>
Hidrocarburos halogenados	○ <i>No inflamables</i> ○ <i>Inertes</i> ○ <i>Baja toxicidad</i>	○ <i>Efecto en la capa de ozono</i> ○ <i>Efecto freón frío</i> ○ <i>Más costosos que los H. saturados</i>

Las principales propiedades a controlar incluyen la carga de las partículas, el tamaño, la forma, la densidad, la higroscopicidad y la preparación del estado sólido. También se ha demostrado que otras propiedades afectan el comportamiento (Tabla 3). En este sentido, la distribución de tamaño aerodinámico de la partícula se considera el parámetro más importante, que influye en el transporte de partículas a través de las vías respiratorias, debido a que, afectan propiedades físicas como la tasa de absorción, disolución, biodisponibilidad, deposición y distribución de partículas *in vivo*, tiempo de aclaramiento, propiedades de flujo y uniformidad de dosis. Se observa que una partícula que tiene un diámetro aerodinámico pequeño muestra menor inercia y momento en comparación con aquellas de diámetros más grandes y, por lo tanto, las partículas con una distribución de tamaño aerodinámico más pequeña tendrán menos probabilidades de depositarse en la placa de impactación. Las diversas geometrías de las vías respiratorias de los pacientes presentarán condiciones respiratorias que se diferencian en su estado y, por lo tanto, mostrarán diferentes eficiencias para la deposición regional. Por lo tanto, es de gran importancia modificar el tamaño de partícula de las formulaciones inhaladas para obtener una mayor deposición intrapulmonar y, por tanto, una mayor eficiencia. de la terapia con medicamentos inhalados. Las partículas con diámetros menores que 5 µm pueden depositarse en la tráquea a través del flujo de aire más allá de la retrofaringe, mientras que las partículas con diámetros mayores, de aproximadamente 25 µm, se depositan principalmente en la tráquea, así como, en sus bifurcaciones en el tracto respiratorio superior.

Además, la carga inherente en la superficie de las gotas o partículas tiene una influencia significativa en el tamaño de estas gotas/partículas, especialmente durante la aplicación de impactación en cascada, y la deposición de estas gotitas/partículas en el tracto respiratorio.

Tabla 3. Factores que afectan al depósito de un aerosol en el pulmón

Características del aerosol	Características del individuo	Modo de inhalación
Tamaño de la partícula	Características físicas	Volumen inspirado
Densidad de la partícula	Arquitectura del árbol bronquial	Grado de insuflación pulmonar
Carga eléctrica		Flujo inspirado
Higroscopicidad		Tiempo de apnea

Existen varios factores que contribuyen a la elección adecuada de la terapia con aerosoles. Dichos factores incluyen, la edad del paciente, así como la capacidad cognitiva y física y la masa corporal. La selección del dispositivo de aerosol apropiado y la efectividad de la terapia se ven muy por las preferencias tanto del paciente como del cuidador.

Componentes del envase para aerosol

Para el envasado del preparado aerosol se utilizan diferentes tipos de materiales como vidrio, plástico o metal, o una mezcla de estos materiales. Como características principales deben ser resistentes e inertes químicamente. Para los de vidrio, deben contar con la adecuada resistencia a la presión y los golpes que permita la seguridad del traslado o uso de este. El plástico puede utilizarse para recubrir los envases de vidrio y obtener mayor seguridad, e incluso en los envases metálicos para lograr mejorar la resistencia a la corrosión y la estabilidad de la formulación. De manera general, los recipientes que se utilicen para el envase de los aerosoles garantizarán la resistencia a la presión, la impermeabilidad frente a los gases y la estabilidad con respecto a la temperatura y a los líquidos que habrán de contener (Tabla 4).

Tabla 4. Tipos de envases de aerosoles

Vidrio	Metálico	
	Aluminio y acero inoxidable	Hojalata
• Contenido visible • Sin incompatibilidades • Riesgo de rotura • No resisten muy alta presión • Recubrimiento con plásticos	▪ Ligeros, inertes ▪ Recubrimiento interno con resinas o lacas ▪ Sin juntas ▪ De elección	▪ Ligeros ▪ Económicos ▪ Poca inercia química ▪ Recubrimiento interno con resinas o lacas ▪ Con juntas

En un envase aerosol pueden distinguirse dos partes fundamentales desde el punto de vista del acondicionamiento: a) recipiente y b) válvula. El recipiente suele tener forma cilíndrica, es de aluminio, hojalata o vidrio y ha de poder resistir una sobrepresión en su interior (Figura 3).

Válvula: Constituyen el principal elemento mecánico del sistema. Regulan el cierre hermético del recipiente y a través de ellas se realiza y regula la descarga debido a que determinan las características de la dispersión. Los materiales usados en su fabricación deben ser inertes a la formulación usada; y pueden ser de plástico, caucho, aluminio y acero inoxidable. Pueden ser de descarga continua y dosificadoras. Los aerosoles para inhalación

oral o nasal a menudo emplean válvulas dosificadoras, las que permiten liberar una dosis predeterminada con cada activación. La válvula está provista de una cabeza distribuidora o difusor, compuesto de pulsador y tapa, que puede ser simplemente direccional o permitir la regulación de la salida del producto en un cono de pulverización más o menos abierto.

Por su parte, las boquillas y espaciadores se usan para facilitar la administración. Son elementos adicionales que se acoplan entre el orificio de salida del aerosol y la boca, en inhaladores pulmonares de administración bucal. Su propósito es constituir un conducto adecuado con pequeña resistencia al flujo de aire para la mejor aspiración del producto por el paciente. Por lo general están elaboradas de plástico y tienen forma de cilindro acodado.

1) Componentes de la formulación

A continuación, se mencionan las partes principales de un envase de aerosol (Figura 3 y 4).

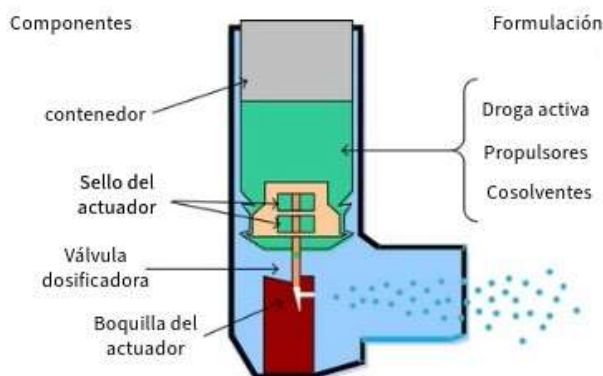


Figura 3. Inhaladores no presurizados de polvo seco

Disparador: es el componente terminal unido al vástago de la válvula que cuando se oprime o se mueve abre la válvula y permite dirigir el aerosol al área deseada. Se conoce como activador, dispersor o cabeza distribuidora. En los aerosoles para inhalación, el activador libera el medicamento en el intervalo de tamaño de partícula adecuado, con el patrón de rocío y comportamiento geométrico apropiados.

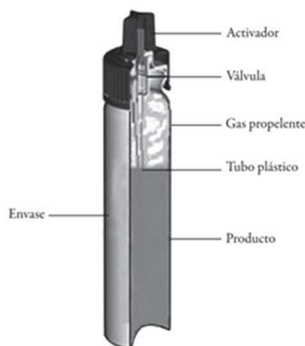


Figura 4. Imagen de las partes de un producto de aerosol.

Elaboración

La elaboración y llenado se realizará, siempre que sea posible, en un sistema cerrado y bajo condiciones que minimicen la contaminación microbiana y por partículas. Además, cuando los productos o los componentes limpios estén expuestos, el área se ventilará con aire filtrado; la misma cumplirá, como mínimo, con los requisitos de un área limpia de al menos grado D (corresponde a clase 100000, M 6.5, ISO 8, zonas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de productos estériles) y se entrará a ella a través de esclusas de aire, prestando especial atención al control de la humedad ambiental del local y circundante al equipo.

Los aerosoles son elaborados por dos métodos generales: método de llenado enfrió y llenado a presión.

- ✓ En el método de llenado en frío, tanto el concentrado previamente enfriado a una temperatura por debajo de 0 °C y el propelente se introducen en envases abiertos (enfriados) a baja temperatura y alta presión. La válvula y el disparador son luego engarzados sobre el envase para formar un sello de cierre perfecto. Durante el intervalo entre el agregado del propelente y el sellado del envase, el propelente se volatiliza lo suficiente como para desplazar el aire del envase.
- ✓ En el método de llenado a presión, también conocido como método de dos fases. Se inicia haciendo una suspensión del principio activo en un propelente de elevado punto de ebullición. Entonces el concentrado se introduce en el envase, se cierra y posteriormente el propelente se introduce bajo presión a través del orificio de la válvula. En este caso, deben tomarse medidas para evacuar el aire, aplicando vacío o desplazándolo con una cantidad apropiada de vapor del propelente, mientras que, la suspensión de principio activo en el propelente se debe mantener fría para reducir las pérdidas por evaporación.

Además, dentro de las técnicas potenciales para crear aerosoles han incluido vibración piezoeléctrica, extrusión a través de pequeñas aberturas, efecto electrohidrodinámico y colisión de chorros de solución.

La fabricación de aerosoles presurizados de dosis medidas para inhalación cumplirá de forma general con lo establecido en la Regulación vigente sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos, Aunque la forma farmacéutica no es estéril, dada la vía de administración y la rápida biodisponibilidad que tiene el producto dentro del organismo, deben cumplirse ciertos requisitos:

- a) *Procedimientos de limpieza validados y adecuado al uso del producto, tanto para los recipientes como para las válvulas.*
- b) *Una vez limpios, las válvulas se mantienen en recipientes cerrados y limpios, para no introducir contaminación durante su manejo.*
- c) *Finalmente, se envían los recipientes a la línea de llenado en condiciones de limpieza o se limpian en la línea inmediatamente antes del llenado.*
- d) *Filtración de todos los fluidos, y propelentes, para eliminar las partículas de un tamaño superior a 0,2 μ .*
- e) *Los informes de los análisis deben estar contenidos en un libro específicamente destinado para este fin.*
- f) *Asegurar la uniformidad en el punto de llenado de las suspensiones y a lo largo de todo el proceso de llenado.*
- g) *Cuando se utilice el método de llenado a presión se garantizará que ambas fases tengan el peso suficiente para conseguir la composición correcta.*
- h) *Para disminuir o evitar los peligros de combustión o explosión de los envases, se tomarán medidas de seguridad relativas al almacenamiento y transportación.*

Durante la producción es necesario tomar en consideración en las especificaciones, toma de muestras y los ensayos que, las válvulas dosificadoras de los aerosoles son un dispositivo de ingeniería complejo. Por lo tanto, es muy importante la auditoría del Sistema de Gestión de la Calidad del fabricante de la válvula.

Control de calidad en aerosoles

Una parte esencial de las buenas prácticas de fabricación se logra con el control de calidad (CC) relacionado con una cascada de procesos de muestreo, pruebas, especificaciones junto a los procesos de organización, documentación, así como los procedimientos de liberación. En esta sección, se discutirán algunas de las pruebas de control de calidad aplicadas a los aerosoles farmacéuticos. En la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos se encuentra el método general de análisis MGA 0021. Aerosoles, atomizadores e inhaladores. Uniformidad de dosis, propiedades fisicoquímicas y aerodinámicas de sus componentes.

Las pruebas que se deben realizar para asegurar la calidad de la manufactura de los aerosoles son varias, y todas deben ser muy precisas, tales como medir la profundidad y diámetro del envase del aerosol, la presión (generalmente a 70°F) el patrón de rociado, la velocidad de la pulverización, la calidad de la espuma, el largo de llama, etc. Para el caso producto terminado de aerosoles de válvula continua se propone la descripción del nebulizado (aspecto y color, etc.), identidad y valoración del principio activo, llenado mínimo, análisis de productos de degradación (si procede), velocidad de liberación y cantidad liberada, test de presión, test de fuga, control microbiológico.

Pruebas para propelentes

Para determinar la identidad y composición de los propulsores añadidos a los aerosoles farmacéuticos, habitualmente se utilizan técnicas como la cromatografía de gases y la espectrofotometría IR. La técnica utilizada para comprobar el grado de aceptabilidad y pureza de el propulsor depende de la determinación adecuada de la humedad, tanto los halógenos como los residuos no volátiles. Además, los propulsores suelen estar sujetos a una serie de pruebas antes de ser empleados como son examen de la presión de vapor y densidad.

Dentro de las pruebas para propelentes en la FEUM se establecen las siguientes:

- ✓ *Temperatura aproximada de ebullición.*
- ✓ *Residuos de elevado punto de ebullición*
- ✓ *Contenido de agua (MGA 0041 Determinación de agua por Karl Fischer)*
- ✓ *Otras determinaciones: Para los aerosoles que utilizan propelentes, aplicar las pruebas especificadas en la monografía individual de cada propelente.*

Caracterización de válvulas, actuadores y tubos de inmersión.

Estas partes de los aerosoles se someten a examen físico y químico para determinar la aplicabilidad de la válvula a utilizar. Para probar las válvulas se necesitan 25 válvulas, que se colocan en recipientes adecuados previamente llenos con determinadas soluciones de prueba.

Pruebas de contenedores, control de peso y contenido neto.

Básicamente, las pruebas de control de calidad de los envases de aerosol se centran en el revestimiento del envase y los defectos que pudieran existir. Las especificaciones de varias pruebas de control de calidad

aplicadas a los contenedores metálicos miden la conductividad eléctrica. Sin embargo, los envases de vidrio deben ser probados para detectar cualquier defecto. Además, algunas partes del contenedor, como el cuello del contenedor y las dimensiones de otras partes, deben verificarse según ciertas especificaciones. La determinación del peso del contenedor también es importante.

Prueba de fugas

Es la prueba que verifica el engarzado de la válvula. Esta prueba se logra haciendo pasar los recipientes llenos por un baño de agua y en condiciones de humedad constante. En el caso de utilizar contenedores de metal, se realiza una prueba de fugas midiendo las dimensiones de engarce para garantizar que cumplen con las especificaciones estándar. El procedimiento mediante el cual se realiza esta prueba incluye la selección de 12 envases de aerosol.

Patrones de pulverización y pruebas de estabilidad de la espuma.

Generalmente, los aerosoles para aplicaciones farmacéuticas se prueban al 100 % mediante pulverización. Esta prueba tiene como objetivo limpiar el tubo de inmersión de propulsor puro, como en el caso de productos llenos por presión a través del vástago, el tubo de inmersión y el cuerpo, o por la eliminación del concentrado puro como en el caso de productos llenados por presión alrededor del vástago o debajo de la tapa. Para válvulas medidas, esta prueba se realiza en la válvula de cebado para hacerlo utilizable por el paciente. El procedimiento en el que se determinan los patrones de pulverización consiste en hacer impactar los aerosoles sobre un trozo de papel (papel de filtro Whatman), que fue tratado previamente con una mezcla de talco colorante (un color para una mejor visión: rojo Sudán o azul brillante). Las partículas que golpeen el papel harán que el tinte se convierta en solución y luego se absorba en el papel. Después de aplicar el spray sobre el papel, será posible observar los patrones formados, y luego se calculará el diámetro y la relación de ovalidad. La relación de ovalidad puede ser calculado utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Relación de ovalidad} = D_{\text{max}} / D_{\text{min}}$$

Donde D_{max} y D_{min} representan los diámetros máximo y mínimo de los patrones de pulverización, respectivamente.

Mientras que, la vida útil de una espuma varía según la formulación y suele oscilar entre unos pocos segundos y una hora o más. Existen varios enfoques que se utilizan para determinar la estabilidad de la espuma. Estos enfoques incluyen evaluación visual, rotación viscosímetro, cálculo del tiempo que tarda una masa determinada en penetrar la espuma y cálculo del tiempo que tarda en romperse una varilla determinada insertada en la espuma.

Prueba de tamaño de partícula y distribución de tamaño.

Las Farmacopeas y otros reguladores consideran el impactador en cascada como el instrumento más adecuado para medir la distribución de tamaño aerodinámico de las partículas inhaladas. En este sentido, los impactadores en cascada son capaces de definir las características aerodinámicas de las partículas mediante la separación de la dosis mediante las placas impactadoras del equipo. El uso de impactadores predecirá la deposición de las partículas inhaladas en el pulmón humano, ya que la deposición de estas partículas en el tracto respiratorio humano depende del tamaño aerodinámico de la partícula.

El Borrador de Guía para la Industria sobre Materiales y Controles Químicos de la FDA para productos inhalados, así como las respectivas monografías de las Farmacopeas de Estados Unidos y Europa, brindan métodos para el análisis aerodinámico de la distribución del tamaño de partículas de inhaladores de dosis medidas presurizados (pMDI) e inhaladores de polvo seco (DPI) en términos de la masa de API recolectada

en las distintas etapas de un impactador en cascada (FDA, 1998). Las ventajas del impacto en cascada son su medición directa del diámetro aerodinámico y al mismo tiempo preservan las fracciones segregadas por tamaño para la posterior determinación de la masa API. El impactador de próxima generación (NGI, MSP Corporation, <http://www.mspcorp.com>) se considera ampliamente como el impactador en cascada más conveniente y adecuado para el análisis de pMDI y DPI.

En la FEUM, esta prueba se realiza utilizando uno de los aparatos de impacto (impactador) de partículas en cascada, identificados como A, B, C, D y E, que se describen a continuación y cada monografía individual del preparado para inhalación establecerá el indicado para la prueba. Todos los aparatos pretenden exponer mediante esta técnica *in vitro*, la conducta probable de depósito en el tracto respiratorio de las partículas emitidas por el inhalador.

Aparato A. Impactador en cascada de vidrio de doble cámara. Este dispositivo (es aplicable a nebulizadores de energía externa, atomizadores nasales e inhaladores en aerosol de dosis medida. Separa las partículas de la muestra analítica en una porción o dosis no respirable, que se esperaría se deposite en la región nasoro-faríngea del tracto respiratorio, representada por las partículas de diámetro medio aerodinámico mayor a 6.4 μm , que son retenidas en el matraz de vidrio de fondo redondo (cámara) superior, así como en una porción o dosis respirable, de partículas menores a 6.4 μm , que se colectan en el matraz Erlenmeyer de fondo plano (cámara) inferior y que se espera representen la porción de dosis que penetra hacia los pulmones.

Aparato B. Impactador en cascada de metal de una etapa o estación. Tienen como principio de separación de las partículas dispersas en una corriente de aire de flujo constante, la segmentación de estas por tamaños, de acuerdo a la inercia de su masa, al bifurcarse su trayectoria dentro de las estaciones del impactador en cascada. Este aparato es aplicable a los nebulizadores de energía externa, inhaladores en aerosol y de polvo seco.

Aparato C. Impactador en cascada metálico multietapas con superficie líquida. Tienen como principio de separación de las partículas dispersas en una corriente de aire de flujo constante, la segmentación de estas por tamaños, de acuerdo a la inercia de su masa, al bifurcarse su trayectoria dentro de las estaciones del impactador en cascada. Se utiliza en polvo seco.

Aparato D. Impactador de cascada Andersen. Consiste de un total de 8 estaciones junto con un filtro terminal debajo de la última estación, cuya función es capturar todas las partículas finas que de otra manera podrían escapar del dispositivo durante la prueba. Se emplea en inhaladores en aerosol de dosis fija, polvo seco.

Aparato E. Impactador de cascada o de siguiente generación. Se emplea para inhaladores de polvo seco. Consta de 7 estaciones y sus respectivas cubetas o superficies de impacto) y un colector con microrificios. El material de construcción puede ser aluminio, acero inoxidable u otro material adecuado

Aparato F. Impactador en cascada Marple-Miller, utilizado para inhaladores de polvo seco. Consta de 5 estaciones y un filtro terminal. Cada estación contiene una cubeta colectora removible y el diseño permite una recolección de muestra simple y rápida, sin pérdida de muestra entre estaciones, Su estructura permite una operación de flujo de aire en el intervalo de 60 a 90 L/min. Aunque pueden existir equipos que cubren escalas de velocidad de flujo de aire menores, hasta 4.9 L/min, como es el caso de los aparatos empleados para preparados de uso pediátrico, cuyo intervalo de flujo para la prueba es de 4.9 a 12 L/min.

Tasa de descarga de la válvula de aerosol

Se realiza mediante el uso de un producto en aerosol de un peso conocido y descargar su contenido utilizando un aparato estándar durante un cierto período de tiempo, donde se verifica el cambio en el peso por tiempo. Según la Farmacopea de EE. UU., la prueba de tasa de descarga de la válvula del aerosol solo se realiza para aerosoles tópicos adaptados con medidor de dosis. En esta prueba el número de descargas se puede determinar calculando el número de las descargas de cebado junto con las descargas utilizadas

para determinar el contenido del rocío, y el disparo debe continuar hasta alcanzar el número de descargas según lo declarado en la etiqueta. El aerosol cumplirá los requisitos si todos los inhaladores probados tienen un número de descargas no menor que el indicado en la etiqueta.

Dosis y válvulas dosificadoras

Esta prueba se realiza específicamente para preparaciones de dosis medidas presurizadas inhaladas. Para determinar cuantitativamente la dosis exacta administrada se emplea un aparato que comprende una base portafiltro junto con un soporte filtrante de malla abierta, un tubo colector, el cual se sujeta a la base soporte del filtro, además de un adaptador de boquilla para confirmar el sellado hermético entre la boquilla y el tubo colector. Al aplicar estas pruebas se deben tener en cuenta dos puntos; la reproducibilidad de la dosis con cada actuación de la válvula y la cantidad de fármaco tomada por el paciente. Debe proporcionarse un apoyo aéreo continuo para minimizar la pérdida de sustancias activas a la atmósfera. Cuando se va a ensamblar el aerosol, las juntas entre las partes del aparato deben ser herméticos para garantizar que, al aplicar el vacío, todo el aire proporcionado pasará a través del inhalador.

Pruebas biológicas

En las pruebas biológicas de aerosoles farmacéuticos se consideran la actividad terapéutica y la toxicidad. La actividad terapéutica de los aerosoles para aplicación tópica puede determinarse mediante el uso tópico y la aplicación de los ingredientes activos para probar las cantidades y áreas de absorción. Además, los aerosoles tópicos también se controlan por sus efectos irritantes o escalofrantes cuando se aplican sobre la piel. Sin embargo, cuando las pruebas biológicas se aplican a aerosoles para inhalación, la toxicidad del producto en aerosol se determina mediante la ayuda de animales de prueba, que están expuestos a los vapores que se pulverizan desde el aerosol contenedor.

Sustancias extraíbles.

Se deben a la lixiviación de extraíbles de los componentes de plástico y elastómeros en la formulación debido a su interacción con los componentes de la formulación (propelente y vehículo) que normalmente son disolventes orgánicos. Los extraíbles de cada uno de los componentes plásticos y elastoméricos de la válvula deben ser establecidos bajo condiciones específicas y deben ser correlacionados con el perfil de extraíbles del fármaco. Los extraíbles pueden ser entre otros: compuestos aromáticos polinucleares, nitrosaminas, catalizadores de la vulcanización, antioxidantes, plastificantes, monómeros, etcétera y deben ser identificados y minimizados dentro de lo posible. Para su determinación se pueden requerir diferentes métodos analíticos. Adicionalmente pueden requerirse pruebas biológicas (prueba de reactividad biológica *in vitro* e *in vivo*), así como datos de seguridad.

Etiquetado

Los aerosoles empleados como medicamento deben incluir en el marbete información sobre precauciones. Ej. no calentar >50°C, no aplastar, no exponer al sol, no pulverizar sobre superficies calientes, etc.

Tabla 5. Pruebas para aerosoles

Tipo de aerosol	Pruebas
Aerosoles tópicos Válvulas de dosis continua	Velocidad de descarga Prueba de presión Contenido total descargado Llenado mínimo Contenido mínimo Prueba de fugas Número total de descargas por recipiente
Aerosoles tópicos Válvula dosificadora o de dosis medida.	Uniformidad de dosis liberada
Atomizadores o nebulizadores de aplicación local	Llenado mínimo Contenido mínimo Uniformidad de dosis liberada
Inhaladores en aerosol de dosis medida e inhaladores de polvo seco	Uniformidad de dosis liberada, Uniformidad de dosis liberada en todo el contenido, Distribución de tamaño aerodinámico de las partículas dispersadas. Uniformidad de contenido en el MGA 0299 Uniformidad de dosis.
Nebulizadores de energía externa	Uniformidad de dosis del contenido de soluciones o suspensiones en los frascos ampula y sobres utilizados.

Una alternativa para la caracterización de aerosoles es la espectrometría de masas de aerosoles de partícula única (SPAMS), que determina tanto el diámetro aerodinámico como la composición química de muchas partículas individuales en tiempo real. SPAMS descende de otras técnicas de caracterización de partículas individuales.

BIBLIOGRAFÍAS

- Cortés Telles, A., García Torrentera, R. (2013). Aerosoles: Fármacos y los dispositivos para su administración. *Neumol Cir Torax*, 72 (2);164-174
 - Laube, B.L., Janssens, H.M., de Jongh, F.H. (2011) What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir Journal*; 37: 1308-1331.
 - Mora, I. C. (2013). Desarrollo experimental de una guía de análisis para el control de calidad de envases para aerosol utilizados en la industria farmacéutica. Bogotá.
 - Rang, Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., Henderson, G., & Flower, R. J. (2020). Rang y Dale: farmacología (7a. ed.). Elsevier.
 - Rosas- Vargas, Miguel, del Rio- Chivardi, Jaime, Castro- Hidalgo, Emilia, del Rio - Navarro, Blanca E., & Sienna- Monge, Juan J. L. (2005). Tipos y características de los inhaladores para el manejo de asma. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 62(4), 273-286.
 - Daste, 2015. Monografía: Control de la calidad en la industria farmacéutica. [[http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/8731/Control%20de%20Calidad%20en%20la%](http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/8731/Control%20de%20Calidad%20en%20la%20)

- 20Industria%20Farmac%3%a9utica.pdf?sequence=1&isAllowed=y]
- Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. [https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/23_anexo-10.pdf]
 - Rev. Aerosol La revista. Órgano Oficial de comunicación de Flada. 2013. Recuperado en [https://aerosollarevista.com/2013/06/control-de-calidad-en-aerosoles/#:~:text=Las%20pruebas%20que%20se%20deben,pulverizaci%C3%B3n%2C%20la%20calidad%20de%20la]
 - Rev. Prof. Para Provee. de la Ind. Farm. Digital. 2021 recuperado en [https://www.farmaindustrial.com/articulos-online/uso-de-aerosoles-en-la-industria-farmaceutica-V4ECg]
 - Volonté, et al. 2013. Análisis farmacéutico. 1ª ed. Universidad Nacional de La Plata.
 - Larenas-Linnemann D, Hernández PR, García MJ. Revisión breve sobre la nebulización en tiempos de COVID-19. Rev Latin Infect Pediatr. 2021;34(3):135-141. doi:10.35366/102236.
 - 2020. Aerosol Therapy. Open Respiratory Archives, 2; 89-99
 - Matuszak, M., Ochowiak, M., Włodarczak, S., Krupińska, A., & Doligalski, M. (2022). State-of-the-art review of the application and development of various methods of aerosol therapy. International journal of pharmaceutics, 614, 121432. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121432>
 - Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 2014

CAPITULO 7

PARÁMETROS ANALITICOS RELACIONADOS CON LA ESTABILIDAD DE LOS FÁRMACOS

RIVAS-MORALES CATALINA¹, DRA. EN CIENCIAS, catalina.rivasmr@uanl.edu.mx, ORCID: 0000-0001-9786-4953; GALINDO-RODRIGUEZ SERGIO. AUTOR POR CORRESPONDENCIA ^{1*}, DR. EN CIENCIAS, sergio.galindord@uanl.edu.mx, ORCID: 0000-0002-5734-7246 ; VILLARREAL-IBARRA EDELIA CLAUDINA², DRA. EN CIENCIAS, edelia.villareal@upch.mx, ORCID: 0000-0002-1574-9511; FACULTADO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN¹, DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA. UNIVERSIDAD POPULAR DE LA CHONTALPA².

RESUMEN

La estabilidad de un fármaco se realiza a lo largo de todo el proceso de diseño, desarrollo y producción de un medicamento y se mide por la tasa de cambios que se producen en las formas farmacéuticas. Después de la apertura del envase del medicamento, la fecha de caducidad podría comprometerse como resultado de cambios fisicoquímicos en el principio activo, alterando la concentración del fármaco durante el uso. El acondicionamiento y el almacenamiento son factores que están ampliamente relacionados con la seguridad y eficacia de los medicamentos, por lo que, pueden influir en la obtención del efecto terapéutico deseado. Por ello, se debe tener estricto apego a los lineamientos establecidos en las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) y las Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución (DPAD) de medicamentos, para mantener así la estabilidad durante todos los eslabones de la cadena productiva y de suministro de la industria farmacéutica.

Palabras claves: Estabilidad farmacéutica, caducidad, BPF, DPAD, Preformulación, Ensayos de estabilidad.

INTRODUCCIÓN

Durante los procesos de diseño, desarrollo y manufactura de los productos farmacéuticos, la industria farmacéutica enfrenta el reto de asegurar los parámetros de estabilidad aceptables para dar cumplimiento a los estándares calidad de regulaciones tanto nacionales como internacionales. Esto garantiza al paciente que el medicamento sea efectivo y seguro. Para ello, se requiere de una constante revisión y análisis de las tendencias y cambios en los requisitos, para llevar a cabo los estudios de estabilidad y fecha de caducidad en un entorno global. El propósito final es comprobar que la calidad de un producto farmacéutico no varía a lo largo del tiempo bajo la influencia de variables ambientales como; temperatura, luz o humedad, lo que permite establecer su vida útil y las condiciones adecuadas de almacenamiento, para asegurar la calidad y eficacia del producto. De esta manera, la búsqueda, el análisis, y la selección de información sobre la estabilidad de fármacos, y/o remedios herbolarios están orientadas a crear

condiciones para conservar sus propiedades fisicoquímicas, farmacológicas y microbiológicas de manera que mantenga su eficacia y no se comprometa su seguridad. Los estudios de estabilidad realizados en la industria farmacéutica están diseñados para dar cumplimiento a los requisitos de licenciamiento. Sin embargo, en casos como en las especialidades farmacéuticas, existe la necesidad de datos adicionales, no publicados en su mayoría, que garantizar la estabilidad y administración de estos. Por ejemplo, en el campo de la oncohematología, determinar los plazos de validez, seguridad y eficacia de fármacos antineoplásicos en viales abiertos, reconstituidos, o mezclas citostáticas, precisa del adecuado conocimiento profesional. Es decir, la integración de los datos conocidos de estabilidad a parámetros fisicoquímicos y biológicos para la evaluación del nivel de riesgo, así como, la aplicación correcta de los requisitos de preparación asignados por la matriz de riesgos contenidos en las Guías de las Buenas Prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de las Farmacias Hospitalarias.

Asumiendo una monitorización regular al proceso farmacéutico, la estabilidad deber ser realiza a lo largo de todo el proceso, es decir, el diseño, desarrollo y la producción, estableciéndose el nivel de estabilidad en relación con la tasa de cambios que se producen en las formas farmacéuticas. Debe señalarse que aun cuando los fármacos se encuentren correctamente envasados, la apertura y el número de dosis contenidas en el envase primario de un medicamento (ej. Preparaciones líquidas, parenterales, cosméticos y especialidades farmacéuticas), pueden desencadenar reacciones de modificaciones fisicoquímicas. Por ejemplo, oxidación, reducción, cristalización, racemización, hidrólisis, descarboxilación, en relación con las múltiples causas, como, humedad, calor, oxígeno del aire, luz u otras radiaciones, o desarrollo de microorganismos que comprometen la fecha de caducidad, la concentración del fármaco, etc.

Para tal efecto, durante su formación y desarrollo, el profesional del área debe atender las Buenas Prácticas de Fabricación, las Buenas Prácticas de Laboratorio y las Buenas Prácticas de Documentación vigentes (NOM-164-SSA1-2015), al igual que aquella normativa relacionada con la Estabilidad de Fármacos y medicamentos, así como de Remedios Herbolarios (NOM-073-SSA1-2015). El seguimiento estricto de dichos lineamientos, con ética y responsabilidad, le permitirá adquirir los conocimientos y adiestramiento requeridos para competir con éxito como profesional del área de la salud.

GENERALIDADES SOBRE LA ESTABILIDAD FARMACÉUTICA

La *Estabilidad* de los productos farmacéuticos impacta directamente sobre las características de calidad, seguridad y eficacia. Está es definida como la capacidad de mantener características específicas y propiedades de identidad, potencia y pureza establecidas, desde su producción hasta su uso por parte del paciente. La estabilidad farmacéutica engloba aquellos aspectos relativos a la estabilidad fisicoquímica y biofarmacéutica de un medicamento o un principio activo, ya que este debe mantener por un determinado tiempo (fecha de caducidad) sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad validada. Por lo tanto, la valoración considera aspectos relativos a la estabilidad física, por ejemplo, cuando usualmente se presentan alteraciones en las propiedades mecánicas como; dureza y friabilidad, biofarmacéuticas como; disolución, desintegración, o de aspecto como; Apariencia, color, textura.

La estabilidad química se refiere a la degradación del principio activo, lo que origina una disminución del principio activo en la formulación y en ocasiones formación de productos tóxicos. Esto conlleva a una disminución de la eficacia y la seguridad del

producto farmacéutico; básicamente, nos estamos refiriendo a la estabilidad biofarmacéutica, ya que, se alteran las características biofarmacéuticas del principio activo incluyendo su perfil de disolución y su biodisponibilidad. Los estudios de estabilidad van encaminados a determinar el período de vida útil y las condiciones de almacenamiento en las cuales los productos farmacéuticos se mantienen dentro de las especificaciones sobre identidad, potencia, pureza y atributos vinculados a su eficacia y seguridad (**Figura 1**). Debe señalarse que, al analizar la estabilidad de los fármacos, el analista o profesional farmacéutico debe comprender y diferenciar el valor analítico de acuerdo con la naturaleza de la degradación medicamentosa a los factores condicionales de la estabilidad. Degradación química, se entiende cuando en una forma farmacéutica estable, los componentes principales mantienen la integridad de la estructura química y la potencia declarada en la etiqueta.

En una forma farmacéutica inestable, la formación o destrucción de enlaces químicos puede provocar que el medicamento pierda potencia. Las condiciones de degradación del medicamento se dan más por reacciones inherentes con componentes del medio ambiente, como el agua, el oxígeno o la luz o con la acción con otros agentes activos; la duración de estas se da en periodos de tiempo de meses o años. En la degradación física, se asociarán a la alteración de propiedades originales del producto, tales, como, la apariencia, uniformidad o bien el cambio de estructura amorfa a cristalina de algún componente de la formulación. Degradación Biofarmacéutica, en este escenario se evalúa el efecto terapéutico, ya que este no debe ser alterado, pues podría comprometer significativamente el valor de la biodisponibilidad. La adición de excipientes que eviten la oxidación o un envasado que impida la foto degradación son estrategias que favorecen que el producto conserve su efecto terapéutico.

Ahora bien, otros autores, también han señalado que, al evaluar la estabilidad o inestabilidad medicamentosa, deben de considerarse las degradaciones biológicas y toxicológicas, pues la primera, considerada la contaminación por introducción o crecimiento de microorganismos que lleva a grandes problemas en las formulaciones por el contenido de humedad, o cuando se emplean ciertos polímeros en las formas sólidas, ya que se consideran nutrientes para los microorganismos. Las fuentes de contaminación microbiana más comunes son por agua, aire, materias primas, envases, cierres, personal, instrumentos y aparatos. Y por su parte, la toxicológica, analiza las consecuencias o cambios en la formación debido a cantidades significativas de los subproductos tóxicos, muchas veces asociados a microorganismos. El grado en que se ven modificadas las propiedades de los medicamentos es variable y depende de la temperatura alcanzada y del tiempo de permanencia a dicha temperatura. En términos generales un incremento de la temperatura se acompaña de un aumento de la velocidad de degradación; los estudios APS recurren a la Ecuación de Arrhenius para explicar este hecho.

MARCO REGULATORIO

Para el cumplimiento de los requisitos y estándares de Buenas Prácticas de Fabricación, de laboratorio y de Documentación, es imprescindible que se asegure cada paso de la fabricación para que un medicamento ingrese al mercado, es decir, la industria farmacéutica debe cumplir con los sistemas de gestión de calidad verificados por la autoridad sanitaria del país, mediante acciones específicas, entre las que se encuentra la *validación* que permite garantizar el cumplimiento de las características fundamentales de funcionalidad, consistencia y robustez. En ese sentido existen organismos

internacionales especializados que elaboran guías (Tabla 1) para que los fabricantes puedan evaluar la estabilidad de sus productos, la ICH está enfocada en los medicamentos de uso humano, mientras que, la VICH se encarga de los de uso veterinario.

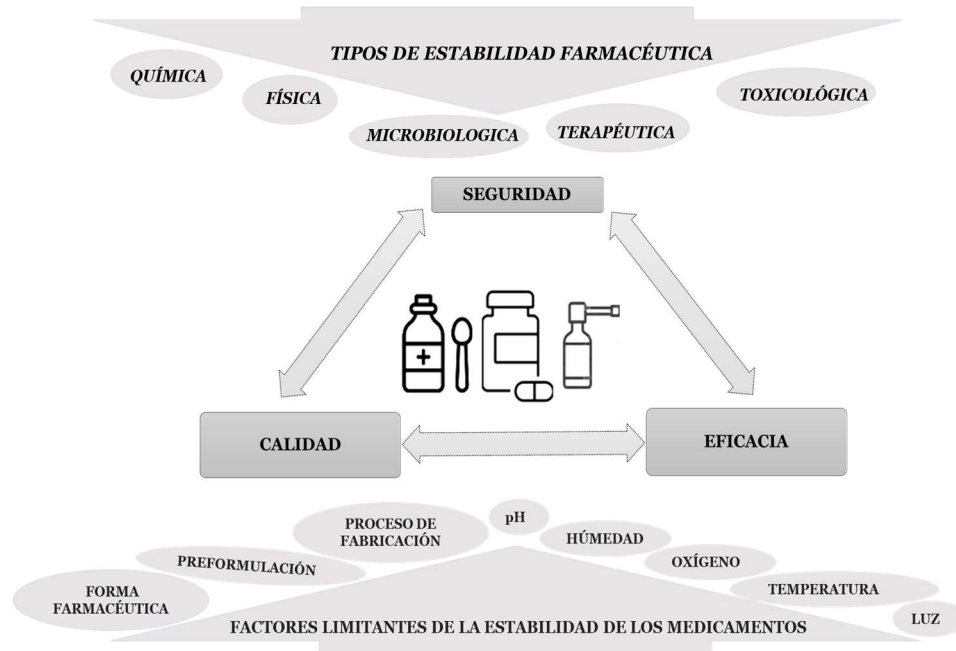


Figura 1. Diagrama sobre las principales características normativas de seguridad, calidad y eficacia de las formas farmacéuticas líquidas, sólidas y gases. Se indican los principales tipos de estabilidad en fármacos: Química, física, microbiológica, terapéutica y toxicológica, así como los principales factores limitantes de estas propiedades.

TABLA 1. Guías publicadas por organismos internacionales sobre estabilidad de medicamentos (de uso humano y veterinario).

GUÍA	NOMBRE
Uso humano	
ICH Q1A (R2)	Pruebas de estabilidad de nuevas sustancias farmacéuticas y productos
ICH Q1B	Pruebas de estabilidad: Pruebas de fotosensibilidad de nuevas sustancias y productos farmacéuticos
ICH Q1C	Pruebas de estabilidad de nuevas formas de dosificación
ICH Q1D	Esquemas de asociación y matriz de pruebas de estabilidad en nuevas sustancias y productos farmacéuticos
ICH Q1E	Evaluación de los datos de estabilidad
ICH Q1F	Paquete de datos de estabilidad para solicitudes de registro en las zonas climáticas III y IV

	Uso veterinario
VICH GL3 (R)	Pruebas de estabilidad de nuevas sustancias y medicamentos veterinarios
VICH GL4	Pruebas de estabilidad: Requerimientos de nuevas formas de dosificación
VICH GL5	Pruebas de estabilidad: Pruebas de fotosensibilidad de nuevas sustancias y medicamentos
VICH GL8	Pruebas de estabilidad de premezclas y medicamentos
VICH GL17	Pruebas de estabilidad de nuevos medicamentos biotecnológicos y biológicos veterinarios.
VICH GL45	Esquema de asociación y matriz para pruebas de estabilidad en nuevas sustancias y medicamentos veterinarios
VICH GL51	Evaluación estadística de los datos de estabilidad
VICH GL58	Pruebas de estabilidad de nuevas sustancias farmacéuticas veterinarias y productos medicinales en las Zonas Climáticas III y IV

Fuente: Mendoza (2021).

En México los estudios de estabilidad para medicamentos de uso humano tienen su fundamento legal en la Ley General de SALUD, EL Reglamento de INSUMOS Sanitarios, la NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos, medicamentos, así como de remedios herbolarios y la normatividad internacional vigente sobre estudios de estabilidad (DOF, 2016). La evaluación de la estabilidad de los medicamentos de uso veterinario está sustentada en el Reglamento de la Ley Federal de Sanidad y la NOM-012-ZOO-1993.

Para establecer un protocolo de estabilidad de productos farmacéuticos acabados en apego a la normativa, influyen diversos factores ambientales y los relacionados con el producto, por ejemplo, las propiedades químicas y físicas de la sustancia activa y de los excipientes farmacéuticos⁴, la forma farmacéutica y su composición, el proceso de fabricación, la naturaleza del sistema de cierre del envase y las propiedades de los materiales de envase. En lo que respecta a las sustancias medicamentosas establecidas que se presentan en formas farmacéuticas comunes, generalmente, ya hay datos publicados sobre el proceso de descomposición y la degradabilidad del principio activo, y también sobre los métodos analíticos adecuados para monitorear ambos eventos. Por consiguiente, los estudios de estabilidad pueden limitarse a las formas farmacéuticas, más que al principio activo como tal.

FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

El empleo eficaz de un medicamento atraviesa por varias etapas desde su preformulación hasta el usuario final, en la trayectoria se presentan factores diversos que pueden influir en su estabilidad. De acuerdo con Loftsson (2014) y Sánchez y Barata (2012) se deben considerar: la forma farmacéutica, la preformulación, el proceso de fabricación, la temperatura, la humedad, el oxígeno, la luz y el pH. Adicionalmente, se deben considerar factores internos relacionados con el almacenamiento adecuado al implementar Buenas Prácticas de Almacenamiento para la bodega o área de almacenaje de medicamentos, que constituye un elemento fundamental dentro de toda institución destinada al manejo de productos farmacéuticos (**Figura 2**). La aplicación de las normas de BPA garantizará la calidad, conservación y el cuidado de los medicamentos mediante Procedimientos Operativos Estándares, de acuerdo con los factores externos

de las necesidades presentadas en la bodega de la institución. El acondicionamiento de los medicamentos se clasifica en *Acondicionamiento primario* que es el envase o cualquier otra forma que se encuentra en contacto directo con el medicamento. Por ejemplo, un *blíster*, frasco o ampolleta y el *Acondicionamiento secundario* que es el embalaje de la presentación farmacéutica. Básicamente, consiste en colocar el producto envasado en una caja o estuche.

Los factores relacionados con la estabilidad de los medicamentos enlistados en la Figura 2, permiten por lo tanto al profesionista farmacéutico comprender y evaluar en cada medicamento, los siguiente; **A)** Las Formas de dosificación farmacéuticas se condiciona a la vía y forma farmacéutica y posología a producir, comprendiéndose que las formas de dosificación sólidas son más estables que las formas de dosificación líquidas, por la presencia de agua. **B)** La preformulación comprender la evaluación sobre la estabilidad de una molécula *per se*, fundamental cuando se explora el potencial de un candidato a fármaco como producto farmacéutico. **C)** Las diferentes etapas en el proceso de fabricación debe regularse las reacciones o transformaciones que se realizan de la sustancia activa y los otros componentes, pues algunas etapas implican una compleja producción que puede dar origen a una serie de productos.

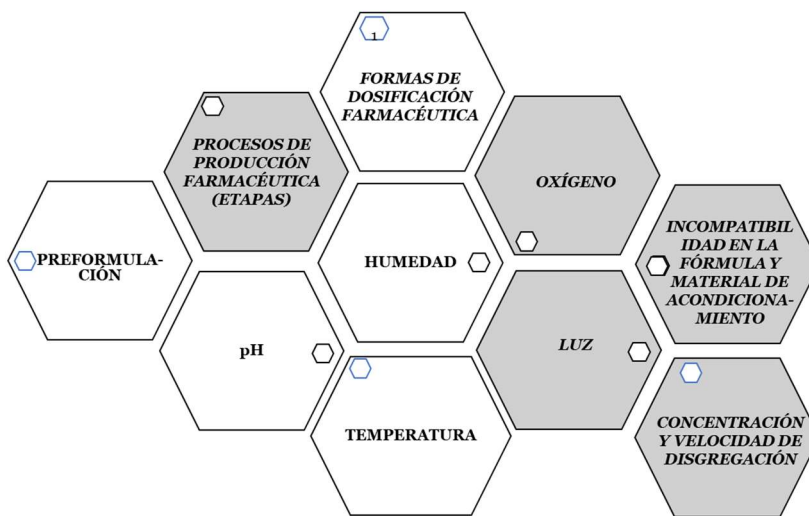


Figura 2: Principales factores normalizados en las Guías de calidad y estabilidad de los medicamentos.

Por ejemplo, durante la obtención de colistina compuesta por dos procesos principales: fermentación y sulfometilación. En la primera etapa se obtiene el compuesto activo colistín base (CBA) compuesto por múltiples productos derivados de la fermentación bacteriana, con dos componentes principales que son polimixina E1 y polimixina E2. En la segunda fase se produce el profármaco inactivo, CMS, necesario para ser administrado por vía parenteral, que se obtiene a través de una modificación química en la que tiene lugar una sulfometilación de uno o varios de los cinco grupos amino que tiene en su estructura, dando lugar a que existan hasta 30 posibles derivados que están parcialmente sulfametilados. Debido a lo anterior, tras ambos procesos, se obtiene una mezcla de múltiples componentes que será responsable de las diferencias farmacocinéticas entre las marcas y dentro de ellas entre sus lotes. **D)** Control de temperatura, una alta temperatura acelerará la oxidación, la reducción y las reacciones de hidrólisis que conducen a la degradación de productos farmacéuticos. Los aumentos

de la temperatura pueden provocar un incremento en la velocidad de reacción o la velocidad de degradación del medicamento. Algunos medicamentos y la mayoría de las vacunas deben conservarse en temperaturas de refrigeración para mantener sus propiedades, es decir, deben mantener una cadena de frío. **E) Humedad:** La presencia de agua puede influir en la estabilidad de los medicamentos dependiendo si está ligada a la estructura química del principio activo o no; porque si las moléculas de agua son absorbidas o adsorbidas pueden provocar la degradación los componentes de las formas farmacéuticas sólidas. El agua puede favorecer la movilidad molecular, es decir, la plasticidad o también puede estar directamente involucrada en reacciones químicas. La cantidad de agua varía en los distintos estados en función de la humedad relativa **E)** **Oxígeno:** la exposición de las formulaciones de fármacos al oxígeno afecta su estabilidad por la presencia y la concentración de radicales libres que pueden provocar la degradación del principio activo y/o de los excipientes del medicamento al generar reacciones de oxidación. **F) Luz:** En la industria farmacéutica se utilizan frascos y/o blíster de colores opacos (ámbar o naranja) para proteger a los medicamentos de la luz, ya que, esta puede proporcionar la energía necesaria para activar las reacciones de degradación del principio activo y/o los excipientes. **G) El pH,** en los medicamentos, en sus formas líquidas, son estables entre valores de pH de 4 y 8. Una modificación en este intervalo influye en la velocidad de descomposición, por lo que, se requerirá introducir un disolvente miscible en agua para aumentar la estabilidad, es decir, se reduce la actividad del agua la polaridad del disolvente, manteniendo constantes la temperatura y la fuerza iónica. Las reacciones catalizadas por el pH se pueden monitorear midiendo las tasas de degradación en función del pH. Con ellas se puede obtener un perfil de descomposición de pH y luego formular la solución a un pH que sea aceptable fisiológicamente. Para evitar cambios drásticos de pH se emplean amortiguadores de acetato, citrato, lactato, fosfato y ascorbato. **H) Incompatibilidad de medicamentos,** establece que en las reacciones entre componentes de formas farmacéuticas propias o entre estos componentes y la tapa del contenedor. Finalmente, la concentración, la cual se encuentra asociada a la velocidad de degradación del fármaco es constante para las soluciones del mismo fármaco con concentración diferente. Entonces, la relación entre la parte degradada y la cantidad total de fármaco en solución diluida es más grande que la solución concentrada.

PRODUCTOS Y MECANISMOS DEGRADACIÓN DE MEDICAMENTOS

Cuando los medicamentos son inestables se llevan a cabo reacciones irreversibles por mecanismos de degradación química, que generan sustancias indeseables conocidas como *productos de degradación*, ya que, no tienen efectos terapéuticos y pueden presentar riesgos de toxicidad en personas y animales. En la Tabla 2 se describen algunos de los mecanismos de degradación química más importantes.

Por otra parte, los mecanismos de degradación física de los principios activos y/o excipientes del medicamento incluyen la formación de polimorfismos, cristalización, evaporación y adsorción.

TABLA 2. Mecanismos de degradación química de los fármacos.

HIDRÓLISIS		
PRINCIPIOS ACTIVOS SUSCEPTIBLES DE SUFRIRLA	CATALIZADA POR	TÉCNICAS PARA EVITARLA
Grupos éster: (Atropina, AAS, benzocaína) Grupos amidas: (Barbitúricos) Grupos lactamas: (Ácido L-ascórbico)	H+ (catálisis ácida) OH- (catálisis básica) Otras especies ácidas y básicas	Control de pH: Utilizar el pH óptimo de estabilidad Uso de disolventes: Disminuye la velocidad por cambios de la polaridad del medio. ejemplo etanol, glicerina, sorbitol, etc. Formación de complejos: Disminuye la velocidad por impedimento estérico o por incremento de polaridad Inclusión del principio activo en micelas Modificación de la estructura del principio activo. Adicionando determinados grupos a la estructura: efecto estérico o polar. (Hay que asegurar que las propiedades farmacológicas permanezcan constantes)
OXIDACIÓN		
Principios activos susceptibles de sufrirla:	Autooxidación (irreversible)	Técnicas para inhibirla
La mayoría de los fármacos se emplean en su forma reducida por lo que son susceptibles de sufrirla Esteroides Antibióticos	Catalizada por: Luz Calor Metales pesados	Protección de la luz: Envases opacos 2. Eliminación del oxígeno: Inyectables: Desplazar el O ₂ por N ₂ Sólidos: hermeticidad 3. Evitar contacto con metales pesados 4. Evitar temperaturas elevadas 5. Adición de antioxidantes: Reductores: tiourea, ácido ascórbico Bloqueantes: tocoferoles, ésteres del ácido ascórbico Sinérgicos: ácido ascórbico, ácido cítrico Quelantes: sales EDTA
DESCOMPOSICIÓN FOTOQUÍMICA		
Principio activo susceptibles de sufrirla:	TÉCNICAS PARA INHIBIRLA	
Hidrocortisona Prednisolona Ácido ascórbico Ácido fólico	Proteger de la luz con envases opacos Almacenar en oscuridad Proteger al principio activo mediante microencapsulación o complejos de inclusión molecular	
POLIMERIZACIÓN		
Molécula ₁ + Molécula ₂	Complejo	
DESCARBOXILACIÓN		
Molécula inestable Producen Anhídrido carbónico En presencia de grupos atractores de electrones (Cl, vinilo)	Favorecida por: pH extremo Temperatura elevada.	
REACCIÓN DE MAILLARD		
AA + Azúcares reductores	Color pardo (Melanoidinas)	
RACEMIZACIÓN		
Transformación de un compuesto en su enantiómero: Diferente grado de actividad terapéutica Ketoprofeno Dexketoprofeno Ibuprofeno Dexibuprofeno		
DESCOMPOSICIÓN ENZIMÁTICA		
Degradación producida por enzimas presentes en el producto o aportados por bacterias		

Directrices para pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias farmacológicas establecidas en formas de dosificación

Establecidos los factores que influyen en la estabilidad, ahora se presenta lo relacionado con las pruebas de estabilidad, el mercado de destino, el diseño de estudios de estabilidad, los métodos analíticos, el informe de estabilidad y, finalmente, el período de validez y condiciones de almacenamiento recomendadas (**Tabla 3**). Un aspecto relevante durante los estudios de estabilidad de los medicamentos es el efecto de la temperatura y humedad por zona climática. México está clasificado en la Zona Climática II, a nivel global definido como subtropical y climas mediterráneos. A partir de ello se otorgan condiciones y plazos que se deben cumplir para los estudios de estabilidad, categorizados en acelerados, intermedios y a largo plazo (o en tiempo real), los cuales presentan objetivos específicos que se deberán atender (**Tabla 4**).

TABLA 3. Alteraciones físicas de alguna de las propiedades en productos farmacéuticos ocasionadas por cambio en la temperatura.

CRISTALIZACIÓN	PÉRDIDA DE SUSTANCIAS VOLÁTILES	PÉRDIDA DE AGUA	ABSORCIÓN DE AGUA	CAMBIO EN FORMA CRISTALINA
Causas: a. Fenómenos de polimorfismo: por ejemplo, cloranfenicol (cambio de amorfo a forma cristalina. b. Solución saturada: por diferente temperatura puede producirse precipitación de soluto. c. En suspensión: cuando se utiliza un polvo muy fino, una parte del agente de suspensión se disolverá y precipitará como cristal.	a. Aguas aromáticas b. Elixires c. Espiritu d. Algunos tipos de tabletas que contienen agua aromática (tabletas de nitroglicerina)	a. Solución saturada: por pérdida de agua se sobresaturan y precipitan formando cristales b. Emulsiones: La pérdida de agua provoca la separación de las dos fases y el cambio a otro tipo de emulsión c. Cremas: especialmente aceite/agua, se secan por pérdida de agua d. Pastas/Ungüentos: Se añaden humectantes a la fase acuosa para absorber agua de la atmósfera y evitar su pérdida de las formas farmacéuticas. Ejemplos: glicerina	Este fenómeno se puede observar en las siguientes formas farmacéuticas: a. Polvos: La licuefacción y la degradación pueden ocurrir como resultado de la absorción de agua. b. Supositorios cuya base está hecha de sustancias hidrofílicas como glicerina, gelatina, polietilenglicol. La consistencia de estas formas se convierte en una apariencia gelatinosa	Ejemplo: manteca de cacao que es capaz de existir en cuatro formas polimórficas

TABLA 4. Principales objetivos de las pruebas de estabilidad.

OBJETIVO	TIPO DE ESTUDIO	USO
Están diseñados bajo condiciones que pretenden incrementar la velocidad de degradación química, física y biológica (si aplica) del producto y para seleccionar adecuadas formulaciones y sistema de cierre de envases	Acelerado	Desarrollo de producto
Están diseñados bajo condiciones definidas por el fabricante (bajo el enfoque de gestión de riesgos) que permiten comprobar que se conservan las propiedades de producto durante su período de vida útil y condiciones de almacenaje.	Acelerado y Tiempo real	Desarrollo de producto y del expediente de registro
Para fundamentar, lo enunciado duración	Tiempo real	Expediente de registro
Para verificar que no haya cambios introducidos en la formulación o proceso de fabricación que puede afectar la estabilidad del producto	Acelerado y Tiempo real	Garantía de calidad en general, incluyendo control de calidad

Fuente: Proyecto de modificación a la NOM-241-SSA-2018, BPF de dispositivos médicos.

Estudios de estabilidad acelerada (Accelerated Predictive Stability-APS)

Ante la necesidad de introducir un método más rápido, fiable y basado exclusivamente en datos obtenidos a través de un modelo científico que permita diferenciarse de los estudios convencionales, optimizar tiempo y recursos, se han adoptado innovaciones bajo el principio de obtener resultados de estabilidad a largo plazo mediante estudios de estabilidad de tipo cuantitativo. Actualmente son dos los modelos de APS: el ASAP (Accelerated Stability Program) y el ASM (Accelerated Stability Modeling) con fundamento en la ecuación de Arrhenius para definir el comportamiento de las sustancias frente a la temperatura y la humedad, consideradas como las principales condiciones ambientales que afectan la degradación de los medicamentos.

Las formas farmacéuticas más comunes para estudios de estabilidad acelerada incluyen formas líquidas, en suspensión, polvos, formas semisólidas y sólidas y parches transdérmicos. Como estrategia a las pruebas convencionales se sugiere el empleo de los modelos APS, los cuales pueden adaptarse a diversas formas de dosificación para la evaluación de su estabilidad, durante el desarrollo, la fase de registro y posterior autorización (**Figura 3**).

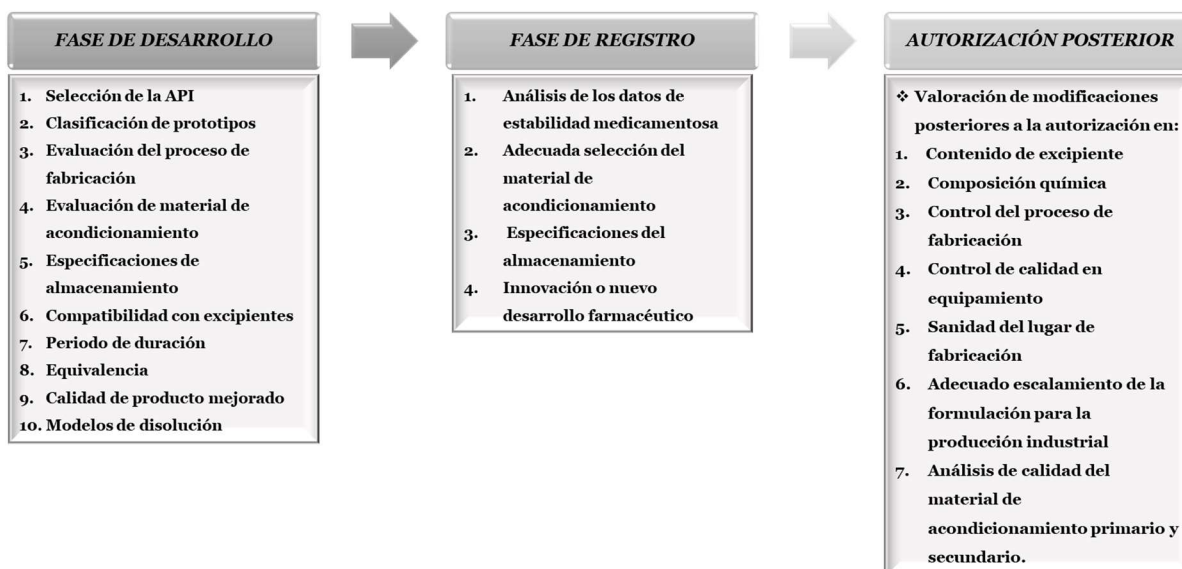


FIGURA 3. Áreas de aplicación de APS para el desarrollo de fármacos.

ESTABILIDAD DESPUÉS DEL USO DE UN MEDICAMENTO (EDU)

Existen normas que permiten establecer la estabilidad microbiológica y fisicoquímica de un medicamento. Sin embargo, de no articularse adecuadamente, los múltiples factores que involucran la asignación de parámetros de estabilidad de un medicamento pueden llevar a fallos terapéuticos y eventos adversos en los pacientes. Por ejemplo, la estabilidad después del primer uso depende no solo de estos criterios, sino también de características institucionales individuales, estudios al particular indican que la principal causa para asignar un medicamento como unidosis es la presentación comercial que impide el almacenamiento, esto es más frecuente en la forma farmacéutica de tableta. Por otra parte, se destaca en un 54,5% la causa para asignar un medicamento como multidosis en productos sintéticos con formas farmacéuticas líquidas o semisólidas cuyo envase permite el almacenamiento posterior al primer uso. Como una manera de abatir este comportamiento se diseñó un algoritmo con el cual se logró asignar la estabilidad después del primer uso de manera fácil y confiable a todos los medicamentos, generando mayor seguridad en el uso de estos en la institución (**Figura 4**).

Otra representación es en el caso de los fármacos antituberculosos los cuales constituyen un elemento esencial en el control y erradicación de la enfermedad, retoma importancia el manejo adecuado por parte del personal de salud para la estabilidad de los mismos, así como el adecuado cumplimiento terapéutico y la administración de dosis óptimas, sin embargo los fármacos en presentaciones pediátricas es limitada, lo que ha llevado a organismos como la Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica y otras 5 sociedades e instituciones científicas a estudiar y proponer las siguientes fórmulas magistrales en forma de suspensión o solución oral para el tratamiento de la tuberculosis en niños: isoniácida 50 mg/ml, pirazinamida 100 mg/ml y etambutol 50 mg/ml.

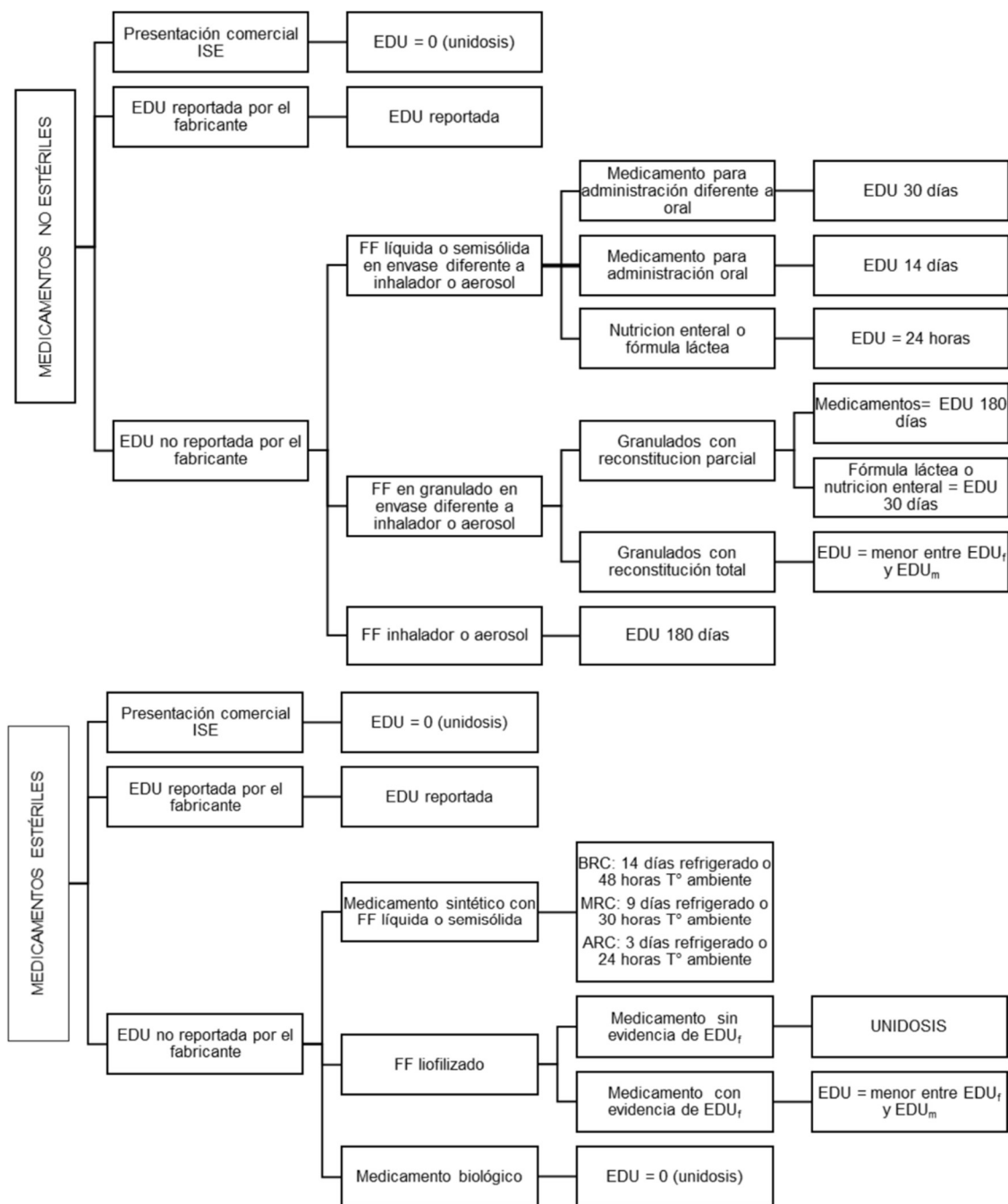


FIGURA 4. Flujograma para establecer la estabilidad después del uso (EDU) de un medicamento.

Fuente: Tomado de Rendón, 2018.

PROGRAMA DE EVALUACIÓN DE ESTABILIDADES

Los fabricantes deben evaluar continuamente la estabilidad de los productos que comercializan para poder detectar cualquier problema que pueda presentarse durante su vida útil y contar con los programas para la evaluación de estabilidades, por escrito con los siguientes elementos mínimos: SENASICA 2020, Health Canada 2018; Número y tamaño de lote, Métodos de prueba físicos, químicos, microbiológicos y biológicos, Criterios de aceptación, Referencias de los métodos de prueba, Descripción del sistema contenedor-cierre, Intervalos o frecuencias de las pruebas, Descripción de las condiciones de almacenamiento, Descripción de las condiciones de pruebas, Orientación de las muestras de prueba, y otras condiciones aplicables al producto

OTRAS PRUEBAS DE ESTABILIDAD EN LAS ETAPAS DE PRODUCCIÓN

- A) *En la fase de desarrollo del producto. Las pruebas aceleradas de estabilidad constituyen un medio de comparar diferentes formulaciones, materiales de envase o procesos de fabricación en experimentos de corta duración que permitirán predecir la estabilidad del producto farmacéutico y determinar su tiempo de conservación y las condiciones de almacenamiento. Paralelamente, se realizan los estudios confirmativos en tiempo real.*
- B) *Para el expediente de registro. El organismo de reglamentación farmacéutica exigirá que el fabricante presente información sobre la estabilidad del producto obtenida mediante pruebas practicadas en la forma farmacéutica definitiva presentada en el recipiente y el envase final. Los datos presentados provienen de estudios acelerados y en tiempo real. También se pueden presentar datos publicados o datos experimentales recientemente obtenidos en apoyo de las pruebas de estabilidad, por ejemplo, con relación a la estabilidad de los principios activos y de formulaciones afines.*
- C) *En el periodo posterior al registro: El fabricante está obligado a efectuar estudios de estabilidad continuos y en tiempo real para dar apoyo a la fecha de caducidad ya las condiciones de almacenamiento previstas con anterioridad. Los datos necesarios para confirmar un tiempo de conservación provisional tienen que presentarse al organismo encargado del registro farmacéutico.*
- D) *Otros resultados de los estudios continuos de estabilidad se verifican en el curso de las inspecciones de PAF. Para velar por la calidad y la inocuidad de los productos, con referencia especial a la degradación, las autoridades sanitarias nacionales deberían vigilar la estabilidad y la calidad de las preparaciones presentes en el mercado mediante un programa de seguimiento que comprenda visitas de inspección y pruebas. Una vez que un producto ha sido registrado, se precisan estudios de estabilidad complementarios siempre que se hacen modificaciones importantes de la formulación, el proceso de fabricación, el envasado o el método de preparación. Los resultados de estos estudios habrán de comunicarse a las autoridades competentes de reglamentación farmacéutica.*

Por otra parte, las directrices para las pruebas de estabilidad en apego a las farmacopeas, como las europeas, y como en las normas del Comité Internacional de Armonización (ICH) establecen que para que los Estudios de Estabilidad en la Práctica Clínica se desarrollen y alcancen un adecuado nivel de calidad deberán cumplir las siguientes consideraciones.

Límites de estabilidad química: se recomienda que el límite de estabilidad no sea inferior a T₉₅ especialmente en el caso de fármacos anticancerosos con bajo índice terapéutico vías de administración específicas.

Estabilidad física: Se recomienda su evaluación de forma sistemática y estandarizada incorporando técnicas más sensibles y específicas que complementen el control visual revisando los ensayos presentados en las farmacopeas.

Estabilidad química y validación de los métodos analíticos: Respecto a la validación de métodos analíticos independientemente del método empleado se recomienda la verificación de la pureza de los picos obtenidos en muestras sometidas a condiciones forzadas de almacenamiento para garantizar que el método es capaz de separar el fármaco de los productos de degradación y por supuesto de los excipientes.

- A) Cualquier incremento de la concentración inicial de fármaco debe ser interpretado a priori como una consecuencia de la evaporación de agua de la solución lo que obliga a realizar un control del peso de las soluciones.
- B) Para el caso particular de las soluciones con anticuerpos
- C) se recomienda que la estabilidad química de éstos se determine empleando como mínimo tres métodos de separación.
- D) Se recomienda realizar los estudios de estabilidad sometiendo al fármaco a condiciones de estrés especialmente a aquellas a las que puede estar sometido en la práctica clínica.

Diseño de estudios de estabilidad dentro de la práctica clínica: El número de lotes debe ser uno salvo para fármacos muy inestables que se recomienda que sean tres lotes.

- A) El número de determinaciones a cada tiempo de muestreo debe ser tres cuando se trabaja con un solo lote o una determinación de cada lote cuando se trabaja con tres lotes.
- B) Las muestras no se deben congelar si no se ha comprobado previamente que el proceso de congelación-descongelación no afecta a las mismas.
- C) La estabilidad de la solución debe ser evaluada para cada solvente empleado para reconstituir o diluir el medicamento.
- D) Si se pudiera dar adsorción del fármaco por parte de las paredes del envase se recomienda ensayar varias marcas pues puede existir variabilidad en la composición de los plásticos.
- E) En cuanto a la temperatura se recomienda que refleje fielmente las condiciones reales de manipulación
- F) conservación y administración de la solución preparada. Así se recomienda el estudio de estabilidad a 37 °C no atendido en la normativa ICH sobre estudios de estabilidad de medicamentos para bombas de infusión o implantes.
- G) Por otro lado dado el interés económico y técnico de la posibilidad de congelar las soluciones preparadas en el SF se recomienda el desarrollo de más estudios de estabilidad que contemplen esta posibilidad para asegurar que el proceso es válido y reproducible. Es necesaria la cuantificación de las impurezas.
- H) Finalmente se recomienda la realización de estudios de estabilidad que evalúen situaciones que se pueden dar en la práctica clínica: condiciones fuera de límites durante cortos periodos de tiempo
- I) condiciones forzadas de transporte (sistema neumático)

Estabilidad microbiológica: Es necesario evaluar la esterilidad del producto final si las preparaciones se van a almacenar durante un largo periodo de tiempo cuando el disolvente sea dextrosa y en el caso de preparados que contengan promotores del crecimiento bacteriano.

Estabilidad biológica: Bajo este esquema se hace referencia a la determinación de la actividad biológica de proteínas/anticuerpos durante los estudios de estabilidad de las soluciones preparadas.

Se considera que la determinación de la actividad farmacológica remanente mediante ensayos biológicos debe ser complementaria al estudio completo de estabilidad físico-química.

- A) *Los métodos biológicos no pueden ser un único ensayo indicativo de estabilidad por su variabilidad inherente y por su incapacidad para detectar niveles bajos de productos de degradación o agregados que puedan producir reacciones graves.*
- B) *Hay que insistir en la enorme importancia de que la técnica analítica elegida su desarrollo y la interpretación de los resultados obtenidos sean adecuados y correctos. De esta manera se evita el riesgo de que los nuevos valores de estabilidad obtenidos cuando se trasladen al ámbito asistencial puedan comprometer la eficacia y seguridad esperada del medicamento en su empleo clínico en el paciente.*
- C) *Desarrollar grupos cooperativos integrados por farmacéuticos especialistas asistenciales que aporten el conocimiento clínico-farmacoterapéutico y profesionales con experiencia en estudios de estabilidad y sus técnicas instrumentales relacionadas que contribuyan a su vez con la metodología más adecuada para este tipo de estudios. Estos grupos con esta sinergia deberán tener capacidad de generar conocimiento y metodología que consolide la investigación en estabilidad de medicamentos en la práctica clínica como un área que ayude a incrementar la seguridad y eficiencia de la utilización de los medicamentos en la actividad asistencial diaria.*

CONCLUSIONES

La estabilidad es una característica que está ampliamente relacionada con la seguridad y eficacia de los medicamentos, por lo que, puede influir en la obtención del efecto terapéutico deseado. Los estudios de estabilidad durante el diseño y desarrollo de un medicamento son indispensables para dar certeza de su eficacia terapéutica a largo plazo. Así mismo, el estricto apego a los lineamientos establecidos en las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) y las Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución (DPAD) de medicamentos garantiza mantener la estabilidad de los medicamentos durante todos los eslabones de la cadena productiva y de suministro de la industria farmacéutica.

REFERENCIAS:

- Aguilera Avendaño, D. N. Programa para mejorar la calidad de conservación de medicamentos contra la tuberculosis en los centros de salud de la Red Sur de la ciudad de La Paz Gestión 2008 (Doctoral dissertation).¹³
- Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e. V. Richtlinie und Kommentar [Directrices y comentarios]. Pharmazeutische Industrie, 1985, 47(6):627-632.
- Comunidad Europea Stability test on active ingredients and finished products. Note for guidance concerning the application of Part 1, Section F. Annex to Directive 75/318. En: The rules governing medicinal products in the European Community. Vol. I, the rules governing medicinal products for human use in the European Community (III/3574/92). Bruselas, EEC Office for Official Publications of the European Community, 1991:50.
- Conferencia Internacional sobre Harmonization Stability testing of new drug substances and products. Harmonised tripartite guideline. 1993 (puede solicitarse a ICH Secretariat, c/o IFPMA, 30 rue de StJean, 1211 Ginebra, Suiza).
- Convención de la Inspección Farmacéutica. Stability of pharmaceutical products: collected papers given at a seminar, Salzburg, 9-11 June 1976 (puede solicitarse a: Secretariat to the Convention for the Mutual Recognition of Inspections in Respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products, c/o EFTA Secretariat, 9-11 rue de Varembe, 1202 Ginebra, Suiza).
- De La Cruz Añanca, C. L., & Román Nateros, R. D. P. (2022). Conocimiento del almacenamiento y forma de eliminación de medicamentos en pacientes que asisten al centro de salud Santa clara-distrito Ate vitarte-Lima Metropolitana 2022.
- European Organization for Quality Control. Cartwright AC. The design of stability trials (memorandum and conclusions). Londres, European Organization for Quality Control, Section for Pharmaceutical and Cosmetic Industries, 1986.
- Ex República Democrática Alemana. Testing of medicaments. International digest of health legislation, 1987, 38(2):309, - 316. (La referencia original se encuentra en: First regulations of 1 December 1986 for the implementation of the Medicaments Law. Testing, authorization, and labeling of medicaments intended for use in human medicine. Gesetzblatt der Deutschen Demokratischen Republik, Part, 10 de diciembre de 1986, 37:479- 483.) Pharmacopoeia of the German Democratic Republic, versión en inglés. Serlfn, 1988:99 (AS DDR 85).
- Expiration dating and stability testing for human drug products. Inspection technical guide. Rockville, MD, Administración de Alimentos y Medicamentos, 1985, N° 41. Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e. V.
- Farmacopea Europea. 7ª edición. EDQM (Dirección Europea de la Calidad de los Medicamentos y Cuidado de la Salud). 2011-2013
- Guidelines for stability studies for human drugs and biologics. Rockville, MD, Center for Drugs and Biologics, Office of Drug Standards, Food and Drug Administration, 1987.
- Hitesh Chavda (2021) Estudios de estabilidad en uso: directrices y desafíos, Desarrollo de medicamentos y farmacia industrial, 47: 9, 1373-1391, DOI: 10.1080 / 03639045.2021.1994991
- <http://cidbimena.desastres.hn/pdf/spa/doc11815/doc11815-2.pdf>
- https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/5_Anexo_5_del_informe_34.pdf.
- Japón. Draft policy to deal with stability data required in applying for approval to manufacture (import) drugs and draft guidelines for stability studies. Tokio, Oficina de Asuntos Farmacéuticos, Ministerio de Salud y Asistencia Social, 1990.
- Jaramillo Juárez F. Rincón Sánchez A.S. Posadas del Río F. A. 2006. Toxicología Básica. 1ed. Departamento Editorial de la Universidad Autónoma de Aguascalientes. Anexo I Caducidad y Toxicidad de medicamentos. p 277. Toxicología básica (d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net) 1
- Mendoza Martínez Oscar Alberto. 2021. Estabilidad de medicamentos consultado en <https://bmeditores.mx/entorno-pecuario/estabilidad-de-medicamentos/>
- Microsoft Word - 68571298.doc (paho.org)
- NOM-059-SSA1-2015. Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos
- Norma Oficial Mexicana (2006). 073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos. Secretaría de Salud. México. Diario Oficial de la Federación.
- Organización Mundial de la Salud. 1996, Serie de informe Técnico de la OMS. No. 863, Anexo 5.
- Pérez, R. P., García, B. S., Marrodán, B. R., Baquero-Artigao, F., Fernández-Llamazares, C. M., López-Ramos, M. G., ... & del Proyecto Magistral, G. D. T. (2016, December). Recomendaciones para la elaboración y administración de fármacos antituberculosos en niños. Segunda fase del Proyecto Magistral de la Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred). In Anales de Pediatría (Vol. 85, No. 6, pp. 323-e1). Elsevier Doyma. 14

- Qiu, F. and Scrivens, G. Accelerated Predictive Stability (APS). Fundamentals and Pharmaceutical Industry Practices. 1st ed. London. 2018
- Raghuvanshi, D., Nkepan, G., Hussain, A., Yari, H. y Awasthi, V. (2017). Estudio de estabilidad de un fármaco contra el cáncer ácido 4-(3, 5-bis(2-clorobencilideno)-4-oxo-piperidina-1-il)-4-oxo-2-butenóico (CLEFMA) utilizando un método de HPLC indicador de estabilidad. Revista de análisis farmacéutico, 7(1), 1-9.
- Real Farmacopea Española. 4ª edición. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. 2011.
- Rendón, L. M., Lopera, S., & Valencia, N. Y. (2018). Estabilidad de los medicamentos después del primer uso. Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research, 6(5), 412-423.
- Rocha Ceballos, G. Evaluación de la influencia de agentes antioxidantes en la estabilidad de las dispersiones líquido-cristalinas.3
- Rosales, R., Rojas, L., Zamora, F., Izquierdo, G., Benavides, C., & González, C. (2018). El desafío en la dosificación de Colistin: actualización de las recomendaciones disponibles. Revista chilena de infectología, 35(2), 105-116.
- Sánchez-Quiles I., M.D. Nájera-Pérez, A. Espuny-Miró y J.C. Titos-Arcos. Revisión de la estabilidad de los medicamentos fotosensibles. Farm Hosp. 2011;35(4):204-215. Disponible en: https://www.sefh.es/fh/117_121v35n04pdf010.pdf.
- Soriano M, Sánchez C, Álvarez J, Holgado M. Acondicionamiento de medicamentos: funciones y tipos de envasado. Industria Farmacéutica. 2000:95-101. 7
- SP (2017e) Pharmacopeia, US, National Formulary (NF) 40, general chapter Pharmaceutical stability. 2
- Suleiman, S. A., Song, F., Su, M., Hang, T., & Song, M. (2017). Analysis of bacitracin and its related substances by liquid chromatography tandem mass spectrometry. Journal of pharmaceutical analysis, 7(1), 48-55.
- The European Medicines Agency (EMA). Science, Medicines, Health. Review under Article 5 (3) of Regulation EC (No) 726/2004: Polymyxin-based products [Internet] 2015 [cited 2017 Oct 14]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2015/05/WC500187326.pdf. [Links].5
- Vila Jato J.L. Tecnología farmacéutica: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Vol.1. Madrid: Síntesis; 2001. p. 317-362.
- Villacrés Riera, V. S. (2013). Propuesta de implementación de buenas prácticas de almacenamiento en la bodega de medicamentos del hospital del IEES de Latacunga.
- Villafuerte Robles, L. (2011). Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Revista mexicana de ciencias farmacéuticas, 42(1), 18-36.4

CAPITULO 8

TRAZABILIDAD DE MEDICAMENTOS COMO ESTRATEGIA DE CONTROL

VILLARREAL-IBARRA EDELIA CLAUDINA¹, DRA. EN CIENCIAS, edelia.villareal@upch.mx.
ORCID: 0000-0002-1574-9511; RIVAS-MORALES CATALINA², DRA. EN CIENCIAS, AUTOR POR
CORRESPONDENCIA: catalina.rivasmr@uanl.edu.mx. ORCID: 0000-0001-9786-4953;
LEOS-RIVAS CATALINA² catalina.leosrs@uanl.edu.mx; RIVERA-HERNANDEZ BENIGNO¹.
DR. EN CIENCIAS, benigno.rivera@upch.mx, ORCID: 0000-0003-1713-4710;,
LÓPEZ MARTÍNEZ MONSERRAT, ESTUDIANTE¹: DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E
INGENIERÍA. UNIVERSIDAD POPULAR DE LA CHONTALPA¹. FACULTADO DE CIENCIAS
BIOLÓGICAS. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN².

RESUMEN

El esquema secuencial de generación de medicamentos involucra a la farmacología y la terapéutica medicamentosa, y sus diferentes etapas, en una revolución metodológica considerable para realizar un diagnóstico de la situación actual. El presente documento examinará los medicamentos desde el punto de vista de generación y desarrollo de fármacos que, ante la creciente demanda, considera primordial implementar una vigilancia en su producción y el rigor en la calidad de estos, particularmente retoma la Trazabilidad como un mecanismo de control de fármacos para abatir prácticas desleales de manufactura y comercialización, además de hacer un seguimiento en tiempo real de las existencias, busca eliminar la posibilidad de que se introduzcan fármacos falsificados en las farmacias y en los hospitales.

Palabras clave: Medicamento falsificado, trazabilidad, control, seguimiento.

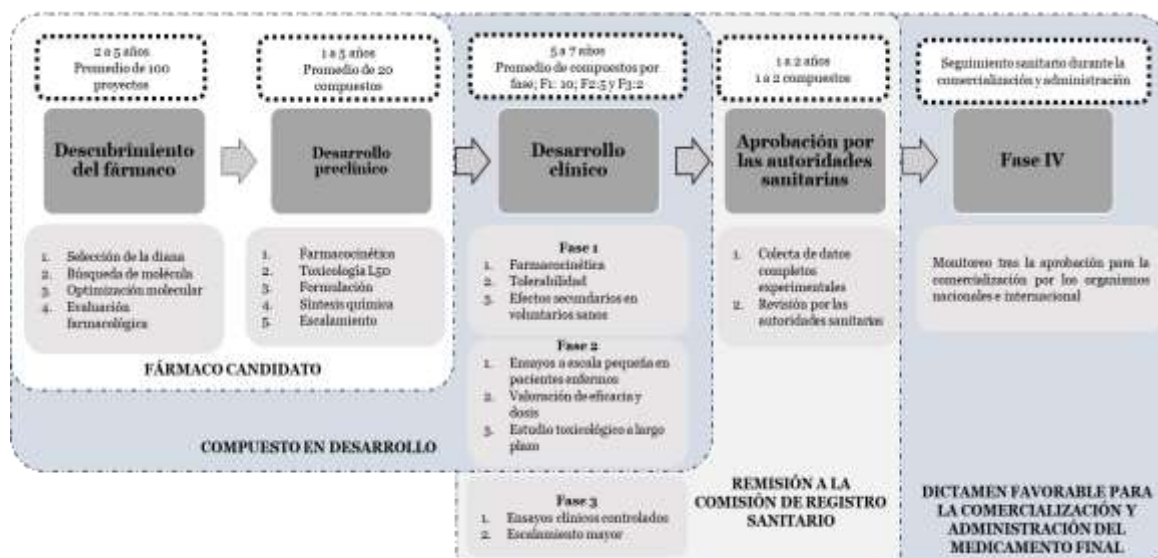
INTRODUCCIÓN

En la actualidad representa un desafío la seguridad de los pacientes y el público, los profesionales sanitarios, los medicamentos y los sistemas y las prácticas de medicación (OPS/OMS, 2015). En ese sentido, el presente capítulo examinará los medicamentos desde el punto de vista de generación y desarrollo de fármacos que, ante la creciente demanda, es primordial implementar una vigilancia en su producción y el rigor en la calidad de estos, particularmente se retoma la Trazabilidad considerado un mecanismo de control de fármacos para abatir prácticas desleales de manufactura y comercialización. Para tal efecto se presentan las definiciones, método y perspectivas para su implementación en la industria farmacéutica y relacionados en el ámbito nacional y a nivel global.

DESARROLLO

Con la introducción de procesos de manufactura asociados a los nuevos métodos de aislamiento de principios medicinales y su comercialización durante la revolución industrial en Europa, se marca el origen y desarrollo de la industria farmacéutica en el siglo XXI, en el caso particular de México esta actividad incipiente evoluciona durante la época del Porfiriato (Pastrana, 2014), retoma relevancia hasta la actualidad al ser considerada como eje estratégico para el desarrollo económico del país y como un

detonante del área de la salud para el crecimiento incluyente y la productividad (CANIFARMA, 2023). En el periodo 1993- 2014, la industria farmacéutica, demandando insumos para realizar su producción, la cual genera un impactodirecto sobre 161 ramas de la actividad de un total de 259, englobada en 96 ramas proveedoras de insumos importados y 130 de insumos nacionales. En el país se generaron cerca de 83 336 mil empleos directos y poco más de 400,000 indirectos, con lo cual aportó en promedio el 4.1% al Producto Interno Bruto (PIB) manufacturero. Se destaca el crecimiento de 8.4 % en 2021 respecto al 2020 tras los efectos de la pandemiapor COVID-19 (INEGI, 2021). En la industria farmacéutica se generan procesos que permiten realizar un diagnóstico de la situación actual en la identificación y trazabilidad de los medicamentos que se distribuyen y comercializan. A partir del esquema tipo para la generación de medicamentos (Figura 1) propuesto por Elsevier (Elsevier 2023) donde se involucra la farmacología y terapéutica medicamentosa en sus diferentes etapas, desde la selección de ladiana en la búsqueda de hits exitosos durante el descubrimiento de nuevos fármacos hasta la vigilancia de estos, se involucran acciones multidisciplinarias entre científicos y especialistas médicos, farmacólogos entre otros, técnicas computacionales como DIFRAC (Saldívar-González, 2018) e innovaciones en la manufactura.



Entre otros aspectos, derivado de la renegociación del Tratado de Libre Comercio de América del Norte (TLCAN) en la industria farmacéutica se enfrentan grandes retos que requieren de la definición de estrategias innovadoras para optimizar procesos y mecanismos de control efectivos al gestionar los distintos riesgos a lo largo de la cadena de valor de un fármaco puesto que se ven minados por el ingreso de medicamentos que no cumplen con las regulaciones y normativa establecida para su comercialización cuyo impacto durante el registro sanitario y el reconocimiento como una industria estratégica para el país son factores externos que tienen influencia en el desarrollo de estas.

Adicionalmente se deben apegar al Sistema de Clasificación Industrial de América del Norte (SCIAN), éste permite clasificar, ordenar y difundir la información económica; tiene comparabilidad con los clasificadores de Estados Unidos de América y Canadá. Es el clasificador oficial de México y tiene distintos niveles de agregación, sus actividades se muestran en la Tabla 1, así como la importancia económica de cada una de ellas.

Tabla 1. Actividades por niveles de agregación en la Industria farmacéutica.

CÓDIGO SCIAN	DENOMINACIÓN	UNIDADES ECONÓMICAS		PERSONAL OCUPADO TOTAL		PRODUCCIÓN BRUTA (MILLONES DE PESOS)	
		Absoluto	%	Absoluto	%	Absoluto	%
Rama 3254	Fabricación de productos farmacéuticos	718	100.0	83336	100.0	152647	100.00
Clase 325411	Fabricación de materias primas para la industria farmacéutica	50	7.0	4327	5.2	8728	5.7
Clase 325412	Fabricación de preparaciones farmacéuticas	668	93.0	79009	94.8	143919	94.3

Fuente. INEGI. Censos Económicos 2014.p.4

IMPACTO DE LOS MEDICAMENTOS FALSIFICADOS

Cuando los medicamentos inseguros o inefectivos ingresan a la cadena de distribución legítima ponen en duda y generan temor a los tratamientos seguros, lo que llevan a consecuencias sociales y económicas significativas. Es latente la falsificación de productos médicos, primordialmente al poner en riesgo vidas humanas y perjudicar directamente a los pacientes tras fallos terapéuticos, entre los principales factores se encuentran: a) El daño al individuo por la toma de sustancias adulteradas o la falta de tratamiento, causando reacciones adversas inesperadas a la toxicidad, anafilaxis o fracaso terapéutico e inclusive hasta la muerte y b). Los tratamientos incorrectos son un riesgo por la transmisión incrementada de la enfermedad o por el desarrollo de resistencia al antibiótico (OMS, 2023).

VIGILANCIA INTERNACIONAL

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en coordinación con los diferentes países del mundo ha redoblado sus esfuerzos desde hace más de 20 años a través de sus Agencias Reguladoras, para evitar el ingreso de medicamentos falsificados desde la cadena legítima de distribución hasta el consumidor final es decir a los pacientes, ocasionándoles diferentes problemas en la salud, a los sistemas de salud y a la propiedad intelectual (OMS, 2018).

Los medicamentos, vacunas, derivados sanguíneos, otros productos biológicos, productos diagnósticos, dispositivos médicos, su combinación y sus componentes; considerados como los productos médicos más susceptibles a ser falsificados, constituyen el mayor riesgo a la salud pública en todas las comunidades en el mundo y se requiere de una mayor cooperación internacional para combatir los productos médicos falsificados. Durante el primer Workshop llevado a cabo en 1992 sobre “Counterfeits Drugs-Medicinas Falsificadas” organizado por la OMS y la International

Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations (IFPMA), se estableció la definición para medicamento falsificado: Medicamento falsificado es un producto manufacturado indebidamente, de manera deliberada y fraudulenta en lo que respecta a su identidad o su origen. Pueden incluir productos con los ingredientes correctos o incorrectos, con o sin principios activos, con principio activo insuficiente o con envasado falsificado” (OMS, 2018).

Es importante disponer de información confiable acerca de los medicamentos o servicios en el sector salud, por lo que se requiere de contar con procesos estandarizados para su identificación en los laboratorios, las empresas o las farmacias, independientemente del canal de distribución al que sea utilizado o su lugar final de destino. En América se realizó un seguimiento por la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica para determinar la situación relativa a la falsificación de medicamentos, el estudio reveló que la falsificación de medicamentos era un problema que se planteaba en grados diversos en la mayoría de los países de la Región. En el año 2006 la OMS (2011) anuncia la creación del grupo IMPACT (International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce), definido como “Una coalición voluntaria de partes interesadas, cuyo propósito es coordinar actividades internacionales contra la falsificación de productos médicos, con el propósito de proteger la salud pública”, además se redefine el término producto médico falsificado en el contexto de los principios de legislación “Un producto médico es falsificado cuando hay una presentación falsa en relación a su identidad (I), historia o fuente (II). Esto aplica al producto, a su recipiente u otra información del empaque o etiqueta. La falsificación se puede aplicar tanto a productos de marca como genéricos. Las falsificaciones pueden incluir productos con ingredientes/componentes (III) correctos, como ingredientes/componentes incorrectos, sin ingredientes activos, con cantidades incorrectas de ingredientes activos o con empaques falso. Los defectos de calidad o el no cumplimiento con las Buenas Prácticas de Manufactura o de Distribución (GMP/GDP) en productos legítimos y autorizados no se deben difundir con falsificación”.

La OMS pone en marcha el Sistema Mundial de Vigilancia y Monitoreo para alentar a los países a que notifiquen casos de productos médicos de calidad subestándar y falsificados en un formato estructurado y sistemático, y de ese modo contribuir a una evaluación más exacta y validada, como parte del seguimiento se destaca el desarrollo de acciones para la educación a los consumidores, los profesionales de la salud y la industria debido a que representan un importante problema de salud pública global (OMS, 2013). Notas: I, Por ejemplo, cualquier declaración equívoca con respecto al nombre, composición, concentración, u otros elementos. II, Por ejemplo, cualquier declaración equívoca con respecto al fabricante, país de manufactura, país de origen, titular de la autorización de comercialización. III Se refiere a ingredientes o cualquier otro componente de productos médicos. IV GMP = Good Manufacturing Practices V US FDA = United States Food and Drug Administration.

En los 141 Estados Miembros del Sistema Mundial de Vigilancia y Monitoreo (2017), se habían emitido 20 alertas para más de 100 casos de medicamentos en dicha categoría (Paho, 2022). Esta práctica es alarmante ya que los productos médicos subestándar o falsificados pueden no contener principios activos o contener principios activos incorrectos o cantidades incorrectas de principios activos correctos y por su naturaleza

son considerados tóxicos al contener concentraciones letales de principios activos incorrectos inclusive productos químicos tóxicos al producirse en malas condiciones, sin la higiene adecuada, con intervención de personal no calificado, y pueden contener impurezas desconocidas o incluso estar contaminados por bacterias.

Este tipo de productos son muy difíciles de detectar, dado que están diseñados para que parezcan idénticos a los productos genuinos, y pueden no causar reacciones adversas obvias, aunque a menudo resultan ineficaces como tratamiento de las enfermedades o afecciones a las que están destinados, y pueden conllevar graves consecuencias para la salud, entre ellas la muerte (Falsified, 2023). Por otra parte, en la industria Farmacéutica para abordar los problemas causados por productos médicos subestándar o falsificados se han implementado sistemas de trazabilidad como elemento clave (OMS, 2018) Khan, 2018, Kumar, 2017, Marconi, 2017). En México se consideran criterios que dictan los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los medicamentos para uso humano comercializados en el país y/o con fines de investigación a través de la NOM-059-SSA1-2015 (Peñalosa, 2016). Adicionalmente en el sector pecuario agrícola, acuícola y pesquero del país la SAGARPA (2023) retoma este elemento para aplicarlo en sus procesos.

TRAZABILIDAD DE MEDICAMENTOS

La trazabilidad de un producto se puede “definir como la posibilidad de encontrar y seguir el rastro, a través de todas las etapas de producción, transformación, así como la distribución de un determinado producto, con la finalidad de contar con un registro de datos de cada una de dichas etapas” por su parte Peñalosa señala que “la trazabilidad consiste en asociar sistemáticamente un flujo de información a un flujo físico de mercancías, de manera que se pueda reencontrar en un instante determinado la información requerida relativa a los lotes o grupos de productos específicos” (Peñalosa, 2016).

Una estrategia efectiva considerada como elemento clave en la solución del problema de falsificación de medicamentos conlleva a la trazabilidad de productos farmacéuticos. Es decir el rastreo y seguimiento (track and trace): rastreo es la habilidad de conocer la ubicación de un producto en cualquier momento y seguimiento es la habilidad de saber dónde ha estado ese producto en el pasado, es decir conocer su historia; también definida por XX (año como la “Capacidad de seguir el rastro de una unidad específica de un producto para la salud a través de la cadena de distribución a medida que éste se mueve entre organizaciones de fabricantes a distribuidores, a hospitales y a pacientes”.

De acuerdo con SIVARTS (2023), existen tres tipos de trazabilidad de productos farmacéuticos diferenciados según el momento de la cadena de distribución en el que se encuentra el fármaco (Figura 2). Todos ellos son indispensables para asegurar su trazabilidad completa.

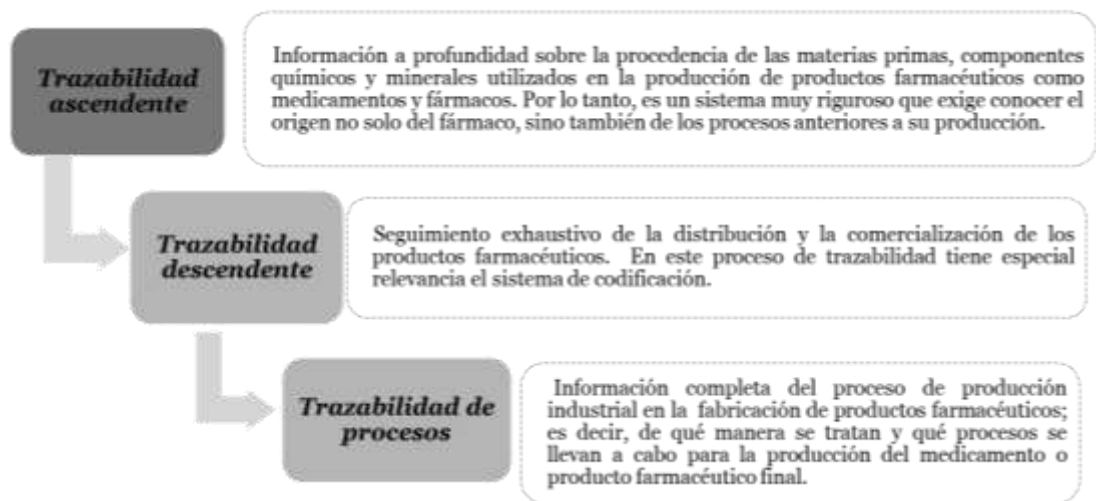


Figura 2: Tipos de trazabilidad de productos farmacéuticos e importancia en la cadena de distribución del fármaco.

Considerada como parte de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) promulgadas por la Administración Federal de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA); esto significa que los fabricantes deben rastrear sus productos desde su origen hasta la primera entrega (mayorista u hospital). Para lograrlo, los fabricantes han desarrollado soluciones que son altamente efectivas, siempre y cuando los productos estén en su propia esfera de esquematización (FDA,2018).

IMPACTO DE LA TRAZABILIDAD

Es relevante la identificación del ciclo de vida del medicamento, desde el punto de fabricación hasta la cama del paciente, con todos los pasos y actores involucrados definidos, al aumentar la seguridad del proceso de administración del medicamento se alcanza la seguridad del paciente y se reduce el riesgo de la cadena de distribución. En México la calidad de los medicamentos y productos medicinales debe satisfacer los criterios de estabilidad química, física, toxicológica y terapéutica dictados por la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de Fármacos y Medicamentos, así como lo estipulado en el artículo 233 de la Ley General de Salud (LGS) que prohíbe la venta y suministro de medicamentos con fecha de caducidad vencida (NOM-073, 2005.p). El grupo IMPACT Working Group on Technology forma parte de las instancias reguladoras que tiene como finalidad la evaluación o estudio de las tecnologías disponibles de anti-falsificación, rastreo y seguimiento, ver Tabla 2 (proceso de registro de todas las transacciones llevadas a cabo para un determinado envío durante toda la cadena de distribución).

Tabla 2. Esquematización sistema de rastreo y seguimiento

RASTREO DE PRODUCTOS	PROPOSITO DEL RASTREO
Obsolescencia	Retiro del mercado
Inventario	Investigación de quejas
Retiro potencial de la mercadería del mercado	Mantenimiento y mejoramiento del producto

Propósitos logísticos	
Capacidad de identificar el origen de una unidad en y/o la partida del producto	
Su localización dentro de la cadena (incluido el hospital) por referencia a registros mantenidos cerca del origen de la secuencia.	

TECNOLOGÍAS ANTIFALSIFICACIÓN PARA LA IDENTIFICACIÓN Y CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

El seguimiento de fármacos, del fabricante al paciente, todavía no se ha logrado a nivel mundial y el mismo solo se puede lograr si se cuenta con una identificación adecuada del producto, que de su número de identificación tienen que portar un número de lote y la fecha de vencimiento. La codificación única y estandarizada de los medicamentos puede llevar a oportunidades de mejorar la seguridad del paciente y elevar la seguridad y eficiencia de la cadena de distribución, con una mejor posibilidad de rastreo de los medicamentos en el mundo. La legibilidad y el contraste no son negociables cuando se trata de códigos normativos y de trazabilidad, así como de códigos de barras para leer a alta velocidad.

Actualmente se han implementado cuatro tecnologías antifalsificación cuyo objetivo o función primario, es la autenticación del producto medicamentoso, por las agencias reguladoras, la industria farmacéutica e idealmente por el público en general.

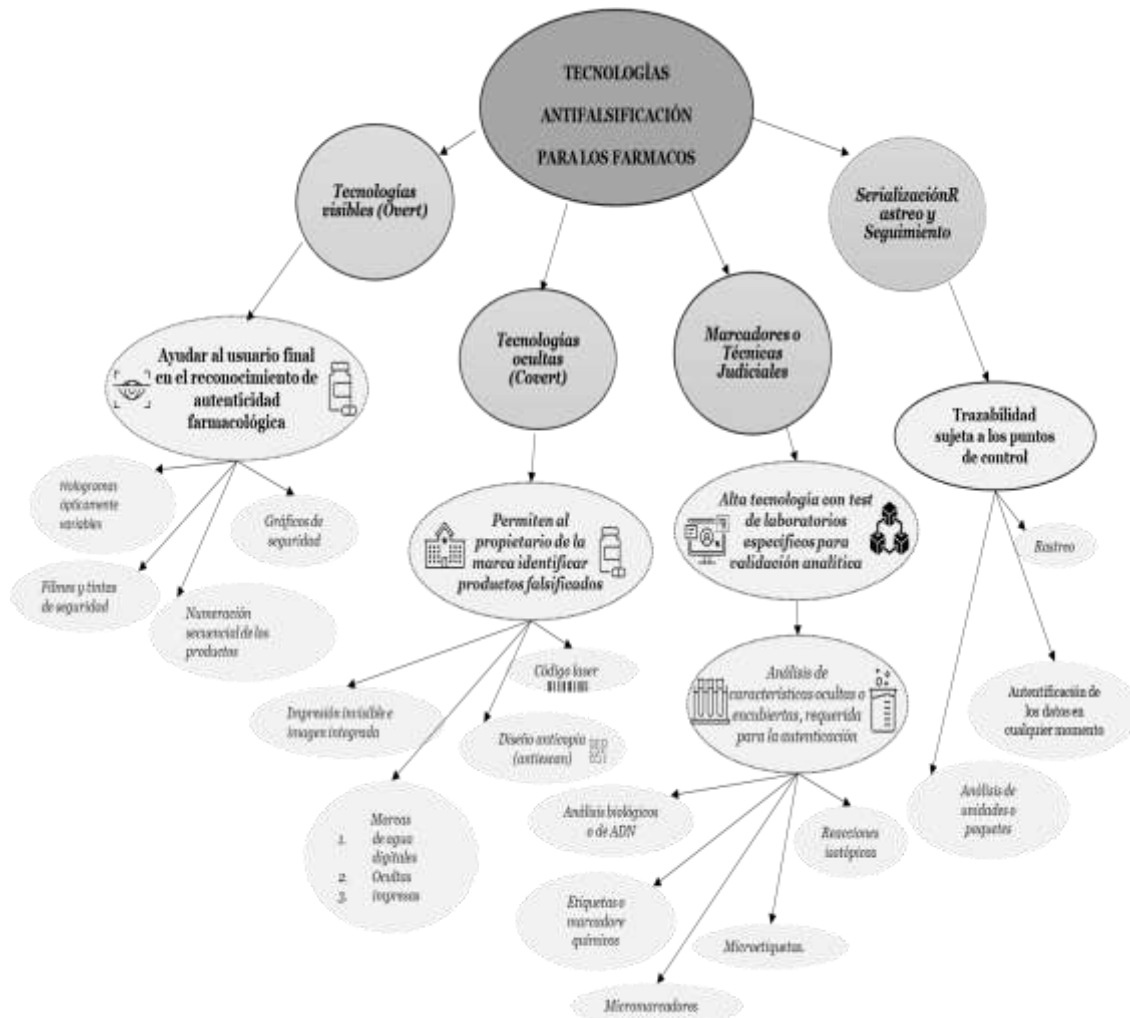


Figura 3: Diagrama sobre las principales tecnologías de Antifalsificación utilizadas en los fármacos.

Como se señala en la Figura 3, la *tecnología visible* (Overt) es aplicada a la evaluación de características farmacológicas que permiten a los usuarios finales verificar la autenticidad del producto. La *tecnología oculta* (Covert), se aplica por los propietarios de la marca para la identificación de productos falsificados. Se requiere de conocimiento especializado para la detección ya que no son fácilmente detectables, debido a ciertas características que pueden encontrarse encubiertas o comprometidas, por tanto, su valor de seguridad puede perderse parcial o totalmente. Los *Marcadores o Técnicas Judiciales* (Forensic Techniques) implica el uso de alta tecnología específicas para proveer autenticidad científica. Finalmente, la tecnología de *Serialización, Rastreo y Seguimiento* permitirá el rastreo de un determinado medicamento, a través de la cadena de comercialización, en cada punto donde es factible capturar datos, Proveer trazabilidad a lo largo de la historia de cualquier medicamento, (denominado Pedigree Electrónico) la cual está sujeta a los puntos de control y valorar la autenticación de los datos en cualquier momento y por lo tanto del pack o unidad sobre el cual se aplicó. El beneficio más obvio de la serialización se observa en la logística de la cadena de comercialización, donde una mayor transparencia en los inventarios y los patrones de demanda pueden conducir a mejorar la eficiencia y reducir los costos. Otro beneficio es la habilidad o

capacidad de identificar un producto dispensado a un paciente, impidiendo errores en la medicación y la posibilidad de detectar lotes de productos defectuosos rápidamente.

Por otra parte, entre los métodos de identificación de trazabilidad en medicamentos, los códigos de barras, tanto unidimensionales como bidimensionales, que forman parte del producto trazable contienen la totalidad de la información requerida para la identificación del producto. El código de barra es la forma más común de autoidentificación considerada como una tecnología estándar disponible desde hace algunos años. Innovaciones en el código de matriz de datos permiten conjuntos de caracteres ASCII (American Standard Code for Information Interchange) completos y el uso de múltiples modos 331 de codificación que permiten hasta 2335 caracteres, entre los que se encuentran el código DataMatrix de dos dimensiones, y otra posibilidad incluye códigos PDF417. A diferencia de un código de barra tradicional que su principal limitante es la cantidad de información que puede contener (Michalek et al., 2020).

La otra tecnología de identificación con amplio potencial en la industria farmacéutica la Identificación por Radio Frecuencia (RFID), asequible y viable en futuro. La radiofrecuencia utilizada determina el rango y sensibilidad, sin embargo, una sola especificación no necesariamente cubrirá todas las aplicaciones. ISO/IEC TR 29158 (AIM DPM-1-2006) es una norma de verificación de la calidad de códigos 2D diseñada para evaluar la calidad de la imagen de los símbolos de Código QR y DataMatrix, impresos directamente sobre los productos mediante técnicas de marcado directo (DPM).

En resumen, el uso de una etiqueta electrónica de cualquier tipo mejorará los procesos de la cadena de abastecimiento, aumentará la eficiencia y los márgenes de ganancia y mitigará la amenaza de falsificación y robo; por ende, promoverá un mejor servicio y control de las existencias, reducirá reintegros y permitirá mejor control de retiro de productos. Según la NOM-050-SCFI-2004, una etiqueta debe incluir información comercial básica que permita a los consumidores saber cuál es el contenido, qué ingredientes tiene, cómo debe usarse y conservarse, quién es el fabricante, cuál es la procedencia, cuál es la fecha de caducidad y, en su caso, las advertencias de cualquier riesgo por su manejo o consumo. La legibilidad y el contraste no son negociables cuando se trata de códigos normativos y de trazabilidad, así como de códigos de barras para leer a alta velocidad.

SISTEMAS DE TRAZABILIDAD EN DIVERSOS PAÍSES

En la actualidad se han implementado sistemas de trazabilidad en el marco de las recomendaciones de la Organización Mundial de la salud. El Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México A.C. y la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA) acompañan el esfuerzo de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPHRIS), a través de su Centro de Excelencia (CoE), para buscar las mejores prácticas regulatorias que ayuden a mantener y profundizar la calidad de los procesos regulatorios y entregar siempre productos de calidad a los pacientes. El Comisionado Federal Julio Sánchez y Tépoz, explicó que este trabajo se enmarca en la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su Resolución 6720 de 2014, que exhorta a los países a fortalecer sus sistemas

regulatorios en beneficio de los pacientes y pide además que exista colaboración efectiva entre la industria, la academia y los órganos reguladores.

En Argentina se llevó a cabo la Implementación del Sistema Nacional de Trazabilidad por el Ministerio de Salud de la Nación en su resolución 4357/2011, el cual describe la identificación de medicamentos, es mandataria y corresponde a aquella que posibilitará la identificación de cada producto y deberá ser asociada físicamente a cada unidad de producto, dicha identificación responde a las claves de 333 identificación del estándar Global GS1, específicamente: el GTIN o Número Mundial de Artículo Comercial, acompañado de un número seriado único por cada estuche secundario (A.N.M.A.T., 2018).

Por otra parte, en los Estados Unidos los medicamentos se identifican y declaran mediante un número único dividido en tres segmentos que se conoce como el Código Nacional de Medicamentos (NDC, por sus siglas en inglés), el cual sirve como el identificador de la FDA para los fármacos (FDA,2018). En cuanto, al seguimiento es también parte de las Buenas Prácticas de Distribución y Almacenamiento (GDP y GSP respectivamente) que los mayoristas deben respetar. En la 63º Asamblea Anual Mundial de Salud -OMS- llevada a cabo el 22 de abril de 2010 en la página 5, se describen las directrices generales sobre garantía de Calidad las cuales incluyen recomendaciones que abarcan desde el desarrollo y la producción del medicamento hasta su distribución a los pacientes, estas directrices figuran en el sitio Web de la OMS bajo el título “Temas de Salud”, haciendo referencia a la trazabilidad logística, por lo tanto, la trazabilidad se basa en las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP), las Buenas Prácticas de Distribución (GDP) y las Buenas Prácticas de Almacenamiento o Conservación (GSP).

IMPORTANCIA DE LA TRAZABILIDAD

La seguridad del consumidor final es el reto de la trazabilidad en la industria farmacéutica de tal manera que permita garantizar la calidad de los productos manufacturados y hacer un seguimiento en tiempo real, centrado en la dosificación, la correcta estandarización de los principios activos y la ausencia de contaminantes o la presencia de ellos por debajo de los niveles estipulados como seguros.

La tendencia de la trazabilidad farmacéutica que se está implantando busca eliminar la posibilidad de que se introduzcan fármacos falsificados en las farmacias y en los hospitales, como ya ha sucedido en algunos países. También permite reducir el fraude y hacer un seguimiento en tiempo real de las existencias. Sin embargo, medidas que se toman en busca de un bien común pueden plantear problemas puntuales. Es lo que sucede ahora con el intercambio de productos entre farmacias o la compra conjunta, algo que ya no se permite (Tabla 3).

NEGATIVA	POSITIVA
Se imposibilita intercambiar medicamentos con otras farmacias o la compra conjunta	Desaparece la necesidad de recortar el cupón-prescinto ya que cada dispensación electrónica lleva una doble validación y se puede imprimir una hoja de comprobación sin necesidad de adjuntar el precinto

Se imposibilita dispensar sin receta ya que puede ser exigida la de cada unidad dispensada	• La farmacia es la única propietaria de la información de medicamentos (entradas y salidas) • Capacitación sobre los lineamientos de la Ley de Protección de Datos comercializados
Se imposibilita la exportación paralela desde las farmacias, incluso devolviendo medicamentos a los almacenes	• Existen negocios lícitos sobre la evaluación de las ventas comercializadas • Lanzamiento de productos que supondrán interesantes ingresos a las farmacias
Cualquier error o anomalía en la dispensación queda reflejada	• El farmacéutico dispondrá de información auxiliar en la dispensación muy superior a la actual • Se podrán implementar sistemas eficientes de facturación y pago inmediato • Se acabará la competencia desleal de quienes todavía venden medicamentos sin receta • Resultará fácil compensar a los laboratorios en precios notificados o deducciones que afecten a la cadena

Tabla 3. Consecuencias de la aplicación de la Directiva sobre medicamentos falsificados.

Fuente. Elsevier, Previsiones para un cambio de ciclo, E. Granda Vega, Doctor en Farmacia.

CONCLUSIONES

Mediante la implementación del sistema de trazabilidad se podrá controlar de manera eficiente la distribución de medicamentos, conociendo en tiempo real el destino, se puede verificar el origen, registrar el historial de localizaciones y traslados a lo largo de toda la cadena de distribución; como así también, conocer el momento de su dispensa, de forma tal de asegurar su legitimidad.

Este sistema permitirá detectar todas aquellas anomalías que puedan generarse en el circuito de provisión legal, garantizando al paciente la calidad y seguridad de las especialidades medicinales que utilice. Asimismo, este sistema ayuda a evitar el ingreso de especialidades medicinales ilegítimas a la cadena legal de abastecimiento.

REFERENCIAS

- A.N.M.A.T. - Principal (anmat.gov.ar).
- CANIFARMA, 2023
- Directorio de Códigos Nacionales de Medicamentos | FDA
- Elsevier, 2023
- <https://www.ambit-bst.com/blog/qu%C3%A9-es-la-trazabilidad-y-cu%C3%A1les-son-sus-tipos>
- <https://www.sivartsl.com/codificacion-trazabilidad-productosfarmaceuticos/#:~:text=La%20trazabilidad%20de%20productos%20f.>
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). 2016. Estadísticas a propósito de la Industria Farmacéutica. p.4. 702825088583.pdf
- Lineamientos del Sistema de Distribución de Medicamentos en Dosis Unitarias. (9 de octubre 2020). Recuperado: 24 de febrero de 2023. DOF - Diario Oficial de la Federación.
- LOGISTICA HALAL INCLUIR 2022
- Michalek C., Carson S.L. 2020. La implementación de la administración de medicamentos con código de barras y las bombas de infusión inteligentes es sólo el comienzo del camino seguro para prevenir los errores de administración. Farm. Hosp. 44(3).

- <https://dx.doi.org/10.7399/fh.11410>
- NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA-2015. (5 de febrero 2016). Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Recuperado: 24 de febrero de 2023. DOF - Diario Oficial de la Federación
 - NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA-2016. (2016). Recuperado: 24 de febrero de 2023. DOF - Diario Oficial de la Federación.
 - Organización Mundial de la Salud (OMS). 2011. IMPACT International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce. Pp. 342.
 - Organización Mundial de la Salud. (31 de enero de 2018). Productos médicos de calidad subestándar y falsificados. Recuperado el 24 de febrero de 2022 de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products>.
 - Organización Mundial de la Salud. 2023. Marco estratégico por el Reto Mundial por la seguridad de Paciente. Medicación sin daño (who.int).
 - Organización Panamericana de la Salud. (8 de octubre de 2015). Mecanismos de la OMS que permiten rastrear y detener la circulación de medicamentos falsificados. OPS/OMS | Presentan mecanismo de la OMS que permite rastrear y detener la circulación de medicamentos falsificados (paho.org)
 - Pastrana, Rogeli Godínez Reséndiz y Patricia Aceves. 2014. El surgimiento de la industria farmacéutica en México (1917-1940). Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas Saldívar-González, F., Prieto-Martínez F.D., Medina-Franco J.L. (2018). Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional, Educ. quím.:28(1). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eq.2016.06.002>.
 - U.S Food & Drug Administration (FDA). 2018. Directorio de Códigos Nacionales de Medicamentos.

CAPÍTULO 9

RADIOFÁRMACOS

DAMIANYS ALMENARES LÓPEZ, [HTTPS://ORCID.ORG/0000-0003-0247-4624](https://orcid.org/0000-0003-0247-4624)
RODRIGO FRANCISCO RAMIREZ, [HTTPS://ORCID.ORG/0009-006-9530-7970](https://orcid.org/0009-006-9530-7970),

UNIVERSIDAD POPULAR DE LA CHONTALPA

RESUMEN

Un radiofármaco es aquella sustancia que, por su forma farmacéutica, cantidad y calidad de radiación emitida puede ser utilizada en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades en seres vivos. Son medicamentos que tienen una gran importancia en el campo de la salud, por su aplicación en el diagnóstico por imágenes y en la terapia de algunas enfermedades. Por ello, en este capítulo se presentan los conceptos fundamentales de la radiofarmacología y se brinda una explicación del proceso de producción de radiofármacos. Además, se realiza una discusión sobre diversos tipos de radiofármacos utilizados en el diagnóstico de enfermedades oncológicas, neurológicas y cardíacas. Y, debido a que, los radiofármacos han de tener una adecuada gestión, manipulación y control de calidad, para que su utilización no exponga al paciente a riesgos indeseados y se consiga el beneficio esperado, también se aborda aquí el tema de la regulación.

Palabras clave: Radiofármacos; Positrones; Medicina nuclear; Tomografía

Introducción

La radiofarmacia iniciada en México en el año 1965, es una rama de las ciencias farmacéuticas, que se ocupa del diseño, preparación, control de calidad y dispensación de los radiofármacos (FEUM, 2014). A su vez, un radiofármaco es un “ente compuesto por radionucleido y una molécula transportadora (vector) con gran afinidad o capacidad de adhesión a un tejido o una función específica de un órgano humano”, conforme a la finalidad del estudio requerido, y teniendo en cuenta su forma farmacéutica, cantidad y calidad de radiación (Ferro, 2000).

En este sentido, el vector es una parte esencial del radiofármaco, ya que es responsable de la interacción selectiva con el tejido diana que conduce a una mayor concentración del radionúclido en este. La molécula del vector puede consistir en una pequeña molécula inorgánica u orgánica, un péptido, una proteína que incluye anticuerpos, fragmentos de anticuerpos o una nanopartícula. Como características importantes debe mantener una alta especificidad y selectividad por el objetivo (como sistemas de receptores y transportadores, enzimas, antígenos o proteínas mal plegadas) después de la conjugación con el radionúclido. En algunos casos, el radionúclido también cumple el papel de molécula vector, como el isótopo del yodo [^{131}I]— para el tratamiento del cáncer de tiroides. La retención en el tejido diana puede deberse a una interacción reversible, como la unión del receptor o del transportador basada en la afinidad y la unión a proteínas mal plegadas, gobernada por la asociación y la disociación en equilibrio. Sin embargo, después de unirse al objetivo, el trazador puede internalizarse y retenerse en la célula, lo que lleva a una cinética pseudoirreversible (Vermeulen et al., 2019).

Es necesario señalar que, solo algunos radiofármacos son enviados al hospital listos para su uso. Por lo que, en el medio hospitalario se realiza la preparación de radiofármacos a partir de muestras autólogas de pacientes, la marcación de biomoléculas tales como anticuerpos mono y policlonales, péptidos y la preparación de radiofármacos en el hospital. Debido a lo anterior, la manipulación de dichos productos constituye una actividad importante dentro del Servicio de Medicina Nuclear, y teniendo en cuenta que, requieren un manejo especial antes de ser administrados en pacientes, resulta fundamental el establecimiento de un sistema de calidad.

El radiofármaco en la Medicina Nuclear se utiliza como medio de contraste, que es administrado al paciente por vía intravenosa (IV), y nos permite localizar tumores mediante una pequeña cantidad de principio activo que se marca como radionúclido. Entonces, la radiación emitida, ayuda a medir la distribución y comportamiento de los órganos o tejidos que se requieren. Es necesario señalar que, el 5% de las aplicaciones de los radiofármacos es para el tratamiento de las enfermedades, debido a que la radiación ionizante emitida tras la desintegración del radionúclido se utiliza para destruir células. La distribución *in vivo* del radionúclido en todo el cuerpo, o en partes específicas del mismo, puede determinarse mediante la detección de rayos Gamma y/o rayos X utilizando una tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) o una tomografía por emisión de positrones (PET). El contraste de la imagen dependerá de la diferencia en la concentración del radionúclido en el tejido objetivo en relación con el tejido circundante. Además, la cuantificación de radiometabolitos se puede emplear para la cuantificación exacta de parámetros farmacodinámicos, como la cantidad máxima de receptores (Bmax) y la constante de disociación (KD) (Vermeulen et al., 2019).

Desde su descubrimiento, los investigadores han trabajado en el desarrollo de diferentes aplicaciones de la radioactividad. Uno de los campos con importantes logros es el de la medicina nuclear, en las que destaca el área de diagnóstico. Lo anterior es muy significativo, debido a que este fenómeno genera temor por los efectos causados por el uso de bombas atómicas durante la segunda guerra mundial (Guibertau and Mettler, 2012). Sin embargo, la radiactividad, en cantidades pequeñas y perfectamente controladas, sirve tanto para el diagnóstico temprano de enfermedades como para su tratamiento. Para el diagnóstico se realizan dos tipos de estudios: *in vivo* e *in vitro*. Los estudios *in vivo* consisten en administrar al paciente, generalmente por vía IV, una pequeña cantidad de radiofármaco, y seguir su trayectoria por medio de un equipo externo de detección de la radiación. Mientras que, los estudios "*in vitro*" se realizan mediante el procesamiento de muestras biológicas. Una ventaja de los radiofármacos es que pueden obtenerse estudios «dinámicos» a diferencia del ultrasonido o la tomografía convencional (Bicher et al., 2008).

Características de los radiofármacos

Debido a que los radiofármacos siempre se van a emplear en el interior del cuerpo humano, su utilización sólo se justifica si se obtiene un beneficio mucho mayor comparado con el riesgo que conlleva el uso del mismo. Para que esto se efectúe, el radiofármaco debe tener inercia metabólica; vida media efectiva corta; emisión radiactiva controlada; dosimetría. Además, debe tener afinidad por el órgano o sistema que se desea estudiar (su captación debe ser máxima en la zona a estudiar y mínima o nula en las estructuras que lo rodean); de fácil disponibilidad; y económicos (Figura 1). Además, debe contar con adecuada reactividad química, fácil preparación, sencillo control de calidad, etc.

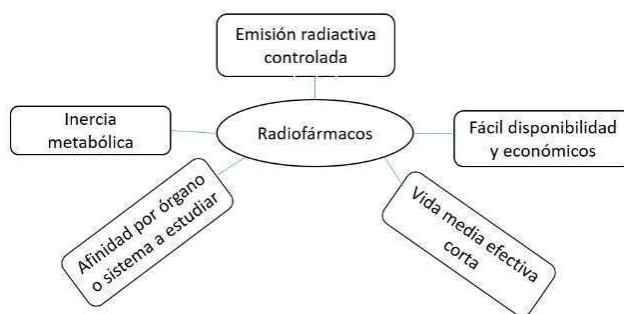


Figura 1: Características de los radiofármacos

Con respecto a la vida media efectiva, los radiofármacos deben tener un periodo de semidesintegración corto, pero suficiente para realizar el estudio completo para evitar la irradiación elevada al paciente. Lo anterior se puede conseguir mediante el uso de generadores. Un generador es un sistema que permite obtener un radionúclido de vida media corto (radionúclido hijo) a partir de la desintegración de otro radionúclido de vida media más larga (radionúclido padre) (Díaz y de Haro, 2004). Además, en relación a la emisión radiactiva controlada, debido a que los radiofármacos están compuestos por un elemento que emite radiación, es muy importante que esa radiación sea adecuada. Hay tres tipos de emisiones radiactivas: emisión de partículas α , de partículas β^- y β^+ o positrones y radiación γ .

- Partículas α : no se utilizan habitualmente porque son muy ionizantes, es decir, agresivos y penetran muy poco, aunque, se están empezando a utilizar para terapia.
- Partículas β^- : se emplean en radiofármacos de uso terapéutico ya que contribuyen a aumentar la dosis absorbida por la lesión tratada facilitando así la destrucción selectiva de órganos o tejidos.
- Radiación β^+ y γ : se utilizan en exploraciones diagnósticas en la tomografía por emisión de positrones (PET) y en los estudios gammagráficos respectivamente, ya que es una radiación electromagnética sin masa, muy penetrante y poco agresiva. [5]

9.2 Producción de radiofármacos

La producción de radiofármacos involucra varias etapas; la primera etapa es la obtención del radioisótopo y la incorporación del mismo en el radiofármaco, seguido de su purificación, controles químicos, físicos y biológicos y reformulación. La segunda etapa es la marcación y la última etapa la purificación. En ocasiones es sencillo, mientras que, en otras requiere procesos químicos, fisicoquímicos o biosintéticos para incorporar el radioisótopo a la molécula de interés; que puede ser por adsorción o absorción: para coloides o precipitados, ej. Macroagregados de albúmina y por síntesis química: inorgánica: solución isotónica de ClNa (^{24}Na) y orgánica: ejemplo, organomercuriales para estudios de riñón y tumores cerebrales. Además, por biosíntesis, el objetivo es entregar al sistema biológico un precursor radiactivo que se incorpora a un ciclo bioquímico, se incorpora a molécula orgánica de interés, ejemplos. Vitamina, aminoácido, azúcares, antibióticos.

Los radionúclidos se obtienen generalmente de un reactor nuclear (generalmente emisores β^- para terapia con radionúclidos), un ciclotrón (generalmente emisores β^+ o nucleidos que se desintegran por captura de electrones) o un generador de radionúclidos (ej., $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$; $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$; $^{89}\text{Sr}/^{89}\text{Rb}$). La incorporación del radionúclido en el radiofármaco deseado se puede lograr mediante la "preparación del kit" en la que el eluato del generador se agrega a un vial (kit de etiquetado) que contiene todos los ingredientes necesarios para

unir químicamente el radionúclido a la molécula vector. Además de la molécula de vector como tal, el kit de marcaje también puede contener agentes reductores (p. ej., SnCl_2 en el caso de los kits de marcaje con $^{99\text{m}}\text{Tc}$), tampones y antioxidantes. En el caso de diagnóstico, se han empleado radionúcleos SPECT y radionúcleos PET.

La SPECT se basa en la detección de fotones únicos emitidos por la desintegración de un radionúclido mediante detectores giratorios, lo que proporciona una imagen 3D que representa la distribución del radionúclido en el cuerpo (Hutton, 2014). En general, se requieren niveles de energía entre 100 keV y 200 keV para obtener imágenes adecuadas. Los isótopos utilizados para SPECT suelen ser radiometales, que requieren química de complejación. Una excepción es el yodo-123, que se puede incorporar a moléculas pequeñas mediante técnicas de radioyodación. El radioisótopo predominante utilizado en las imágenes SPECT es la forma metaestable de tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$, $T_{1/2} = 6$ horas). Este isótopo se puede generar fácilmente a través de un generador de molibdeno-tecnecio $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ en forma de ión pertecnetato ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$). El $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se puede incorporar en varias moléculas de vector a través de la química de complejación utilizando un método de radiomarcaje basado en un kit. Los complejos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se usan rutinariamente en la clínica para inyección IV para la evaluación de enfermedades cardiovasculares, excreción renal, identificación de lesiones tumorales y trastornos del SNC. Su preparación suele ser de manera extemporánea a partir de equipos reactivos fríos. Dichos kits fríos contienen todos los reactivos necesarios para la obtención del radiofármaco final al combinarlo con el radionúclido precursor procedente de un generador, con agentes o moléculas (ligandos o quelantes) que sirven como transportadores del radionúclido a las estructuras biológicas objeto de estudio. Dado que el radiofármaco basado en el kit está diseñado para inyección IV, su preparación debe evitar la contaminación microbiológica. Por lo tanto, se recomienda el uso de una campana de flujo laminar protegido y el personal debe estar capacitado en prácticas de procesamiento aséptico y validado mediante simulaciones de llenado de medios.

Por otro lado, la PET, se basa en la detección de dos fotones de 511 keV que se emiten en direcciones opuestas tras la aniquilación de un positronio, que resulta de la combinación de un electrón y un positrón, siendo este último emitido por un núcleo deficiente de neutrones (García, 2012). El isótopo, se pueden obtener por medio de sistemas de detección llamados gammacámaras. La gammacámara es un dispositivo de captura de imágenes, la imagen realizada se llama gammagrafía, las cuales se procesan en sistemas de cómputo y se imprimen en placas radiográficas o fotográficas. Este proceso aporta información morfológica y funcional del órgano o tejido en concreto correlacionándola con experiencias clínicas (Bicher et al., 2008). Los radionúclidos típicos, de PET, se pueden dividir en radionúclidos de PET puros (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{68}Ga y ^{82}Rb) con factores de ramificación altos para la desintegración β^+ y radionúclidos no puros (^{64}Cu , ^{76}Br , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{124}I y ^{152}Tb) donde la desintegración β^+ generalmente no es la ruta principal de desintegración o donde los nucleidos no se desintegran directamente a un estado fundamental. La mayoría de los radionúclidos PET se producen utilizando un ciclotrón, excepto ^{82}Rb y ^{68}Ga que están disponibles en un generador y ^{152}Tb que se pueden producir mediante espalación inducida por protones de alta energía de objetivos de lámina de tantalio. Posteriormente, se requiere un paso de purificación adicional para separar ^{152}Tb de otros isótopos formados (^{149}Tb y ^{155}Tb). Es necesario señalar que, su fabricación debe realizarse en una zona limpia con la finalidad de reducir al mínimo los riesgos de contaminación ya sea microbiana, de partículas y de pirógenos y, además, debe contar con un laboratorio de control de la calidad.

La PET, es actualmente considerada la única técnica que permite obtener imágenes con la capacidad de aportar información cuantitativa, sobre procesos bioquímicos y fisiológicos. En México, la utilización de los equipos PET se inició en 2002 y actualmente se cuenta con varios de ellos a nivel nacional. Los radioisótopos más empleados son el ^{18}F (vida media de 110 min), el ^{11}C (20 min), el ^{13}N (10 min) y el ^{15}O (2 min). La producción de los radionúclidos se lleva a cabo dentro de un acelerador de partículas llamado ciclotrón, con la ventaja de que, tanto su producción como el marcaje se efectúan *in situ* y, pueden ser administrados a los pacientes inmediatamente después de ser sintetizados en el laboratorio. Debido a que

los radionúclidos producidos en los ciclotrones, no tienen la forma química y farmacéutica adecuada para ser utilizados como trazadores biológicos, los mismos deben ser incorporados a moléculas más complejas, lo cual se lleva a cabo en un laboratorio de radiofarmacia (Obaya, 2015).

El diagnóstico de determinadas patologías mediante la utilización de radiofármacos puede llevarse a cabo por:

- *La delimitación de áreas en un tejido u órgano donde la captación del radiofármaco está aumentada con respecto a un área de distribución homogénea.*
- *La delimitación de áreas de un tejido u órgano donde la captación del radiofármaco está disminuida con respecto a un área de captación normal.*
- *Mediante parámetros funcionales, determinando la llegada y la desaparición del radiofármaco del área de estudio.*

Es necesario señalar que, para los radiofármacos de diagnóstico, el tiempo de producción debe ser lo más corto posible para evitar la pérdida de actividad debido a la descomposición durante el proceso de producción. En el caso del uso de radiofármacos para terapia, se realiza mediante emisores de electrones alfa, beta y Auger (fenómeno físico en el cual la desaparición de un electrón interno de un átomo causa la emisión de un segundo electrón que es llamado electrón Auger). Su objetivo es administrar dosis terapéuticas de radiación ionizante en sitios específicos de la enfermedad para curar, controlar la enfermedad o paliar el dolor. El efecto biológico de la terapia con radionúclidos obtenido es por tres mecanismos:

- 1) Interacción de las radiaciones ionizantes con el agua en la que se forman radicales libres químicamente activos (radical hidroxilo), que pueden reaccionar con biomoléculas (fosfolípidos, proteínas, ARN, ADN, etc.), dañando irreversiblemente las células.*
- 2) Interacción directa de la radiación ionizante con el ADN en la que puede ocurrir rotura de una sola hebra o de doble hebra. Por lo tanto, los radionúclidos terapéuticos deben emitir radiación de partículas con longitudes de trayectoria relativamente cortas, depositando así la energía de radiación a una distancia corta para no afectar los tejidos circundantes que no son el objetivo. Las roturas de cadena sencilla pueden repararse, mientras que las roturas de ADN de doble cadena son mucho más difíciles de reparar. Cuando se reparan roturas de cadenas de ADN, también pueden ocurrir errores de reparación, causando mutaciones.*
- 3) Efecto abscopal, que consiste en que, durante el tratamiento de un tumor, el sistema inmunitario puede activarse contra ciertos antígenos del tumor para que otras células tumorales (posiblemente a una distancia del tumor tratado) puedan ser atacadas por el sistema inmunitario (Kwee et al., 2017).*

9.3 Purificación

En la síntesis del radiofármaco se pueden obtener subproductos, que no tienen utilidad clínica; es decir, constituyen una impureza que aporta una carga de radiación innecesaria para los pacientes o un fondo de alta radiactividad indeseable, que reduce el contraste de la imagen o la eficacia terapéutica; por lo que, es necesario realizar una purificación.

Una impureza radionucleídica es la presencia en la preparación, de radionucleídos en una forma química incorrecta, es decir, distintos al deseado; los que pueden provenir del blanco de irradiación o de productos de fisión. Este tipo de impurezas suele ser bien eliminada mediante separaciones químicas. Por lo general,

se requiere purificación para eliminar el gran exceso de disolventes y reactivos orgánicos precursores (p. ej., kryptofix 222) del producto de reacción radiomarcado.

Un proceso de purificación exitoso requiere un conocimiento profundo sobre los radiofármacos de interés que van desde las características estructurales hasta la susceptibilidad a diferentes condiciones. La mayoría de los métodos de purificación de radiofármacos se basan en la extracción en fase sólida (SPE), la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), la cromatografía de exclusión por tamaño (SEC), la cromatografía de intercambio iónico (IEC) y la extracción líquido-líquido (LLE) (Vermeulen, 2019; Molavipordanjani, et al., 2018). La purificación con cartuchos desechables es simple y rápida y también se ha combinado con el radiomarcado en fase sólida (Boudjemeline et al., 2017). Mientras que, la purificación por HPLC generalmente ofrece una mejor resolución que los cartuchos, pero tiene un mayor nivel de complejidad. Se debe tener cuidado para evitar la disminución de la resolución cromatográfica entre el radiofármaco y las impurezas causadas por la combinación de grandes volúmenes de inyección y una fuerza de elución potencialmente alta de la solución de la mezcla de reacción. En caso de que se utilicen disolventes de clase I o clase II, como el acetonitrilo, para la HPLC preparativa, será necesaria una reformulación del pico aislado mediante cromatografía de extracción en fase sólida y desorción con etanol. El último paso en la producción consiste en la filtración estéril de la solución radiofarmacéutica utilizando un filtro de membrana desechable que es químicamente compatible con la solución de formulación y no muestra una "adherencia" excesiva de las pequeñas cantidades de masa del compuesto radiactivo. Como ejemplo Obaya en el 2016, realizó la producción de radiofármacos para PET y su posterior purificación empleando cromatografía en columna, utilizando resinas de intercambio iónico como la AG11 A8 y AG50W-X8. Aunado al uso de un cartucho llamado C-18 (Sep®-Pak) con el cual se eliminan azúcares polimerizados y se utilizó un cartucho de alúmina-N (Waters®) para remover el ion [^{18}F]-fluoruro que no reaccionó. Finalmente, el [^{18}F]-FDG se esteriliza por microfiltración utilizando un filtro de membrana de 0.22 μm .

9.4 Rotulado

Las etiquetas de los radiofármacos deben cumplir con lo establecido en la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud y la NOM-137-SSAI vigente. El envase de la preparación radiofarmacéutica deberá contener, además de lo establecido para rotulado de medicamentos, información sobre el volumen, actividad total y/o concentración de actividad con indicación de día y hora, día y hora límite de empleo de la preparación, nombre y concentración de excipientes (agente bacteriostático), vía de administración, en caso necesario, se debe especificar cualquier condición especial de almacenamiento y las indicaciones correspondientes a material radiactivo, de acuerdo a las normas pertinentes fijadas por la Autoridad Nuclear competente.

Debido a la exposición de radiación en el tratamiento se acepta que la mayor parte del etiquetado del contenedor directo, se realice antes de la fabricación. Los viales cerrados vacíos estériles pueden ser etiquetados con información parcial antes de llenar siempre que este procedimiento no comprometa la esterilidad o impida el control visual del vial lleno.

9.5 Almacenamiento

Los materiales y productos se deben almacenar en envases herméticos, bajo condiciones que garanticen su identidad, integridad y estabilidad, controlándose regularmente el orden y limpieza de los lugares destinados a tal fin. Fundamentalmente se tendrán en consideración los requisitos de temperatura, luz, humedad y de protección radiológica (blindaje, según normatividad).

9.6 Vida útil o tiempo de caducidad

La pérdida de eficacia de un radiofármaco con el tiempo se debe a la radiólisis (tanto a la autorradiólisis como a la radiólisis indirecta) y a la descomposición química, fenómenos que dependen del radionucleído en cuestión (a través de su período de semidesintegración y de la energía de sus radiaciones características) y de la naturaleza de las uniones químicas en el radiofármaco, así como del solvente y de los aditivos. En general la vida útil de un radiofármaco va de uno a tres períodos de semidesintegración alcanzando hasta seis meses para algunos radiofármacos. Para el caso de radiofármacos marcados con ^{99m}Tc la vida útil se considera de seis horas, aunque en casos específicos puede ser de 0,5 a 18 horas (Chain, Y., Illanes, L. (2015). El período de vida útil de los juegos de reactivos (kits) se determinará de acuerdo a las normas generales establecidas para medicamentos. Por otra parte, la fijación de estos límites depende también de la descomposición por autorradiólisis (FEUM, 2014). Se entiende por radiólisis el efecto de ruptura de los enlaces químicos por la acción de la radiactividad.

9.7 Formas de administración de radiofármacos.

Las formas farmacéuticas que presentan los radiofármacos pueden ser líquidas, sólidas, gases y aerosoles (Tabla 1). La forma física más utilizada para los radiofármacos es la líquida y la vía de administración más empleada es la intravenosa (Azpeitia Puog y Soler., 2016). Aunque, un pequeño número de radiofármacos se administra por otras vías, como la inhalatoria para el estudio de la ventilación pulmonar, oral para la motilidad gástrica, inyección en el reservorio de la derivación para evaluación de la permeabilidad intracraneal, intraarterial para radioembolización transarterial; inyección peritumoral, etc. Los radiofármacos administrados por estas vías alternativas suelen tener un mecanismo de retención física en el tejido diana (Venkatanarasimha et al., 2017. Gok et al., 2013; Wong et al., 2014; Uren RF, et al., 2015). Estos radiofármacos, por lo tanto, no logran su acción principal prevista por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos y caen bajo la nueva definición de dispositivo médico de la Unión Europea (UE) (Vermeulen et al., 2019).

Tabla 1: Formas de administración de radiofármacos

	Vía de administración	Forma farmacéutica
Líquida	IV, subcutánea, intraarticular, endocavitaria e intratecal.	Soluciones y suspensiones
Sólida	Oral	Cápsulas de gelatina
Gas y aerosoles	Inhalatoria	Suspensiones de partículas sólidas o líquidas muy finas en un gas.

9.8 Mecanismo de acción de los radiofármacos

Los radiofármacos no suelen presentar acción farmacodinámica; su mecanismo de acción es en realidad un mecanismo de afinidad selectiva por el órgano diana. Se localizan en una determinada región del organismo por uno de los siguientes mecanismos: Fagocitosis, bloqueo capilar, Secuestro celular, transporte activo, difusión simple, intercambio iónico, analogía estructural o mediante un proceso activo (Tabla 2).

9.9 Distribución y eliminación

Después de la absorción o tras la inyección IV, la distribución y eliminación de los radiofármacos es de forma similar a la de cualquier otro fármaco en el organismo. Dependiendo de factores fisiológicos (flujo sanguíneo, situación fisiopatológica, etc.) y de las propiedades fisicoquímicas del radiofármaco (liposolubilidad, unión a proteínas plasmáticas, etc.) pueden eliminarse inalterados o después de sufrir un

proceso de biotransformación metabólica. Con respecto a la unión a proteínas plasmáticas, los radiofármacos se unen principalmente a la albúmina, aunque alguno se puede unir a otras proteínas, como es el caso de los iones metálicos de In y Ga, que se unen fuertemente a la transferrina del plasma. La concentración del radiofármaco en el tejido circundante, estará en equilibrio con la concentración plasmática que disminuirá debido a la eliminación del radiofármaco del plasma por órganos excretores como el hígado y los riñones (Vermeulen et al., 2019).

9.10 Aplicaciones

Existen alrededor de 117 radiofármacos para diagnóstico aprobados para su uso en humanos (FDA, EE. UU.). El radioisótopo más común es el Tecnecio-99m (^{99m}Tc) a partir del cual pueden prepararse alrededor de 53 diferentes radiofármacos aprobados, lo que constituye 65% de todos los estudios de medicina nuclear que se practican a nivel mundial y aproximadamente 80% de estos realizados en México.

Los radiofármacos para diagnóstico pueden clasificarse como agentes óseos, hepáticos, hepatobiliares, cerebrales, cardíacos, renales, pulmonares, tiroideos, para el diagnóstico de neoplasias y para la detección de procesos infecciosos ocultos. En términos generales, la utilidad de los radiofármacos para el diagnóstico puede agruparse en alguna de las siguientes formas:

- *Delineación de la estructura.*
- *Detección o valoración de una enfermedad.*
- *Evaluación funcional o metabólica.*
- *Evaluación pronóstica o monitorización del tratamiento.*

9.10.1 Radiofármacos emisores de positrones. “Radiotrazadores PET-TC”

En la última década, la tomografía por emisión de positrones (PET) ha dado lugar a muchos avances en la caracterización de enfermedades, el desarrollo de fármacos y la monitorización de la eficacia del tratamiento para varias enfermedades. Los PET pueden actuar como sustratos de diferentes vías metabólicas, como si fueran ligando que actúan de manera selectiva en una vía de neurotransmisión o con la finalidad de medición del fluido sanguíneo regional, los cuales permiten estudiar, visualizar y cuantificar, diversos procesos bioquímicos y fisiológicos. Ejemplo; el transporte de aminoácidos, la tasa de síntesis proteica, la actividad enzimática, el metabolismo de la glucosa, la proliferación celular, la afinidad de un compuesto por un receptor determinado, el flujo sanguíneo, la densidad de receptores de una zona concreta, la expresión génica y su regulación, entre otras. La utilidad de los átomos presentes en estos radiofármacos como el Carbono “C”, Nitrógeno “N”, y Oxígeno “O”, es debido a que estas moléculas se encuentran presentes en todas las celdas del cuerpo y son necesarias para las diferentes reacciones metabólicas. Los radionúclidos emisores de positrones en el estudio de trazadores por PET son: El ^{18}F es el radionúclido con mayor aplicación clínica en la rutina del diagnóstico por PET, debido a su alta tasa de decaimiento de positrones (97 %), vida media corta (109,8 min), baja energía de positrones (635 keV) y amplia disponibilidad (Laferriere-Holloway et al., 2022).

Tabla 2. Mecanismos de afinidad selectiva de los radiofármacos en el órgano diana

	Mecanismo de afinidad	Ejemplos
Fagocitosis del radiofármaco	Las células del sistema reticuloendotelial, pueden fagocitar partículas con diámetro entre 20-500 nm. El tamaño de las partículas determina el órgano de localización. Partículas más grandes son captadas por el bazo, las de tamaño medio por el hígado y las más pequeñas por la médula ósea.	Fue la base para preparar coloides como el $^{99m}\text{Tc}_2\text{S}_7$ para gammagrafía de perfusión hepática.
Bloqueo capilar	Consiste en microembolización del lecho capilar, mediante la administración de partículas en suspensión.	gammagrafía de perfusión pulmonar con ^{99m}Tc -macroagregados de albúmina.
Transporte activo	El radiofármaco es captado en contra de un gradiente de concentración, empleando energía y transportadores.	El ^{131}I como $^{131}\text{I}\text{Na}$ es captado por la glándula tiroides.
Secuestro celular	Debido a que, el bazo es el órgano encargado de retirar los eritrocitos alterados o dañados de la circulación, se puede obtener una imagen del mismo, mediante la inyección de eritrocitos marcados y sensibilizados (con agente químico o calor).	$\text{GR}^*\text{-Tc}$ para estudios de Bazo, con hematíes desnaturalizados.
Localización compartimental	La distribución espacial inicial del radiofármaco se restringe a un compartimiento definido, como puede ser el sistema circulatorio, líquido cefalorraquídeo y otros.	DTPA-In (pentaacetato de dietilentriamina) en Líquido cefalorraquídeo.
Adsorción química	El radiofármaco se fija a la superficie de una estructura sólida.	In-111-plaquetas sobre la superficie de un trombo activo.
Reacción antígeno-anticuerpo	empleo de anticuerpos marcados con un radionúclido para que se fijen sobre los antígenos específicos.	In-111-On-coscint para localizar carcinoma colorectal.
Unión a receptores	el radiofármaco presenta alta afinidad por los sitios de unión de un determinado receptor.	elIn-111-octeotrido permite localizar tumores neuroendocrinos.
Difusión simple	Radiofármacos que son moléculas lipofílicas y de menor tamaño atraviesan las membranas a favor de un gradiente de concentración, sin empleo de energía ni transportador.	radiofármacos utilizados para estudiar perfusión cerebral ^{99m}Tc -etilcisteinato dimérico (ECD).

9.10.2 Radiofármacos tecneciados

Aunque los radiofármacos de tecnecio-99m en combinación con SPECT siguen representando la fracción más grande de radiofármacos de diagnóstico para uso clínico de rutina, a la investigación de nuevos radiofármacos de PET se le ha dado más importancia que a la investigación de nuevos radiofármacos de tecnecio-99m (Vermeulen et al., 2019). Las características físicas de la radiación que emite el ^{99m}Tc y su reactividad química lo hacen muy adecuado para indicaciones clínicas.

Es necesario señalar que, varios radiofármacos deben ser preparados previamente a su administración al paciente (preparación extemporánea), la cual debe ser realizada exclusivamente por un químico especialista en Radioquímica o Radiofarmacia.

9.11 Control de calidad

Aunque, los radiofármacos no tienen acción farmacológica, su administración en humanos hace indispensable que se cumplan los requisitos exigidos a los productos farmacéuticos convencionales, como son las pruebas fisicoquímicas clásicas (apariencia física, color, ausencia de partículas extrañas, pH, (Obaya Valdivia, et al., 2016), esterilidad y ausencia de pirógenos, además de los específicos por tratarse de sustancias radiactivas, como la pureza radionúclida y radioquímica aspectos de protección contra las radiaciones, así como una dosimetría de radiación. Luego de su preparación y previo a su utilización en pacientes, es necesario verificar la calidad del mismo, para lo cual deben ser sometidos a una serie de controles de calidad que asegure su pureza, seguridad y eficacia. El mismo debe establecerse rápidamente para evitar la pérdida de actividad del radiofármaco debido a la descomposición.

La valoración de la eficiencia y estabilidad, constituyen un punto crítico en la calidad. La eficiencia del marcaje se realiza mediante una cromatografía en papel o en capa fina, donde tanto la fase móvil como la estacionaria se especifican en la ficha técnica de cada radiofármaco. Por su parte, la estabilidad del marcaje asegura la integridad del radiofármaco durante el tiempo del examen. En algunos casos, el radiofármaco se descompone por radiólisis (ruptura de enlaces químicos debido a la radiación emitida por el radionúclido).

Debido a que su forma de preparación es extemporánea, para realizar los controles de calidad de los radiofármacos, nos basamos en la forma de preparación. La preparación extemporánea de radiofármacos se puede realizar de tres maneras; como son: a partir de generadores y equipos reactivos; dosis individuales de radiofármacos listos para su uso; a partir de muestras autólogas (marcaje de elementos de la sangre como eritrocitos, leucocitos y plaquetas) (Figura 2).

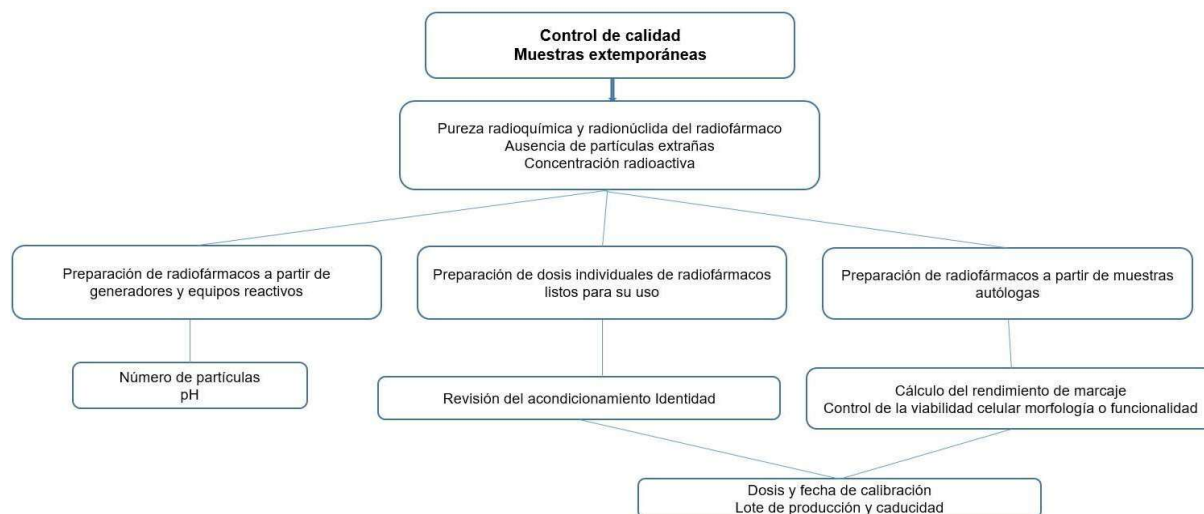


Figura 2. Control de calidad para muestras extemporáneas.

Es necesario señalar que, en la preparación de radiofármacos a partir de muestras autólogas, deben seguirse normas muy estrictas de condiciones asépticas de trabajo. La preparación de radiofármacos, al igual que, cualquier fabricación de medicamentos, debe tener en cuenta las BPM (Buenas prácticas de fabricación de medicamentos), pero, además, por ser radiactivos también deben seguir las normas de protección radiológica, que se engloban en las denominadas Normas de Buena Práctica Radiofarmacéutica (BPR). Aparte de clasificarlos según el tipo de preparación, se pueden agrupar en: Biológicos, fisicoquímicos y radiactivos (Figura 3).

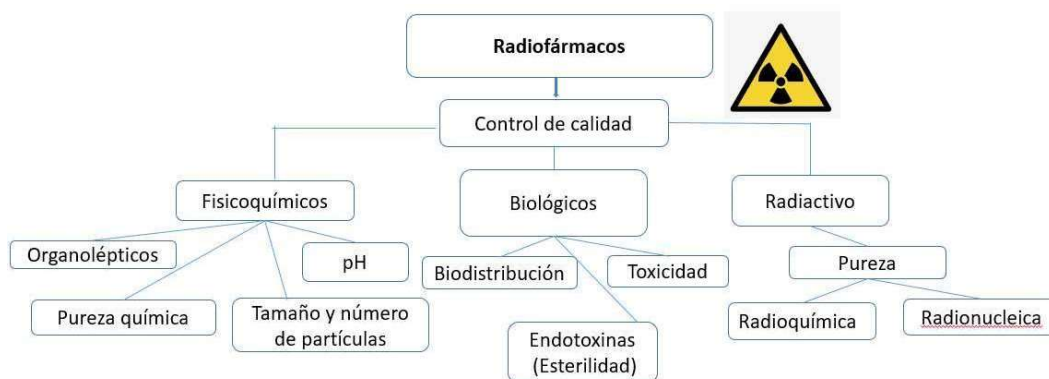


Figura 3. Control de calidad de los radiofármacos

Las pruebas de control de calidad incluyen:

Apariencia: Se debe observar una formulación clara, incolora y libre de partículas. Para realizar esta prueba se debe realizar la observación a través de un vidrio emplomado, para evitar la exposición innecesaria al material radiactivo (FEUM, 2014; Obaya, 2016).

Tamaño y número de partículas: Las suspensiones coloidales o preparaciones de agregados deben

poseer un determinado tamaño de partículas de acuerdo al órgano que se desea estudiar. El tamaño de las partículas coloidales se determina por filtración a través de membranas de diferentes diámetros de porosidad, se calcula el porcentaje de la radiactividad retenida por cada filtro. Este método no se aconseja para partículas menores de $0.05\ \mu\text{m}$. El número y tamaño de los macroagregados y microesferas se puede observar en un microscopio óptico con un ocular micrométrico y una cámara de Neubauer. Mientras que, el tamaño de los nanocoloides, se puede caracterizar a través de microscopio electrónico (FEUM, 2014).

pH: Según la FEUM, el pH ideal de un radiofármaco para administración endovenosa debe ser alrededor de 7.4 (pH de la sangre), aunque puede variar de 2 a 9, debido a la alta capacidad reguladora de la sangre y al pequeño volumen inyectado. Se mide con un electrodo de vidrio y potenciómetro. En el caso de radiofármacos preparados a nivel radiofarmacia hospitalaria, el método de elección es la evaluación colorimétrica con papel pH.

Pureza química: Según la FEUM "Es la fracción porcentual de la masa de sustancia bajo la forma química indicada y la masa total de materia contenida en la fuente, exceptuando los excipientes y disolventes eventuales". Dichas impurezas pueden ser introducidas de manera inadvertida en el radiofármaco, antes, durante y después de la marcación. Ejemplos: productos de descomposición no radiactivos, impurezas de reactivos, rotura de la estructura química del producto entre otros. En este sentido, son muy importantes, las que puedan alterar el comportamiento fisicoquímico y/o biológico del radiofármaco o producir efectos tóxicos en el paciente. Su determinación se puede realizar por colorimetría, ensayos a la gota o análisis por activación.

Identidad radionúclida: Se basa en la determinación de la vida media del radionúclido, mediante algún sistema de detección como la cámara de ionización, el activímetro, entre otros (Obaya, 2016).

Pureza radioquímica: Es la fracción de radionúclido presente en la forma química deseada en un radiofármaco. Dichas impurezas, cuando son previsible, se indican con sus límites, en las monografías correspondientes. Esta prueba se realiza con una cromatografía en capa fina utilizando una placa de sílica gel. Una vez que se ha realizado la placa cromatográfica se realiza un escaneo de dicha placa, la cual se puede realizar con un detector colimado de radiación (BIOSCAN). Además, la TLC, permite una cuantificación rápida y precisa de la pureza radioquímica ya sea cortando y contando las tiras de (i)TLC o determinando la distribución de la actividad utilizando sistemas de exploración o autorradiografía o mediante la cuantificación de la luminiscencia de Cerenkov (Sherma et al., 2015). Además de su bajo costo y simplicidad, la radio-(i)TLC tiene la ventaja de que todos los compuestos radiomarcados (excepto los volátiles) serán detectados, también aquellos que permanecen en el punto de aplicación. Mientras que, la cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) proporciona una resolución más alta en comparación con (i) TLC y permite utilizar combinaciones de diferentes tipos de detectores en serie (por ejemplo, UV-VIS, fluorescencia, electroquímicos, dispersión de luz evaporativa, radiactividad, MS, etc) para que la pureza química y radioquímica se puede determinar simultáneamente.

Pureza radionúclida: Es la relación existente entre la actividad de un radionúclido determinado y la actividad total del radiofármaco. Para la realización de esta prueba se utiliza un espectrómetro gamma, dentro del cual se coloca una pequeña muestra, para obtener el espectro gamma. Cuando estas impurezas son previsible, se indican con sus límites, en las monografías correspondientes.

Biodistribución: Es imprescindible efectuar un estudio de biodistribución detallado en el desarrollo de toda preparación radiofarmacéutica que se emplea con fines médicos tanto para estudios diagnósticos como para fines terapéuticos. El radiofármaco debe localizarse preferentemente en el órgano o sistema cuya forma, función o metabolismo se desea evaluar. En los estudios de biodistribución se utilizan

animales de laboratorio como ratones, ratas, conejos, perros. La inyección de un radiofármaco en los animales de experimentación puede realizarse por vía intravenosa (vena dorsal de la cola, del pene en caso de machos adultos o la vena femoral), intraperitoneal o interdigital. La dosis y volumen del producto que se desea inyectar depende del radiofármaco, de la vía de administración y de la finalidad del estudio. Después de la inyección del producto radiactivo en el animal y transcurrido el tiempo predeterminado, se coloca bajo una gammacámara y se efectúa el estudio de forma similar que con humanos (técnica no invasiva) o se les sacrifica (técnica invasiva, usada generalmente con ratas o ratones) para posteriormente extraer los órganos de interés, cuidando de remover todos los tejidos adyacentes. También puede procederse al estudio de localización por técnicas de auto radiografía (a nivel de cuerpo entero, órganos o estructuras).

Endotoxinas bacterianas o pirogénicas: Los pirógenos son proteínas y polisacáridos de 0.05 a 1 μ m de tamaño, producto del metabolismo de los microorganismos y que en su gran mayoría son endotoxinas. Existen compuestos químicos que pueden actuar como sustancias hipertermizantes, generalmente solubles y termoestables. La fuente más común de pirógenos es el agua, los productos químicos y el material de vidrio, por lo que se recomienda una metodología de trabajo correcta, así como el uso de reactivos de alta pureza, de soluciones estériles recientemente preparadas, y material despirogenizado. Para la determinación de endotoxinas bacterianas Gram negativas se realiza el ensayo cualitativo de *Limulus Amebocyte Lysate*. Se realiza incubando un inóculo de la muestra en la solución del *Limulus Amebocyte Lysate*, a 37 °C durante aproximadamente 60 min; la formación de un gel indica la presencia de endotoxinas. Dentro de los síntomas de la presencia de endotoxinas bacterianas se encuentran escalofrío, fiebre, malestar, dolor en las articulaciones, rubor, leucopenia, dolor de cabeza, dilatación de las pupilas y transpiración. Las reacciones pirogénicas se manifiestan en el paciente entre los 30 min y las 2 h después de su administración. Los métodos usuales para la determinación de pirógenos son el método *in vivo* usando conejos y el método *in vitro* usando lisado de amebocitos de *Limulus polyphemus* (LAL), oficialmente conocido como prueba de endotoxinas bacterianas (MGA 0316 de la FEUM). Los resultados se expresan en unidades de endotoxina (UE). El límite aceptado para administración parenteral es de 5 DE/kg, mientras que, para administración intratecal es de 0.2 DE/kg.

Para asegurar la esterilidad de un radiofármaco es necesario aplicar las Buenas Prácticas Radio farmacéuticas, que incluyen la utilización de técnicas asépticas para la producción, control de calidad y fraccionamiento de dosis, así como recomendaciones para trabajar en campanas de flujo laminar, limpieza y saneamiento de áreas, especialmente cuando se trate de marcación de células autólogas.

Toxicidad: En el desarrollo de una nueva preparación radiofarmacéutica es necesario considerar el balance riesgo-beneficio que resulta de su empleo en seres humanos. Uno de los riesgos está relacionado con la toxicidad.

Estabilidad: En radiofarmacia industrializada se debe realizar un programa anual de estabilidad de acuerdo a la NOM-073-SSA1-vigente, aplicando lo referente a la forma farmacéutica correspondiente. Las pruebas de estabilidad deben de llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor cierre y a las condiciones de almacenamiento establecidas en el marbete del producto terminado. Cuando un requerimiento no pueda ser aplicado, debe justificarse técnica y adecuadamente.

9.12 Reacciones adversas de los radiofármacos

La mayoría de los radiofármacos se utilizan en muy pequeñas cantidades y además no tienen un efecto farmacológico, sin embargo, pueden ocurrir reacciones adversas (RA), aunque se consideran raras. Sin embargo, cuando ocurren, causan preocupación tanto al paciente como al equipo médico. La mayoría de las reacciones adversas a radiofármacos son leves y en ocasiones no requieren tratamiento o es mínimo y su incidencia es baja. Dichas reacciones incluyen reacciones de sensibilidad con síntomas sistémicos. Las

más comunes son: disnea, náusea, broncoespasmo, picor, disminución de la tensión arterial, rubor, urticaria, resfriado, tos, calambres musculares, bradicardia, y mareo. Por otra parte, los eventos adversos provocados por la radiactividad pueden llevar años en desarrollarse y ocurrir no solo en el paciente, sino también en los trabajadores expuestos (Pérez-Iruela et al., 2021).

9.13 Trazabilidad de radiofármacos

La trazabilidad es una herramienta eficaz que garantiza la calidad y seguridad de los medicamentos a los que se expone el paciente, en el cuidado de su salud, de manera tal que asegura la integridad del sistema, controla el comercio de los medicamentos en tiempo real, verificando el origen de los mismos y registrando el historial de localizaciones y traslados en toda la cadena de distribución y dispensación. Por lo que, es posible detectar todas las alteraciones que pueden presentarse en el tránsito del medicamento desde su origen hasta la dispensación (Gómez, J.L. (2018).

Por lo que es muy importante que se tenga en funcionamiento un sistema informático de registro y transmisión de datos, accesible para todos los trabajadores que tengan relación con el uso de los radiofármacos, que permita un adecuado control y seguimiento del proceso de suministro de radiofármacos y preparación de monodosis, a fin de garantizar en todo momento la trazabilidad de los medicamentos (Gómez, 2016).

Para poder seguir la trazabilidad del radiofármaco una vez administrado, es necesario, que, cada vez que se empleen se debe anotar la información sobre identificación del radiofármaco y del paciente (nombre y dos apellidos), fecha y hora de administración, actividad a la hora indicada en la prescripción y una referencia de la monodosis. Además, se deben retener suficientes muestras de cada lote de producto formulado a granel durante al menos seis meses tras la caducidad del producto.

Uno de los apartados más importantes dentro de la organización de los radiofármacos en el Servicio de Medicina Nuclear, es el de los residuos radioactivos. A estos se les aplica dos restricciones, su vida media y su estado físico. Los residuos se deben almacenar en muebles blindados y según su vida media, sin mezclar los que se desintegran en pocos días con los que lo hacen en meses.

9.14 Blindaje contra las radiaciones.

La manipulación y el ensayo de radiofármacos exige técnicas especiales para obtener resultados correctos y reducir al mínimo los riesgos para el personal. Por lo tanto, todas las operaciones deben ser efectuadas y supervisadas por personas especialmente capacitadas en el manejo de sustancias radiactivas. En este sentido, deben utilizarse blindajes adecuados para proteger al personal del laboratorio contra las radiaciones ionizantes y a los instrumentos de medida contra la radiación de fondo.

El blindaje para las radiaciones alfa y beta es fácil de conseguir, debido a su limitada capacidad de penetración y su alcance varía de acuerdo con su energía cinética. Las partículas alfa son mono energéticas y no recorren más que algunos centímetros en el aire y se detienen con una hoja de papel. La absorción de las partículas beta, como consecuencia de su espectro energético continuo y de su dispersión, obedece a una función aproximadamente exponencial. La penetración de las partículas beta esta entre varios centímetros y algunos metros y se detienen fácilmente con plástico o vidrio. La radiación beta produce una radiación secundaria por absorción en la materia conocida como Bremsstrahlung, semejante a los rayos X blandos por su poder de penetración. Su intensidad es directamente proporcional al número atómico o la densidad de la sustancia absorbente, por lo cual se emplean como blindaje, materiales de numero atómico bajo o de poca densidad, tales como aluminio, vidrio o plástico transparente. De todas, la radiación gamma

es la más penetrante, su atenuación es exponencial, y se expresa como semiespesor (espesor del material atenuador que es necesario para que la intensidad de la radiación disminuya a la mitad de su valor inicial. Una placa de siete semiespesores reducirá la radiación a menos del 1 % de la intensidad. La intensidad de la radiación gamma disminuye en razón inversa al cuadrado de la distancia que existe entre la fuente y el punto de referencia (FEUM).

9.15 Marco legal

Tanto a nivel internacional y nacional existen muchas regulaciones en materia de seguridad nuclear, que se agrupan en leyes, reglamentos, directivas comunitarias y guías del Consejo de Seguridad Nuclear. A nivel mundial el organismo que establece las directrices en el campo de la protección radiológica es la Comisión Internacional de Protección Radiológica, que se sustenta en una serie de recomendaciones que cada país adapta e incorpora a su normativa legal. Además, la Agencia Internacional de Energía Atómica, la Comunidad Europea de la Energía Atómica (EURATOM), también llevan a cabo recomendaciones en este terreno. En México existe un compendio de 32 Normas Oficiales Mexicanas en materia Nuclear que se encuentran vigentes. Algunas de las normas empleadas marcan requisitos desde la producción hasta el desecho, instalaciones, equipos, protección de las radiaciones tanto a pacientes como a los operarios, dispensación, entre otros. A continuación, se citan algunas de las normas que son muy importantes:

- NORMA Oficial Mexicana NOM-040-NUCL-2016, Requisitos de seguridad radiológica para la práctica de medicina nuclear.
- NOM-026-STPS-2008, Colores y señales de seguridad e higiene, e identificación de riesgos por fluidos conducidos en tuberías.
- NOM-012-NUCL-2002, Requerimientos y calibración de monitores de radiación ionizante.
- NOM-028-NUCL-2009, Manejo de desechos radiactivos en instalaciones radiactivas que utilizan fuentes abiertas.
- NOM-013-NUCL-2009- Requerimiento de Seguridad Radiológica para egresar pacientes a quienes se les ha administrado material radiactivo.

Referencias

- Azpeitia, J., Puig, J., Soler, R. (2016). Manual para Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear. Editorial Médica Panamericana.
- Bicher, B. J., Wehrl, H. F. y Judenhofer, M. S. (2008). Latest advances in molecular imaging instrumentation. *The Journal of Nuclear Medicine*, 49, 5S---23S.
- Boudjemeline, M., Hopewell, R., Rochon, P. L., Jolly, D., Hammami, I., Villeneuve, S., & Kostikov, A. (2017). Highly efficient solid phase supported radiosynthesis of [¹¹C]PiB using tC18 cartridge as a "3-in-1" production entity. *Journal of labelled compounds & radiopharmaceuticals*, 60(14), 632–638. <https://doi.org/10.1002/jlcr.3569>
- Díaz García, C., de Haro del Moral, F.J. (2004). Técnicas de exploración en medicina nuclear. Masson
- Chain, Y., Illanes, L. (2015). Radiofármacos en medicina nuclear: Fundamentos y aplicación clínica. FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS. Editorial de la Universidad de la Plata.
- Ferro, F. G. (2000). Radioterapia dirigida: tratamiento con radiofármacos. *México Nuclear*, 1(3), 70--80.
- Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 11 ed. México; 2014. FEUM, undécima edición. 2014
- García, E.V. (2012). Physical attributes, limitations, and future potential for PET and SPECT. *J Nucl Cardiol* 19,19-29, 2012
- Gee, A.P., Sumstad, D., Stanson, J., et al. (2008). A multicenter comparison study between the Endosafe PTS rapid-release testing system and traditional methods for detecting endotoxin in cell-therapy products. *Cytotherapy* 10:427-435, 2008
- Gómez Perales J L. (2016). Programa de garantía de calidad de radiofarmacia. Servicio Andaluz de

- Guiberteau, M. y Mettler, F. (2012). *Essentials of Nuclear Medicine Imaging* (6th Edition.). EE.UU: Saunders.
- Hutton, B.F. (2014). The origins of SPECT and SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41:S3-16, 2014
- Kwee, S.A, Lim J Coel MN: Soft tissue response on 18F-Fluorocholine PET/ CT in metastatic castrate-resistant prostate cancer treated with 223Ra- dichloride: A possible Abscopal effect? *Clin Nucl Med* 42:868-871, 2017
- Laferriere-Holloway, T. S., Rios, A., Carlucci, G., & van Dam, R. M. (2022). Rapid Purification and Formulation of Radiopharmaceuticals via Thin-Layer Chromatography. *Molecules* (Basel, Switzerland), 27(23), 8178. <https://doi.org/10.3390/molecules27238178>
- Molavipordanjani, Sajjad, Tolmachev, Vladimir, Hosseinimehr, Seyed Jalal, Basic and practical concepts of radiopharmaceutical purification methods. *Drug Discovery Today* <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.09.018>
- Obaya Valdivia, Adolfo, López López, Jesús, Vargas-Rodríguez, Yolanda Marina, & Camacho González, Oyuki. (2016). Producción de radiofármacos para tomografía por emisión de positrones (PET) y su aplicación en el diagnóstico de diversas enfermedades. *Educación química*, 27(4), 292-299. <https://doi.org/10.1016/j.eq.2016.04.005>
- Radiofármacos - Marco Teórico - Universidad Autónoma del Estado de México. Facultad de Química. (s. f.). <https://1library.co/article/radiof%C3%A1rmacosmarco-te%C3%B3rico-universidad-aut%C3%B3noma-m%C3%A9xico-facultadqu%C3%ADmica.yr392rr8>
- Pérez-Iruela, J. A., Pastor-Fructuoso, P., De Gracia-Rodríguez, C., Soler-Vigil, M., & Gómez-Martínez, M. D. V. (2021). Adverse reactions to radiopharmaceuticals. *Reacciones adversas a radiofármacos. Farmacia hospitalaria: organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*, 45(3), 142-149. <https://doi.org/10.7399/fh.11669>
- B, S., Mendarte, L., & E, S. m. (s.f). Agentes de diagnóstico y radiofarmacia.
- Gok, B., Batra, S., Eslamy, H., Rigamonti, D., & Ziessman, H. (2013). Radionuclide shunt patency study for suspected ventriculoatrial shunt malfunction. *Clinical nuclear medicine*, 38(7), 527-533. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e31828da385>
- Venkatanarasimha, N., Gogna, A., Tong, K. T. A., Damodharan, K., Chow, P. K. H., Lo, R. H. G., & Chandramohan, S. (2017). Radioembolisation of hepatocellular carcinoma: a primer. *Clinical radiology*, 72(12), 1002-1013. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.07.021>
- Wong, Y., Cherk, M. H., Powell, A., Cicuttini, F., Bailey, M., & Kalff, V. (2014). Efficacy of yttrium-90 synovectomy across a spectrum of arthropathies in an era of improved disease modifying drugs and treatment protocols. *International journal of rheumatic diseases*, 17(1), 78-83. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12182>
- Uren, R. F., Howman-Giles, R., Chung, D., & Thompson, J. F. (2015). Imaging sentinel lymph nodes. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 21(1), 25-32.
-

CAPÍTULO 10

ANÁLISIS DE LOS MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO DE MEDICAMENTOS

PABLO-SÁNCHEZ INOCENTE¹, HERNANDEZ-CASTELLANO SARA, Y ALMENARES-LÓPEZ DAMIANYS
UNIVERSIDAD POPULAR DE LA CHONTALPA UPCH. UNIDAD HEROICA CÁRDENAS, TABASCO, DEL
PROGRAMA LICENCIATURA QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO¹.
ORCID: 0000-0002-6696-4457; ORCID: 0000-0003-0247-4624

RESUMEN

Los materiales de empaque o materiales de acondicionamiento (MA) primario, secundario y terciario, desempeñan un papel de gran importancia para el campo farmacéutico, pues además de contener y proteger, garantizan la integridad del medicamento. Para utilizarlos, se requiere la validación analítica y aplicación del control de calidad para el proceso de empaque, así como, del análisis de las propiedades mecánicas, físicas, químicas y biológicas del material seleccionado. En el presente capítulo, abordaremos los MA disponibles, y sus tipos para el envasado de las diversas formas de dosificación farmacéutica. Explicaremos las principales características, y los beneficios, así como los requisitos reglamentarios de los materiales de empaque, en la farmacopea mexicana (FEUM), regulaciones BPF, guías FDA, los Métodos generales de Análisis (MGA), así como, El Embalaje y Documento Técnico Común.

Palabras claves: Acondicionamiento, Material de embalaje, Elastómeros, Poliestireno, Validación analítica, Calidad.

INTRODUCCIÓN

Analizar los requerimientos para el desarrollo de sistemas de envasado farmacéutico es un tema complejo. Las innovaciones en la farmacéutica, conlleva a la revisión constante de los componentes de una formulación, principalmente las propiedades de las sustancias activas (PA), pues éstas determinan en gran medida los requisitos del embalaje para su conservación y almacenamiento. Por lo tanto, precisar el perfil del medicamento terminado involucra no solo la producción, sino, la selección y el análisis del sistema de envasado. Los materiales utilizados en el empaque de productos farmacéuticos deben ser seleccionados con base en sus propiedades físicas, químicas y biológicas. La selección del empaque, por tanto, requiere del conocimiento sobre materiales disponibles y el objetivo de uso, pues estos cumplen con una variedad de funciones, tales como presentación, identificación, estabilidad, almacenamiento y protección del producto terminado. Hoy día, se utilizan varios tipos de envases, siendo clasificados por su objetivo en tres categorías de MA; primario, el cual está en contacto directo con la formulación y no deberá reaccionar

químicamente con las sustancias activas del fármaco; el secundario o exterior, encargado de mostrar la identificación reglamentaria del fármaco y elevar la protección ante el daño físico y por variables ambientales; y el terciario, contenedores de mayor tamaño, utilizados para acondicionar varias unidades terminadas para tránsito posteriores. En esta dirección, para la industria farmacéutica, fabricar medicamentos de calidad, representa evaluar y garantizar la seguridad de los productos para los pacientes. Por lo tanto, los parámetros de calidad, identidad, pureza, eficacia, estabilidad, e inocuidad, se aplican de igual manera, al sistema de embalaje. Sin embargo, en adición para el análisis del sistema de embalaje deben ser consultados y aplicados requisitos reglamentarios de documentos oficiales como la FEUM, las regulaciones GMP, las guías FDA, y las Fichas de Embalaje y Documento Técnico Común (DCT).

Además, en un sistema de empaque, correlacionar las variables de tamaño, forma, capacidad y propiedades fisicoquímicas del material de acondicionamiento y de aplicación específica, implica valorar analíticamente la etapa de diseño del fármaco mediante los criterios de selección con base a la naturaleza, uso, y tipo de materiales a utilizar (vidrio, plásticos, metal, aleaciones, elastómeros, cartón, papel, fibras, gomas, o la combinación de estos). Por tanto, la selección adecuada del material de empaque, entre las formas conocidas como; Ampollas, Botellas, Frascos, Viales, Jeringas, Cartuchos, Bolsas, Tubos, Cilindros, Laminados, tubos plegables, Contenedores rígidas, Aguja, Cilindros, y Contenedores presurizados, es para cualquier FF, tan importante como la selección adecuada de la forma de dosificación y vía de administración del medicamento. Cabe aclarar, que, una vez seleccionado el sistema de embalaje adecuado, deberán determinarse las propiedades biológicas, físicas y químicas del sistema, debiéndose atender las especificaciones de compatibilidad del producto farmacéutico que contiene. Desde un enfoque operativo, el acondicionamiento total es un conjunto de operaciones integradas al proceso de desarrollo de farmacéutico. En donde, generalmente deben seleccionarse e integrarse estándares de calidad para el análisis del empaque, es decir, un sistema patrón de referencia de calidad superior y compatible al empaque objetivo de validar y respaldar al cumplimiento los principales requisitos, tales como; nula reactividad con el producto que contiene, por lo que, no deberá interferir o alterar el olor, sabor, textura, o actividad química del fármaco, así como, no absorber o liberar por sus paredes sustancias el producto; No tóxico, inerte y aprobado por la FDA, compatible al proceso de esterilización, es decir, tolerar altas temperaturas y garantizar su estabilidad en diferentes escenarios de almacenamiento; Ser específico y adecuado para mantener la integridad del material ante la fuerza mecánica por manipulación durante las etapas de llenado, cierre y transporte; El tipo de cierre, debe proveer un grado satisfactorio de protección y seguridad del fármaco durante su almacenamiento y uso posterior; por lo tanto, el diseño de los tipos de envases farmacéuticos depende principalmente de la función deseada y el tipo de material.

En el sector farmacéutico, los MA contribuyen al crecimiento del empresas, proveedores y clientes, pues los medicamentos de alta eficacia exigen nuevas tecnologías de procesamiento, envasado y también de los sistemas y equipos de llenado y de empaquetado seguro y de calidad. En México, se cuentan con la NOM-059-SSA1-2015, las Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, en la cual se muestran los requisitos necesarios para el proceso de fabricación y comercialización o investigación de fármacos en el país, resultando clave para el análisis normativo ejecutado por área de fabricación incluida la de embalaje (Tabla 1). Por ejemplo, la fabricación de productos Farmacéuticos biológicos requieren de soluciones especiales de protección de contenidos, por lo que los MA

contribuyen en gran parte al campo de la ciencia innovadora para la ingeniería de diseño y la manipulación de la materia a escala nanométrica, para el diseño y proceso de empaque. En este sentido, los avances en la investigación y desarrollo en alta tecnología de la salud y área de la nanotecnología aplicada en la exploración de la viabilidad comercial y de distribución geográfica de las diversas formulaciones, establece que el envase además de contener la información correcta del producto y la identificación (la condición de almacenamiento, el número de lote, el nombre y la dirección del fabricante, la fecha de caducidad, la vía de administración, el número de licencia del producto) es una herramienta esencial, que debe ser validado mediante múltiples ensayos estandarizados y optimizados en investigaciones internacionales y lineamientos establecidos en normas oficiales por país. Pues, sabemos que una alteración en el material conlleva a problemas de calidad para el este sector, y el prevenir y corregir estos errores durante el diseño, y producción, evitará la retirada de productos, emisión de alertas sanitarias y el rechazo de los productos farmacéuticos por la población. En este capítulo, abordaremos cada tipo de material para el envasado, sus formas, características, y ventajas de los materiales de empaque, así como, las regulaciones oficiales sobre los parámetros de estabilidad, prueba de material, almacenamiento, cierre y esterilización.

REQUISITOS DE LOS MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO PARA UN EMBALAJE IDEAL

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS MATERIALES

El acondicionamiento es definido como el material (es) que proporcionará la identificación, protección, y presentación de un producto farmacéutico terminado y comercializado hasta que este se utilice o se consuma totalmente. Por lo tanto, cabe aclarar que “embalaje” será todo aquello necesario en el proceso de acondicionamiento de un producto final, siendo este “ideal”, siempre y cuando el sistema seleccionado (material y diseño) garantice la suficiente estabilidad y protección en su ciclo de vida, y sea adecuado en escenarios de manipulación, transporte y almacenamiento, para una o varias unidades agrupadas temporalmente. El sistema de empaque es ideal es aquel aprobado por la FDA, y por autoridades reguladoras competentes. La presentación de resultados debe ser confiable en los resultados de los principales criterios analíticos evaluados, además debe permitir dictaminar la aprobación o rechazo. Hoy día, la validación del tipo y estructura del MA a través de múltiples ensayos estandarizados y aprobados por la FDA, FEUM, ENAC (Entidad Nacional de Acreditación), la norma internacional UNE EN ISO 17025 y la Normas Oficiales Mexicanas, indican que para asegurar la excelencia de los resultados de los materiales del embalaje debe comprobarse los datos sobre las principales características, como; permeabilidad a gases, de propiedades mecánicas, propiedades superficiales, propiedades físicas, propiedades térmicas y reológicas, propiedades estructurales, así como, propiedades físico-mecánicas (Tabla 2), así como, características como: estructura, capacidad, hermeticidad, (Tabla 3), que garanticen que el embalaje será una barrera adecuada, que no degradará o cambiaría el medicamento a nivel químico. Además, el embalaje debe dar una idea clara y concisa del producto, por lo tanto, su diseño debe ser aceptado por todos, incluidos los fabricantes y la población.

TABLA 1. Lineamientos Normativos en áreas de fabricación de fármacos. (Editado de NOM-059-SSA1-2015)

Clase	Proceso	Núm. Máx. de partículas totales/m ³ :	Partículas viables		Presión diferencial y flujo de aire	Cambio aire/h	Temp. y humedad.	Vestimenta
		Frec. de monitoreo	(UFC)	Frec. de monitoreo				
Clase A (ISO-Clase 5)	Llenado aséptico. Operaciones asepticas. Muestreo, pesado y surtido de insumos estériles.	CONTINU Durante el proceso de llenado	<1/placab.1 <1/m ³ b.2 <1/placab.3 <1/guanteb.4	CONTINUO/ Durante todo el tiempo que dure el proceso de llenado	≥15 Pa con respecto a cuartos adyacentes, aplicando un concepto de cascada	n.a.	18 °C a 25 °C 30 a 65% HR ^f	Overol, escafandra, goggles, etc. para área aseptica.
Clase B	Entorno de Clase A para productos estériles que no llevan esterilización terminal. Esclusas a cuartos de llenado. Cuartos vestidores para áreas Clase A	c/ 3 mese	<5/placab.1 <10/m ³ b.2 <5/placab.3 <5/guanteb.4	Diaria/Turno de producción	≥15 Pa con respecto a áreas no asepticas, aplicando un concepto de cascada	20 a 50	18 °C a 25 °C 30 a 65% HR	Igual que en ISO-Clase 5
Clase C (ISO-Clase 7)	Llenado de productos con esterilización terminal. Preparación de soluciones para filtración esterilizante, para esterilización terminal y elementos del sistema de contenedor-cierre Almacenamiento de accesorios para formas farmacéuticas estériles.	c/ 6 meses a excepción de llenado de soluciones con esterilización terminal que se realice c/3 meses ^d	<50/placab.1 <100/m ³ b.2 <25/placab.3 -	Semanalmente	>10 Pa	20 a 50	18 °C a 25 °C 30 a 65% HR	Uniforme de planta limpio; cabello, vello facial y corporal cubierto, cubrebocas y guantes
Clase D (ISO-Clase 8)	Entorno de Clase C Cuartos aisladores. Cuartos incubadores y de refrigeración (localizadas en áreas de producción). Preparación y envasado primario de formas farmacéuticas no estériles. Muestreo, pesado y surtido de insumos no estériles.	c/ 6 meses	< 100/placab.1 < 200/m ³ b.2 < 50/placab.3	Mensualmente	>5 Pa Presión negativa donde se generan polvos con respecto a los cuartos adyacentes y positiva con respecto a donde no se generan polvos	10 a 20	18 °C a 25 °C 30 a 65% HR	Uniforme de planta limpio; cabello, vello facial y corporal cubierto, cubrebocas y guantes
ISO-Clase 9	Acondicionamiento secundario.	Anual	n.a.	Anualmente	Presión positiva con respecto a áreas no clasificadas.	n.a.	18 °C a 25 °C	Uniforme de planta limpio; cabello cubierto.

Tabla 2: Principales ensayos aplicados a los MA por tipo de materia prima

MATERIAL	PROPIEDADES	ENSAYOS
Papel, cajas de cartón y cartón ondulado	Físicas,	Espesor, gramaje, blancura, humedad, estabilidad
	Superficiales	Absorción de agua, ángulo de contacto, opacidad, rugosidad
	Mecánicas	Tracción, estallido, CMT, RCT, SCT, CCT, FCT, ECT, flexión
	Permeabilidad a gases	Permeabilidad al aire, permeabilidad al oxígeno (OTR), permeabilidad al vapor de agua (WVTR), permeabilidad al dióxido de carbono (CO ₂ TR).
Plásticos	Físico-mecánicas:	Tracción, dureza, coeficiente de fricción, rasgado, espesor, gramaje, punción, estabilidad, fotosensibilidad
	Térmicas y reológicas:	Análisis termogravimétrico (TGA), análisis dinámico mecánico (DMA), calorimetría diferencial de barrido (DSC), índice de fluidez (MFI), análisis reológico, SEM.
	Permeabilidad a gases	Permeabilidad al oxígeno (OTR), permeabilidad al vapor de agua (WVTR), permeabilidad al dióxido de carbono (CO ₂ TR).
	Estructurales:	Análisis espectroscopia (IR y FTIR), microscopia óptica
Metales y hojalatas	Físico	Dimensional, Espesor, altura, Porosidad, resistencia, Volumen de entrega y volumen muerto, estabilidad,
	Mecánica	Fuerza de deslizamiento, Compresión, Resistencia a la rotura, Pruebas de fugas, Fuerza de torsión, Fuerza de sellado residual, microflujos,
	Permeabilidad	Sistema de cierre, Permeabilidad al oxígeno (OTR), permeabilidad al vapor de agua (WVTR), permeabilidad al dióxido de carbono (CO ₂ TR).
	Estructural	Análisis espectroscopia (IR y FTIR), microscopia óptica.
Vidrio	Físicos	Rotulación, limpieza y presencia de partículas, Dimensiones, Espesor, Radio, capacidad, Resistencia del aro de rotura, Resistencia mecánica, Resistencia a la centrifugación, Transmisión a la luz, Grado de recocido, Presión interna, Tolerancia a la verticalidad, Concentricidad de cuello, Terminado caído, Absorción del colorante en envase pirograbado.
	Físico-químico	Tolerancia o resistencia hidrolítica, vidrio pulverizado, límites de superficie, volumen de llenado, de residuos por arsénico, cloruros, siliconado, borosilicato, y estabilidad
	Biológicos	Pirógenos
Gomas o elastómeros termoplásticos	Físico-químicos	Termoestabilidad, Tensión a tracción, Inercia química y biológica
	Mecánicos	Esfuerzo de tracción a un determinado alargamiento, Resistencia a la tracción, Deformación máxima y por tracción, y rendimiento de autosellado.

(Consultar desarrollo de procedimiento de los ensayos en la FEUM y NOM oficiales del país)

Tabla 3: Clasificación de los envases por sus características generales

Envases	Capacidad
Rígidos: Frascos de vidrio o polímeros de alta resistencia, contenedores, bolsas Semirígidos: tubos de polímeros de baja resistencia y de aluminio u hojalata, blísteres. Flexibles: Bolsas de plástico de baja densidad, envuelta interna.	Estructural
Permeable: Contenedores de papel (embalaje externo) Semipermeables: Bolsa plástico o fibra, gomas o elastómeros Impermeables: Contenedores, tubos y cilindros de metal o vidrio	Barrera a gases, sabores, y aromas.
Opacos: Frascos, ampulas, tubos, de plástico de color Claros: Frascos, ampulas, tubos de vidrio tipo I y II Intermedios: Botella o frascos de vidrio tipo II y III	Fotorresistentes
Conductores: cilindro de aluminio u otros metales por lo cual debe llevar recubrimiento interior. Aislantes: Complementos terciario a partir de poliestireno	Capacidad aislante
Herméticos: Cilindros presurizados, frascos para FF líquidas, sólidas y semisólidas. Propenso a fugas: Bolsas para soluciones parenterales	Hermeticidad
Resistente: Contenedores, frascos, viales, ampulas, para menor o mayor volumen o gramaje para la mayoría de las FF, incluidas las parenterales y liofilizados. Débil: Frascos, botella, blísteres o viales de plástico de baja densidad y vidrio tipo I.	Resistencia mecánica
Unidosis o monodosis: Contenedores para fármacos estériles de administración parenteral (inyección o infusión), viales, ampollas y jeringas prellenadas Multidosis: Envases con capacidad volumétrica mayor a 30 mL, y espacial para más de 10 unidades en el mismo contenedor, de boca ancha y/o con tapa de caucho o elastómero para ser perforada con aguja. Frascos, botellas, tubos y viales con caucho en boquilla.	Eficiencia antimicrobiana Capacidad volumétrica Permeabilidad

TIPOS DE MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO: PRIMARIO, SECUNDARIO Y TERCIARIO

La industria farmacéutica tiene la responsabilidad de probar que los materiales de embalaje cumplen con las funciones básicas de proteger e identificar el medicamento. En la figura 1, se describen las características y las funciones del embalaje primario, secundario y terciario. Cabe mencionar, que la obligatoriedad de estos requerimientos se encuentra basado en la “Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos” resultando imperativo mostrar la solicitud, descripción completa de los métodos aplicados y los resultados generados en cada etapa de la producción y embalaje farmacéutico. Estableciéndose así una evaluación completa de los componentes que demuestren que el sistema de embalaje seleccionado es el adecuado para la forma farmacéutica a comercializar.

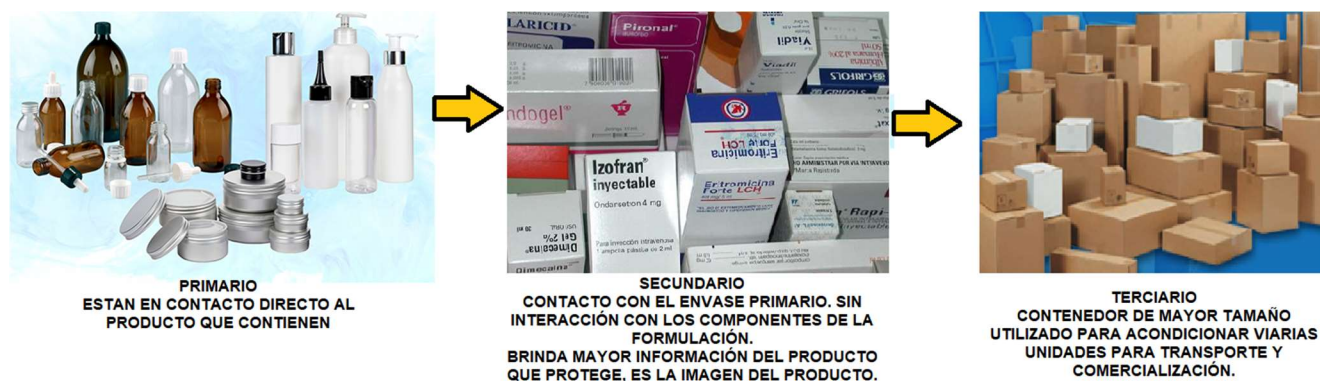


FIGURA 1: Principales funciones de las MA y ejemplos de los materiales (Imágenes tomadas de la red, diseño del diagrama del autor)

MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

El envase o acondicionamiento primario es aquel material que se encuentra en contacto directo con los componentes de una formulación farmacéutica. Sin embargo, es de gran importancia diferenciar “material primario individual” como frascos, tubos, ampollas, viales, envases en tiras, y envases en blíster, de interacción directa a la formulación, de un “sistema primario de empaque”, el cual incluye además del componente principal, subcomponentes de empaque, que están siempre en contacto directo con la mezcla, durante su vida útil, su administración, y en almacenamiento, por ejemplo, frasco gotero de los colirios, frascos con cuentagotas, spray presurizados y jeringas precargadas. No obstante, el diseño del empaque primario o sistema de acondicionamiento primario, deben cumplir y ser compatible a los de esterilización al fármaco que contendrá, para garantizar que el medicamento este protegido de cualquier agente externo que altere sus ingredientes o activos. Para comprender la importancia del empaque primario y los requerimientos técnicos que estos deben tener, en la Tabla 4, se presenta el análisis sobre los tipos, formas, así como, uso y ensayos descritos en la Tabla 2, de los principales materiales usado como embalaje primario.

Adicionalmente, debemos considerar las innovaciones que actualmente se realizan a estos envases, pues mediante el análisis de nanoestructura, principalmente de biopolímeros, se han mejorado los valores de permeabilidad al vapor o gases, lo cual es un lineamiento básico para preservar el fármaco en almacenamiento. Así mismo, los materiales poliméricos modificados, brindan hoy día, mayor resistencia, protección a la luz, y mayor tolerancia a incremento de la temperatura ambiental, y mayor tiempo de almacenamiento, lo que se traduce para la industria farmacéutica a prolongar sin pérdida de las características químicas, físicas, organolépticas, de fármaco en almacén o en establecimientos farmacéuticos (Teneja, 2018).

MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO

El acondicionamiento secundario de los medicamentos es aquel material que garantizará la seguridad del producto y proporcionará la información precisa y más completa que el embalaje primario. En México, se cuenta con la NOM 072-SSA1-2012, donde se establecen los requisitos del etiquetado de los medicamentos e instructivos de medicamentos y muestras médicas, así como, el instructivo de estandarización de los empaques de los

medicamentos del Sector Salud, en donde se establecen las reglas de aplicación sobre la Regulación de la Industria Farmacéutica que en términos del artículo 52, describe al modulador (Contenedor secundario) como “la retícula de estructura determinada, con datos esenciales de la organización, colocación, así como, la delimitación de proporciones que deben tener los elementos que integrarán el diseño” tales como; nombres de las caras, formato del embalaje, etiquetas y componentes regulatorios del diseño, como son nombre completo del PA, presentación, vía de administración, concentración, dosis, excipientes, advertencias especiales, precauciones particulares para la conservación, indicaciones de uso, y datos regulatorios obligatorios como lote, cupón precinto, fecha de vencimiento, código de barras, código nacional, símbolos, siglas, sellos de protección y garantía, entre otros. Cabe aclarar, que este material no está en contacto directo con la dosis.

Este material, tiene como objetivo primordial la protección del producto por factores externos, como la luz, la humedad, los cambios de temperatura y daños mecánicos (Tabla 5). Además, se utiliza para agrupar y organizar a los paquetes primarios. Los MA secundarios se adecuan al requerimiento de forma y administración farmacéutica, por lo que estas pueden ser cajas sencillas o con separaciones especiales, bandejas de plástico para inyectables, y sistemas de protección para líquidos, ampulas y liofilizados con protección a base de aire, espuma o papel. Tecnológicamente, el embalaje secundario se realiza con agilidad y calidad, y acorde al tipo de formulación farmacéutica, pues para algunas formulaciones líquidas, se requiere incluir en este empaque secundario, elementos adicionales como: cucharas, insertos, copas dosificadoras, jeringas, por lo que se consideran componentes especiales al embalaje secundario. Cabe hacer mención, que estos lineamientos deben de aplicarse a todos los productos farmacéuticos terminados, listos para su distribución y comercialización. No obstante, en las presentaciones de nuevos fármacos como “muestras médicas u obsequio”, el artículo 49 de la ley general de salud, establece que el embalaje secundario debe sustentar la leyenda “muestra medica” para utilizar con el propósito de dar a conocer mediante la distribución gratuita, pero con receta médica.

MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO TERCIARIO

El acondicionamiento terciario, es muy poco conocido, pero resulta de gran importancia para la manipulación, traslado y distribución de fármacos. Es considerado como el ajuste sistemático en el sistema de embalaje de los fármacos, lo cual, ha significado para la industria en innovación tecnológica, pues si bien, no está en contacto directo a la formulación farmacéutica, si garantiza por mucho más tiempo la integridad, seguridad y estabilidad del fármaco por extremos ambientales. Desde el enfoque operativo, el embalaje terciario, contiene al primario y secundario, por lo que son de un mayor tamaño, su principal función es proteger, y evitar que los fármacos sufran daños en el traslado y almacenamiento, por lo tanto, este colabora logísticamente, desde su estructura y capacidad, pues al tener mayor capacidad, el material seleccionado para su fabricación debe ser altamente resistente. Por lo general se utiliza cajas de cartón, de madera, o poliestireno expandido, por lo que de igual manera debe analizarse mediante los ensayos de calidad (Tabla 5).

MATERIALES DE EMBALAJE: SELECCIÓN DEL MATERIAL DE EMPAQUE

Para el proceso de embalaje existe una amplia variedad de materiales a considerar, tales como vidrio, plásticos, metales, elastómeros y fibra para la industria farmacéutica. Estos

materiales ofrecen diferentes ventajas y no obstante también presentan limitaciones, pues debemos recordar que la elección del material para el embalaje dependerá de las propiedades del producto a envasar, cantidad, vía de administración y FF

ENVASES DE VIDRIO

El vidrio ha sido utilizado por la industria farmacéutica como un contenedor eficiente, durante mucho tiempo, sin embargo, ha sido desplazado en las últimas décadas por los envases de plástico. Los envases de vidrio no son universales para todas las FF, pero suelen ser la elección primaria para FF sólidos, inyectables y parenterales, como frascos contenedores de tabletas o comprimidos de tamaño y gramaje superior, ampollas, jeringas precargadas, y frascos para hemoderivados, en presentaciones de dosificación monodosis o multidosis. Por lo cual, existen una serie de requisitos a evaluar para la selección de envases de vidrio, tales como, naturaleza, tamaño, forma, color, resistencia, inercia, densidad y compatibilidad adecuada a la sustancia contenida, además, de los requisitos para seleccionar su mejor sistema de cierre, tales como; integridad, inercia química, inviolabilidad, así como, el control de la entrada y salida de la sustancia contenida.

TABLA 4: Principales materiales primarios usados para el empaque de medicamentos

Clase y Función	Tipos	Características	Uso de embalaje	VENTAJAS
Primario: Separar, Asegurar, Proteger, Informar Garantizar la Integridad.	Vidrio I. Vidrio tipo neutro incoloros o ámbar con elevada resistencia hidrolítica. II. Vidrio tipo sodio-cálcico-silícico de elevada resistencia hidrolítica resultante del tratamiento en la superficie. III. Vidrio tipo sodio-cálcico-silícico con resistencia hidrolítica, pero de resistencia moderada.	Tipo I: Adecuados para la mayoría de las FF, principalmente para administración parenterales. Tipo II: Adecuados para la mayor parte de las preparaciones acuosas ácidas y neutras, sean o no para administración parenteral. Tipo III: Adecuados en general para las preparaciones no acuosas, para los polvos de administración parenteral (excepto para las preparaciones liofilizadas) y para las preparaciones para administración no parenteral.	Frascos, Ampollas, Viales, Jeringas, Botellas Cartuchos	Facilidad de esterilización Naturaleza no reactiva Facilidad de etiquetado Fácilmente reciclable Facilidad de lavado Sin lixiviación de productos químicos No se derrite a altas temperaturas Material transparente o de color
	Plásticos: Termorresistentes y Fenólicos I. Polietileno, II. Polipropileno, III. Poliamina IV. Olefinas cíclicas, V. Tereftalato de polietileno, VI. Tereftalato G de polietileno VII. Cloruro de polivinilo plastificado. VIII. Resinas plásticas IX. Multipolímeros acrílicos	Como envases de las FF tienen una variedad de pesos moleculares. Acorde al tipo de plástico deberá evaluarse los datos de seguridad toxicológica de sustancias extraíbles y lixiviales, sustentados, según corresponda. Pueden contener otras sustancias, como: residuos del proceso de polimerización, plastificantes, estabilizadores, antioxidantes, pigmentos y lubricantes.	Bolsas, Tubos, Viales, Tiras, Botellas, Ampolla, Blísteres, Envases para dosis únicas y múltiples.	Alta flexibilidad Riesgo de rotura mínimo Peso ligero Adecuado para biomoléculas sensibles a la humedad.
	Metales: I. Estaño II. Hierro III. Aluminio Combinaciones de metales IV. Aluminio con papel/PET V. Aleaciones de aluminio, cobre y estaño	Alta protección al fármaco contra la transmisión de vapores, gases, luz, compuestos volátiles. Durabilidad y alta resistencia a las temperaturas y corrosión. Punto de fusión es elevado, ideales para el proceso de termosellado en blísteres. Elevada compatibilidad con las mayoría de las FF, principalmente en sólidas, semisólidas y cosméticos. Peso liviano, de fácil laminación y cateado. Puede adecuarse a pH de 4 a 9, siendo químicamente resistente a diferentes sustancias.	Blísteres, Cilindros, Tubos colapsables o depresibles. Cilindros presurizados, Complejos laminares, Latas rígidas	Altamente impermeables a la humedad, gases, luz, Bacterias. Resistencia elevada por lo que se consideran irrompible. Con excepción de la hojalata que podría reducir la dureza, pero no la impermeabilidad.

Desde el enfoque operacional, la elección del envase de vidrio correcto depende de las necesidades del cliente, del producto farmacéutico (dosis, presentación, vía de administración) y del proceso de llenado, de tal manera que deben validarse en conformidad con las normas industriales. Por lo tanto, disponer del envase adecuado en términos de calidad, forma, diseño y composición, es un papel clave para el desarrollo y la producción de los medicamentos. En este sentido, los proveedores y fabricantes de envases de vidrio para la industria farmacéutica se centran en innovarlos, para optimizar la vida útil de nuevos productos biofarmacéuticos y biotecnológicos, ya que estos envases reducen la susceptibilidad del fármaco a la degradación por hidrólisis y oxidación, y control de fuga de componentes volátiles en la formulación, lo que se traduce a una mayor la estabilidad de la FF.

El vidrio es una mezcla de arena, carbonato de sodio, piedra caliza y casco de desecho (vidrio triturado y reciclado). De acuerdo con la USP (Farmacopea de los Estados Unidos) y la Farmacopeas Europea y Mexicana, los envases de vidrio empleados para productos farmacéuticos se clasifican en; a) vidrio de biosilicato, menos reactivo, con el menor cambio de pH, ideal para lixiviaciones baja, y un coeficiente de expansión de 33/50/70, empleado principalmente en formulaciones de inyectables; b) vidrio calizo con tratamiento, el cual contiene niveles elevados de NaOH y, CaO, un coeficiente de expansión igual a 90; por lo cual podrá utilizarse en fármacos tipo oral e inyectables cuya estabilidad haya sido validada; y c) vidrio descalizado, de menor resistencia por lo que estos no pueden soportar las altas temperaturas de esterilización por calor, suele utilizarse en inyectables con vehículos no acuosos, siendo clave el análisis de estabilidad del preparado. No obstante, en la FEUM se contemplan, el vidrio NP (no tratado), usado en productos orales y tópicos; y e) vidrio coloreado usados para fármacos fotosensibles, debiéndose aplicar los ensayos de transmisión de luz y de resistencia hidrolítica (Tabla 6).

Otro aspecto importante del diseño del envase de vidrio está relacionado en función de los aditivos para la producción el envase, pues de acuerdo con sus propiedades químicas serán las propiedades y funciones del envase, por ejemplo, aditivos para el color, opalescencia (grado de translucidez), decoloración, o modificadores/ estabilizadores de la base estructural de estos vidrios (Tabla 7). Cabe hacer mención, que actualmente se utilizan aditivos como los iones metálicos, (Alúmina, Fe^{3+} , Al^{3+} , Zn^{2+} , y Ti^{4+}) para mejorar la durabilidad del envase, actuando sobre la red de metafosfato rompiendo enlaces P-O-P de las largas cadenas que conforman la red del vidrio. Por lo tanto, acorde a la naturaleza y propiedades de los componentes del vidrio, se aplican ensayos analíticos de validación para las diferentes formas (Tabla 2), preparaciones y efectos en las propiedades finales del envase a utilizar, por ejemplo; botellas y frascos con/sin color para; inyecciones, infusiones, y jarabes; frascos goteros o con cuentagotas de vidrio para colirios e infusión; frascos de boca ancha con/sin color para tabletas, comprimidos o capsulas; viales y ampulas para liofilizados, inyectables y hemoderivados; y, sistemas de Jeringas para inyectables acuosos, de doble fase o alta densidad, precargadas y de doble cámara.

TABLA 6: Composición, uso y sistema de cierre para envases de vidrio

Tipo de vidrio	Componentes principales	Propiedades	Usos	Sistema de cierre
Borosilicato	SiO – 80% BO – 12 AlO – 2% NaO+CaO – 6%	Alto punto de fusión. Resistencia química. Lixiviación reducida Inertes	Ampollas Inyectables Vial	Fusión Tapones de elastómero Laminado
Descalizado	SiO ₂ -70% CaOH/NaOH/KOH:15% Cali 5-12% Otros:1-3% Descalcizado de superficie con gas SO ₂	Resistencia química Dureza Fusión superior 500°C Inertes	Botellas/Tarro de grandes vol. Fascos Viales	Tapas de metal y plástico de enroscado y neopreno elastómeros
Soda/cálcico normal	SiO ₂ NaO/CaO	Alta concentración de óxidos alcalinos Reacción alcalina a sustancias acuosas Alta friabilidad. Delgados Punto de fusión bajos No puede esterilizarse por calor.	Envases, frascos, y viales para FF sólidas y soluciones oleosas No apto a soluciones acuosas	Tapas de metal y plástico con neopreno, de enroscado y elastómeros
NP-sin tratamiento Go	P ₂ O ₅ -44.5%, CaO-40%, Na ₂ O-11% [O]/[P]-3.12	Resistencia química. Lixiviación reducida Punto de fusión alto Solo para FF orales y tópica.	Contenedores de boca ancha, Tarros redondos Envases de vidrio coloreado	Metálico con neopreno, esterilizado al vacío
Vidrio neutro	SiO ₂ – 72-75% B ₂ O ₃ – 7-10% Al ₂ O ₃ – 6% Na ₂ O – 6-8% K ₂ O – 0.5 – 2% BaO – 2-4%	Ligera resistencia Moldeable, Punto de fusión moderado, resistente a temp. de 125°C, Resistente a preparaciones alcalinas (pH hasta 8)	Viales pequeños (<25 ml) Botellas grandes	Tapas de plástico o tapones de elastómero con caucho natural
Tubos neutros	SiO ₂ – 67%, B ₂ O ₃ – 7.5%, Al ₂ O ₃ – 8.5%, Na ₂ O – 8.7%, K ₂ O – 4%, CaO – 4%, MgO – 0.3%	Menor punto de fusión Moldeable Resistencia moderada	Ámpulas	Fusión

Finalmente, para definir la calidad y compatibilidad de los envases a utilizar para las diferentes FF, se aplican grupos de pruebas divididas en Ensayos y pruebas para determinar propiedades Física y organolépticas, a través de los cuales se evalúan los tipos defectos: críticos, mayores, menores, prueba de limpieza y de residuos secos, y ensayos para sustancias orgánicas; Ensayos fisicoquímicos para la evaluación de las principales especificaciones del cuerpo del envase así como sus dimensiones (altura, espesor, tipo de boquilla con/sin roscas, con burbuja, capacidad), prueba de pH, ensayos de resistencias (mecánica, química, térmica, e hidrolítica), ensayos de transmisión espectral (Infra Rojo, (IR), Visible (Vis) y Rayos Ultravioleta (UV), ensayo de inercia química, impermeabilidad,

liberación de arsénico y por último, Ensayos biológicos donde se evalúan los agentes pirógenos. Cabe aclarar, que los procedimientos de los ensayos y pruebas antes mencionadas se describen en su totalidad en las Farmacopeas Europea y mexicana, así como, en las Guías sobre las buenas prácticas para el llenado y envasado de productos farmacéuticos.

TABLA 7: Sustancia adicionadas a los envases de vidrio con coloración

Sustancias	Acción en la mezcla Resistencia a radiación (290, 400 y 450nm) UV/Vis	Color-FF fotosensible
SiO₂, Na₂O, CaO, MgO y Al₂O₃	Aportar iones en medios acuosos	Incoloro transparente
S/C/Mn FeO/Se	Oxidante/reductor/estabilizador Colorante/Decolorante	Ámbar o de marrón a negro o rojizo
Compuestos de azufrados Cd y Co	Oxidante/reductor Decolorante	Amarillo
CoO u CuO intermitente/Co/ Se	Colorante/Decolorante/opacificantes	Azul en tonalidades
Concentraciones variables: de FeO/MnO₂ SO₄, C/S	Colorante /Oxidante modificador/reductor	Verde en diferentes tonalidades
F/PO₄	Oxidación/Modificador de la red	Ópalo

ENVASES DE PLÁSTICOS

Los materiales y envases de plásticos son por hoy, los más utilizados por la industria farmacéutica, con menor costo de producción que el vidrio y metal, y cumplen adecuadamente con los requisitos de calidad integral e inocuidad para el envasado de una gran mayoría de las FF sólidas y líquidas. Son envases versátiles, de diferente composición química, y propiedades flexibles que deben validarse en conformidad con las normas industriales e internacionales para su fabricación. Es muy importante aclarar, que son ocho los principales plásticos utilizados para envasar en la industria farmacéutica; Polietileno de alta densidad (HDPE), Polietileno de baja densidad (LDPE), Polipropileno (PP), Poliestireno (PS), Polietileno Tetrafalato (PET), Policloruro de vinilo (PVC), Copolímeros de cloruro de polivinilideno (PVDC), y Policlorotrifluoroetileno (PCTFE), cada uno con propiedades y aplicaciones únicas (Tabla 8). No obstante, de acuerdo con el proceso de envasado y a los componentes de la formulación a contener, las propiedades químicas de algunos plásticos pueden ser reactivo, limitando la permeabilidad a gases/líquidos, y comprometiendo su capacidad de almacenamiento para los medicamentos.

Los plásticos son polímeros, cadenas de unidades repetitivas. Acorde a su organización estructural, un homopolímero presenta en su cadena unidades repetidas e idénticas, en tanto que, si la cadena es la mezcla de diferentes unidades monoméricas será un copolímero. Además, de acuerdo con la ramificación estructural, se dividen en los polímeros lineales (no ramificada), y polímeros ramificados (diferentes grados de ramificación).

TABLA 8: Tipos, propiedades, uso y sistema de cierre para envases y materiales de plásticos

Tipo	Propiedades	Principales FF y acondicionamiento	Usos	Sistema de cierre
HDPE	Unidades lineales repetitivas de C ₂ H ₄ unidas por polimerización y adición. Resistentes a la humedad Rígido y Traslucidos, limitada barrera a gases.	FF sólidas y semisólidas Acondicionamiento 1 ^{ro}	Frascos Botellas, bolsas	Tapas de cuerda larga
LDPE	Unidades ramificadas de C ₂ H ₄ unidas por polimerización y adición, Flexible y transparente Permeable al aire, No apto para inadecuado para FF sensibles al oxígeno, Reactividad a las moléculas hidrofóbicas y los solventes	Solo para FF sólidas Acondicionamiento 1 ^{ro}	Blísteres en láminas o tiras	Termosellado
PP	Formado por un solo Reemplazo de un H por un CH ₃ . Altamente resistente a la humedad. Resistente a gases. Estable y rígidos	FF líquidas envasadas por calentamiento (jarabes, suspensiones y emulsiones). Puede utilizarse en algunas FF estériles. Acondicionamiento 1 ^{ro} .	Frascos, botellas y bolsas semirrígidas Elementos auxiliares para administración farmacéutica	Esterilizado por calentamiento (autoclave)
PS	Formado por el reemplazo de un H por un anillo de benceno. Altamente Flexible para adoptar muchas formas, sin llegar al estado líquido. Transparente, Absorbente, Poca resistencia química y Alta permeabilidad a gases y líquidos	Limitado como un último recurso como acondicionamiento primario de FF líquidas y solidas	Contenedores para suplementos Envases semirrígidos y de cristal Espuma de llenado terciario	Expansión Inercia química
PET	Formado por policondensación, adición de un grupo de tereftalato en la estructura de polietileno. De mayor costo, Transparente, Rígido. Tolerantes a altas temperaturas Alta resistencia a gases. Evita que se escape el dióxido de carbono disuelto. Reciclable, Inerte, No toxico, Impermeable, Liviano, baja absorción de humedad, resistencia química elevada.	FF líquidas incluidas las parenterales. Acondicionamiento primario	Ámpulas Frascos Botellas Bolsas Jeringas	Desinfección química y por calentamiento superior a 121°C
PVC	Formado por reacción de polimerización del monómero de cloruro de vinilo. Se sustituye un átomo de H por Cl. Menos reactivo a los líquidos no polares. Mayor grado de flexibilidad y estabilidad térmica. Compatible a aditivos plastificantes, estabilizantes y lubricantes, Resistente térmica e hídrica,	Productos farmacéuticos estériles (mezclas intravenosas, citostáticos, y nutrición parenteral) Acondicionamiento primario	Cilindros, Botes Envases rígidos y flexibles Bolsas Laminados tricapa o cubiertas de plástico para blísteres	Sellado por calor

TABLA 8: Tipos, propiedades, uso y sistema de cierre para envases y materiales de plásticos

Tipo	Propiedades	Principales FF y acondicionamiento	Usos	Sistema de cierre
PVDC	Copolímero formado por la sustitución de un átomo de H por un grupo de polietileno y un segundo átomo de H por Cl, Resistencia hídrica. Transparente y flexible con buena resistencia a los disolventes. Resistencia a gases, vapor de agua, O ₂ y CO ₂ .	Material de barrera, Acondicionamiento terciario, Revestimiento (Etiquetas o tapas del envase primario) Es el plástico con la mejor propiedad de protección	Muy utilizado en laminados con papel y cartón. Envoltura Envases de semisólidos	Sellarse al calor
PCTFE	Sustitución de varias unidades monoméricas por flúor, cloro, y otros halógenos. Transparente, Resistente a los gases y la humedad. Soportar altas temperaturas y disolventes orgánicos. Son los polímero más caros para la fabricación de envases.	Material de barrera, Acondicionamiento terciario, Revestimiento (Etiquetas o tapas del envase primario)	Blíster laminados es un envase ideal para formar barreras contra la humedad alrededor del producto,	Termosellado

TABLA 9: lista de procedimientos y ensayos indicados por las farmacopeas para los plásticos (editado de anexos de la FEUM)

Ensayos	Ensayos
• Acidez/Alcalinidad	• Sustancias solubles en hexano
• Apariencia	• Residuo en ignición
• Absorbancia	• Capacidad taponadora
• Calorimetría Diferencial de Barrido	• Transmitancia
• Ceniza sulfatada	• Permeabilidad a la humedad
• Carbono orgánico total (DSC)	• Viscosidad
• Espectrofotometría FTIR e IR	• Densidad relativa
• Sustancias reductoras	• Aceites minerales (por comparación con sustancia patrón)
• Metales pesados (por comparación con sustancia patrón)	• Materiales estabilizados con y sin estaño (por comparación con sustancia patrón)
• Residuo no volátil	• Determinación de aditivos permitidos
• Metales extraíbles	• Determinación de disolventes residuales
• Determinación de monómeros (por ejemplo, unidades de tereftaloílo, etilenglicol o cloruro de vinilo) y productos de degradación	

Por lo tanto, los materiales de cualquier tipo de plástico utilizado para contener a un fármaco, debe cumplir con los requisitos normativos, para lo cual, consultar y revisar los estándares de calidad e inocuidad en las Farmacopeas mexicana (capítulo V), europea (Capítulo 3.1) y de los Estados Unidos (capítulo 661, 661.1 y 661.2) donde describen los protocolos para asegurar la calidad y caracterización no solo de los envases que los van a contener los fármacos, sino también de medicamentos y excipientes (Tabla 9).

Por otra parte, durante el proceso de fabricación de los envases de plásticos se adicionan sustancias aditivas para modificar, y optimizar las funciones de los plásticos. Por ejemplo, estabilizadores, antioxidante o modificadores monoméricos, que mejoran la durabilidad, flexibilidad, y resistencia a la degradación por rayos UV, de los polímeros. Por lo tanto, seleccionar adecuadamente el tipo de plástico, al diseño de la formulación a contener, preverá escenarios de toxicidad o reactividad tras la liberación o adsorción de sustancias químicas visibles o no, del material plástico al producto farmacéutico (Tabla 2). Finalmente, es de suma importancia, evaluar el sistema de cierre y esterilizado durante el proceso de fabricación, pues durante la esterilización por calor, el contenedor podría ser alterado en forma o liberar aún más compuestos reactivos, que conllevan a la degradación del medicamento. Por consiguiente, y en relación con el comportamiento del plástico al calentamiento, existen una subclasificación de Termoplásticos y Termoendurecible. El primer tipo, es altamente suave y ligero, por lo cual es fácilmente convertible a un fluido viscoso que endurece rápidamente al enfriarse. Por su parte, el segundo tipo, en escenarios de calentamiento, es flexible, una propiedad única para conservar su forma hasta alcanzar su punto crítico de descomposición, por lo tanto, no se convierte en líquido debido al alto grado de entrecruzamiento polimérico, no obstante, pueden ser quebradizo y duros a temperatura ambiente. Es necesario mencionar, la consulta de los procedimientos de los ensayos y pruebas antes mencionadas, se describen en su totalidad en las Farmacopeas Europea y Mexicana, y de Estados Unidos, así como, en las Guías sobre las buenas prácticas para el llenado y envasado de productos farmacéuticos en envases de plásticos.

Envases Metálicos

Un envase metálico, en términos generales, se define como un recipiente rígido para contener productos líquidos y/o sólidos que además pueden cerrarse herméticamente. Los dos metales de uso más frecuentes en el acondicionamiento de medicamentos son, los envases de aluminio y el estaño. El primer sistema de embalaje metálico para envasar productos farmacéuticos se empleó a principios del siglo XX. Hoy en día, los sistemas típicos de envasado y entrega de productos farmacéuticos que utilizan componentes metálicos incluyen; blíster, botes generadores de aerosol, tubos colapsables, tambores, cilindros de gas, implantes, sobre envolturas, objetos punzocortantes y sellos. En Europa se producen cada año casi 100.000 millones de unidades de envases metálicos para los mercados de bebidas, alimentos, salud y belleza, doméstico e industrial. Los envases metálicos se utilizan únicamente para medicamentos para uso no administración parental. Incluyen tubos, paquetes hechos de papel de aluminio o ampollas, latas y cilindros de aerosol y gas. Dado que el metal es fuerte, impermeable a los gases e irrompible, es el material de embalaje ideal para envases presurizados. Las descripciones y pruebas se pueden encontrar en las normas y estándares de las ISO; estos se han establecido en colaboración con fabricantes. Los

requisitos no se dan en las farmacopeas; la idoneidad de un material particular para un contenedor se establece normalmente por con la realización de estudios de estabilidad en los que el material está en contacto con el fármaco en cuestión Solo el aluminio, estaño, y el hierro son metales significativos en los envases farmacéuticos. Mientras que, el aluminio, el acero estañado, el acero inoxidable, el estaño y el plomo se utilizan para la construcción de contenedores. Dentro de las características de los metales se encuentran la hermeticidad, la estabilidad térmica, posibilidad de impresión, calidad magnética, resistencia y versatilidad (pueden tomar varias formas y tamaños). Además, pueden transformarse en sistemas de administración más complejos, como envases de aerosol, inhaladores de dosis medida y agujas.

VENTAJAS

- *Son impermeables a la luz, la humedad, los gases y el agua.*
- *Se transforman en envases rígidos irrompibles mediante extrusión por impacto.*
- *Son ligeros en peso en comparación con los envases de vidrio.*
- *Las etiquetas se pueden imprimir directamente en su superficie.*
- *Permiten buena manipulación*

DESVENTAJAS

- *Son caros.*
- *Reaccionan con ciertos químicos.*
- *Los materiales más empleados son el estaño y el aluminio*

Estaño: El estaño se ha utilizado en la fabricación de tubos metálicos plegables debido a que es muy resistente al ataque químico, su buen aspecto y compatibilidad con una amplia gama de productos. Además, se utiliza con frecuencia en la producción de latas de aerosol por galvanoplastia en una lámina de acero con el fin de mejorar la resistencia a la corrosión y facilitar la soldadura. Una desventaja es, que existen reportes de que los tubos de estaño pueden corroerse por el cloruro o las condiciones ácidas, además de su alto costo.

Aluminio: Se produce por electrólisis de la bauxita. Tiene un costo muy bajo y es muy ligero, por lo que, permite ahorro en los envíos. Es fuerte e irrompible. Fácilmente decorado y con acabados muy atractivos. Además, es muy eficaz como barrera contra la transmisión de vapores, gases, luz, compuestos volátiles. Alta Durabilidad. Abundancia de recursos. Resistente a las temperaturas, por lo que puede ser termosellado y es de fácil laminación y coartado. Su punto de fusión es de 660°C, y las temperaturas durante el proceso de termosellado en el blisteado son entre 170 – 200C. Es compatible con alimentos y medicamentos. Resistente a la corrosión. Químicamente resistente a sustancias en el rango de pH 4 a 9. Es un material maleable, en este sentido aun siendo deformado mantiene su propiedad de barrera. Su principal uso en la industria farmacéutica es en el envasado de formas sólidas de medicamentos como comprimidos, cápsulas, etc.

El aluminio se le pueden aplicar lacas termosellables y barnices especiales avalados para su uso en el envasado farmacéutico.

Las pruebas de control de calidad están destinadas a comprobar la identidad de los material de que se trate. Algunas consideraciones al evaluar la calidad en los sistemas de empaques farmacéuticos metálicos pueden incluir, la incompatibilidad del producto con el contenedor, en particular, la presencia de extraíbles y Lixiviadles, Biocompatibilidad y corrosión /oxidación del material (Tabla 10).

De manera general para todos los materiales de acondicionamiento se enlistan las siguientes pruebas de control de calidad; inspección visual (limpieza, defectos), pruebas para

identificar el material, pruebas dimensionales, pruebas físicas, pruebas químicas, pruebas microbiológicas. Por otra parte, atendiendo a criterios medioambientales y económicos tales como la escasez de recursos fósiles y la contaminación que generan los mismos, cabría esperar envases 100% biodegradables con prestaciones adecuadas para contener medicamentos.

SISTEMA DE CIERRE PARA ENVASES DE MEDICAMENTOS

Las tapas utilizadas para el cierre de envase forman parte del sistema de seguridad como contenedor-cierre. Son de gran importancia para mantener la integridad de los medicamentos al embonar perfectamente en la boca del envase. Las principales funciones del sistema de cierre son; evitar derrames, controlar la contaminación al abrir/cerrar el envase de administración multidosis. Los sistemas de cierres farmacéuticos son una fase importante del envasado final de FF estériles como inyectables y parenterales, así como, en FF no estériles, donde es esencial conservar la inocuidad posterior al rompimiento del sello en el sistema de seguridad, por ejemplo; jarabes, emulsiones y suspensiones y semisólidos. Cada tipo de sistema de cierre y hermeticidad, proporcionan al paciente la garantía de inviolabilidad y estabilidad del producto. El tipo de tapón más utilizado es el elastómero, y los tipos de tapas son Tapas a prueba de niños, CRC, Tapas con Texto CRC-Grabado en bajo relieve, taparrosca continua (CT), tapa EZ-seguro, Tapas de correa, Correa con bisagras capsular, tapas y retapas metálicas de hojalata, aluminio, estaño o laminas cromadas sin estaño. La fabricación de tapas y tapones además de su tipo de material, se clasifican de acuerdo con su proceso de fabricación, embalaje al envase, función y hermeticidad, por lo que deben someterse a diferentes evaluaciones físicas y biológicas requeridas para asegurar que los tapones son aptos para su aplicación. Respectivamente la caracterización y validación del sistema de cierre seleccionado, se aplican ensayos y pruebas de esterilización, calidad e inocuidad, establecidos en documentos oficiales como la farmacopeas y normas de calidad internacional, como; Guías para la aprobación de la FDA, Guía sobre la practicas de fabricación industria de; sistemas de cierre de contenedores para envasar medicamentos y productos biológicos, Directrices de los materiales plásticos de envasado inmediato, así como, Cierre de material elastomérico para inyecciones.

ACONDICIONAMIENTOS ESPECIALES

Existen algunos casos particulares que requieren ciertas especificaciones ya sea en el acondicionamiento primario o secundario como es el caso de los radiofármacos, las especialidades publicitarias, productos para el cuidado y mantenimiento de lentes de contacto. Cada uno de ellos tienen especificaciones que deben cumplir con respecto a la información que debe contener el acondicionamiento. Los radiofármacos son productos farmacéuticos que contienen algún componente radiactivo y que se pueden emplear para fines de diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Deben envasarse en recipientes herméticos protegidos por un contenedor de plomo, que sirve de defensa frente a la irradiación. Además de que deben incluir el símbolo internacional de la radiactividad, cantidad de radiactividad, así como información con respecto a su manipulación y precauciones necesarias por parte del paciente, así como para la eliminación del envase y de los residuos generados (Soriano et al., 2000).

TABLA 10: Consideraciones al evaluar la calidad en los sistemas de empaques farmacéuticos

Tipo	Material	Características	Ensayos
Tubos plegables metálicos	Los más utilizados son el estaño, el aluminio y el plomo.	Atractivo, Permite dosificar fácilmente cantidades de medicamentos controladas, con buen recierre, y protección adecuada del producto. Es liviano e irrompible.	1) Prueba de colapsabilidad Prueba de fugas (prueba de eficacia del cierre) 2) Prueba de curado de laca: a) Poder de adhesión: b) Prueba de flexibilidad: 3) Prueba de compatibilidad lacas: a) Compatibilidad laca- producto: Prueba de decoración exterior 1) Decoración exterior - Prueba de compatibilidad del producto g) Ensayo de partículas metálicas
Blíster	Polietileno rígido o P.V.C. y al reverso aluminio con polietileno delgado o policarbonato Papel/Aluminio y/o Papel/PET/Aluminio) Láminas de aluminio	Dureza y brinda la posibilidad de que, una vez termosellado el material se puede abrir mediante presión en la burbuja. Usado como empaque para tabletas, cápsulas o comprimidos. Sus dos componentes principales son; la cavidad o alvéolos, y una película de cobertura Mejor conservación, al evitar contacto con atmósfera y roce entre ellos. Facilidad de transporte, alta resistencia. Menor peso. Mejor control de tomas para el paciente. Forma Rectangular, aplanada con protuberancias. Puede contener desde 5 hasta 30 comprimidos. Colores diversos e inscripciones identificadoras. Buena rigidez para el transporte.	a) Prueba de fugas. MGA 0486. Hermeticidad Norma Farmacopea FEUM b) Caracterización física, química y mineralógica c) Caracterización física: contenido de humedad, volátiles, cenizas y carbón fijo. d) Caracterización del material polimérico
Aluminio empleado en óvulos y supositorios	Estructura laminada de Aluminio y Polietileno	Alta barrera de protección.	a) Prueba de fugas b) Caracterización física, química y mineralógica c) Caracterización física: contenido de humedad, volátiles, cenizas y carbón fijo. d) Caracterización del material polimérico
Aerosol	El envase metálico puede ser de hojalata o de aluminio.	Aplicaciones: líquidos, semilíquidos, para ser administrados en piel o mucosas. El contenido sale por un orificio pequeño, acondicionado por una válvula de cierre hermético. Tamaño: 3 – 250 ml. Forma: sección transversal circular, cilíndrico, de altura variable. Color: opaco a la luz, variable. Resistencia: alta, debe soportar presión interna del gas propelente. Las uniones de las partes están soldadas.	Características fisicoquímicas Inspección visual: Aparición de poros, deformaciones. Dimensiones Determinación de la excentricidad de la boca de los envases de aluminio Determinación de la capacidad de rebalse del envase Pruebas de desafío a) Porosidad del recubrimiento interno b) Prueba de deformación y estallido
	En menor uso; de vidrio y plástico	Vidrio: casi siempre se componen de silicatos de calcio y sodio. Capacidad de 3 a 118 mL Resistencia a presión de 600 a 1.200 psi-g.	

REFERENCIAS:

- Analysis of pharmaceutical packaging materials. Guide USP. Anexo 661.1 (2022)
- Appendix 4 international standards on packaging.
- Deore, S. D., Gajmal, G. K., Jadhav, S. P., Patil, D. M., y Sonawane, D. (2023). Study of different methods of Pharmaceutical Packaging. *Journal of Interdisciplinary Cycle Research*. 15.
- IS 3101 (1995): Aluminium collapsible tubes [MTD 32: Metal Containers]
- IS 7182 (1973): Methods of tests for aluminium collapsible tubes [MTD 32: Metal Containers]
- Kumar, S., (2013). Pharmaceutical packaging technology—a review. *International Journal of Pharmaceutical and Bio Medical*. 4, 14001414
- Mandal, P., Khanam, J., y Karmakar, S., (2022). An audit on design of pharmaceutical packaging. *Journal of packaging technology and research*. Vol. 6. Doi.10.1007/s41783-022-00141-8.
- Metal Embalaje Europa. (2020). <https://www.metallpackagingeurope.org/>
- Moncada, E., (2007). Nanotecnología, aplicaciones en embalajes para alimentos y productos farmacéuticos. *Vitae*, 14(2), 114-120.
- Neha, T., Pran kishore D., Maheshwari R., Rakesh K., (2018) Chapter 16 -Package types for different dosage forms. Book In advances in pharmaceutical product development and research, dosage form design parameters. Academic Press. Pp. 553-590, ISBN 9780128144213, <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814421-3.00016-6>.
- Norma oficial mexicana nom-059-ssa1-2015, buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Dof: 05/02/2016
- Pratik K., Jitendra P., Umesh U., (2020). Review on pharmaceutical packaging. *Journal of Pharmacovigilance and Quality Assurance*. Volume 2 issue 2.
- Propuesta de una guía de análisis para el control de calidad de envases metálicos de
- Puja K., Rumpa D. y Pratik S. (2018). Pharmaceutical packaging technology: A brief outline. *Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology*. 2. 10.5958/0975-4377.2018.00005.8.
- Rundh, B., (2016). The role of packaging within marketing and value creation. *Br. Food j.* 118 (10), 2491-2511
- Schaut, RA., Weeks, WP., (2017). Historical review of glasses used for parenteral packaging. *Pda j. Pharm. Sci.technol.* 71 (4), 279- 296.
- Sierra Martínez, N., (2013). Envases de vidrio de uso farmacéutico. Una guía para el control de calidad. Bogotá: universidad nacional de colombia. Facultad de ciencias, 2012. Xiv, 80 p., il.1ra edición.
- Soriano, M. C.; Sánchez-Lafuente, C.; Alvarez-Fuentes, J. y Holgado, M. A. (2000). Tecnología Industrial, Acondicionamiento de medicamentos: funciones y tipos de envasado. Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.
- World health organization (2002). Annex 9. Guidelines on packaging for pharmaceutical products. Technical report series, no. 902
- Zadbukey, N., Shahi, S., Gulecha, B., Padalkar, A., y Thube, M. (2013). Recent trends and future of pharmaceutical packaging technology. *Journal of pharmacy and bioallied Sciences*. Vol. 5(2), 98–110. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.111820>

CAPÍTULO 11

POLÍTICAS PÚBLICAS EN MATERIA DE SALUD MENTAL EN MÉXICO

PUBLIC POLICIES ON MENTAL HEALTH IN MEXICO¹

MARÍA DEL PILAR LONGAR BLANCO, DOCTORA EN CIENCIAS (BIOLOGÍA). PROFESORA INVESTIGADORA TITULAR “C” T.C. ADSCRITA AL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL. IPN. CENTRO DE INVESTIGACIONES ECONÓMICAS ADMINISTRATIVAS Y SOCIALES. CIECAS. [HTTPS://ORCID.ORG/0000-00003-2416-8919](https://orcid.org/0000-00003-2416-8919). (E-MAIL: MLONGAR@IPN.MX)
RAMSÉS DANIEL MARTÍNEZ GARCÍA, DOCTORANDO EN CIENCIAS SOCIALES. FACULTAD DE CIENCIAS POLÍTICAS Y SOCIALES. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO (UAEMEX-MÉXICO). [HTTPS://ORCID.ORG/0000-0002-3241-1942](https://orcid.org/0000-0002-3241-1942). (E-MAIL: RMARTINEZGo20@ALUMNO.UAEMEX.MX Y PSICOL.RAMSES@GMAIL.COM).
MIJAEL ALTAMIRANO SANTIAGO, PROFESOR INVESTIGADOR EN EL CENTRO DE INVESTIGACIONES ECONÓMICAS ADMINISTRATIVAS Y SOCIALES (CIECAS) DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL. [HTTPS://ORCID.ORG/0000-0001-5194-2944](https://orcid.org/0000-0001-5194-2944). (E-MAIL: MALTAMIRANOS@IPN.MX).

RESUMEN

Los autores realizaron un análisis teórico sobre las implicaciones legales que tiene el acceso a los servicios sanitarios en materia de salud mental en México. El objetivo del trabajo fue analizar los fundamentos y vacíos legales del acceso a los servicios de salud mental en el país, así como los desafíos inminentes ante la realidad social actual. Por otra parte, se plantea la necesidad de establecer modelos interdisciplinarios con visión bio-sociocultural para el desarrollo de acciones de prevención primaria, partiendo de los principios de universalidad e inclusión, fundamentados en el artículo 1º de las garantías individuales de la Constitución Política. También se analiza la aplicabilidad de la Ley de Salud Mental de la Ciudad de México (CDMX) y los enormes retos que conlleva su aplicación, para luego proponer la realización de una Ley General de Salud Mental.

Palabras clave: *Prevención, principios bioéticos, calidad de vida, inclusión, universalidad.*

¹ - Se precisa que este artículo deriva de los proyectos de investigación SIP IPN con números de registros 20200054 y 20230763. En su momento parte de este artículo fue publicado en *Perfiles de las Ciencias Sociales*, 2019-07-12. Ahora se presenta como un artículo ampliado en su estructura y contenido.

ABSTRACT

The authors conducted a theoretical analysis of the legal implications of access to health services in terms of mental health in Mexico. The objective of the study was to analyze the foundations and legal gaps of access to mental health services in the country, as well as the imminent challenges in the face of the current social reality. On the other hand, it raises the need to establish interdisciplinary models with a bio-socio-cultural vision for the development of primary prevention actions, based on the principles of universality and inclusion, based on article 1 of the individual guarantees of the Political Constitution. It also analyzes the applicability of the Mental Health Law of the now CDMX and the enormous challenges involved in its application, to then propose the realization of a General Law of Mental Health.

Key words: *Prevention, bioethical principles, quality of life, inclusion, universality.*

INTRODUCCIÓN

Hablar del derecho a la salud, de por sí ya es un tema complejo e incluso controversial; más aún cuando se habla del terreno de lo mental, y es que históricamente se ha hecho especial énfasis en el enfoque biológico-médico, de aquello que representa “estar sano” como ausencia de enfermedad. Dicho enfoque ha privilegiado poner atención en la presencia o ausencia de síntomas que pueden romper el funcionamiento físico del individuo.

En México, hasta el día de hoy, hay grandes lagunas en materia de creación de políticas públicas y leyes que garanticen apertura y acceso a servicios de salud; ya ni hablar de aquellos que tratan lo mental. Los números parecen ser cada día más alarmantes, y es que aumenta significativamente y de manera constante la presencia de síntomas relacionados con depresión, ansiedad, afectaciones al estado de ánimo por consumo de sustancias tóxicas y la lista podría extenderse de manera estrepitosa. Dicho aumento en los estudios epidemiológicos hace ver que los problemas de salud mental se han convertido ya en un temade salud pública, por tanto la necesidad de regularizar y normar los servicios sanitarios al respecto es una obligación primaria.

Por lo anterior, este documento tiene el objetivo de analizar los fundamentos y vacíos legales del acceso a los servicios de salud mental en México y los desafíos inminentes ante la realidad social actual; por ejemplo normar la práctica profesional al respecto, pero también es fundamental instrumentar modelos de prevención primaria que no solo permita atender “síntomas de trastorno mental” sino también coadyuvar al desarrollo de fortalezas sociales e individuales, que posibiliten enfrentar la aparición de algún desorden afectivo, comportamental y cognitivo.

MATERIAL, MÉTODO Y MEDIOS

Dicho lo anterior; conviene señalar que, desde el modelo biológico, la dicotomía salud-enfermedad está dada en función de una serie de factores observables y no observables, que de alguna manera ponen en riesgo el buen funcionamiento de las personas en la sociedad; es así como se incurre en visiones reduccionistas y simplistas de la misma naturaleza del ser humano y de lo que representa propiamente la salud y la enfermedad.

Particularmente la salud mental, durante largo tiempo estuvo supeditada a la salud física, su estudio y comprensión se delimitó por los procedimientos y métodos de las ciencias biológicas que se encargaban de

todo aquello que sucedía en el cuerpo, como si se tratara de dos entidades ajenas y excluyentes entre sí; la mente y el cuerpo.

Muchas de las primeras aproximaciones al estudio de lo mental, y de lo que debía ser “normal y patológico” estuvieron encabezadas por físicos, fisiólogos, médicos e incluso químicos que empezaron a dar cuenta de la imposibilidad de disociar lo mental de lo físico, y así a comprender que varias enfermedades que el cuerpo experimenta guardan algún tipo de relación con lo psíquico. Naturalmente el estudio de la salud mental comenzó a ser una especie de subestudio de la salud física, formando parte de su corpus de conocimiento.

Actualmente la salud mental se ha convertido en el tema central de esfuerzos y acciones multidisciplinarias e interdisciplinarias, su importancia cada vez es mayor pues su ausencia no solo es causa de desequilibrio en el ser humano, sino que, además, en casos complejos, puede representar causa de mortalidad.

DISCUSIÓN

¿QUÉ ES LA SALUD Y LA SALUD MENTAL?

Para comenzar, es necesario comprender la definición de salud y con ello dimensionar las características y aspectos vinculados a la salud mental. De acuerdo con la Oficina de Información Científica y Tecnológica (2017) la OMS señala que la salud es un estado completo de bienestar y equilibrio entre lo psicológico, social y biológico y no solo la ausencia de enfermedades, tal como la visión biologicista lo concibe.

Al respecto bien vale la pena hacer algunas precisiones que ayudarán a tener una perspectiva más amplia.

1) La salud por tanto hace referencia a la noción tripartita del ser humano, que lo considera como una entidad bio-psico-social; es decir, cada una de las esferas que constituyen a los individuos son autónomas, interdependientes e incluyentes. La relación entre las tres esferas es constante y permanente, por ello la noción de salud debe estar basada en el equilibrio que proporcionan.

2) La afectación de alguna de las esferas repercute de alguna manera en las otras dos, así se puede comprender cómo una enfermedad crónica, por ejemplo, impacta en las relaciones sociales y estado de ánimo de quien la padece.

3) La salud es más que la ausencia de enfermedad; está relacionada con el equilibrio y el bienestar que la persona experimente en cada uno de los aspectos de su vida; por ello la perspectiva ofrecida por la OMS debe ser considerada integral, integradora y multicausal.

Ahora bien, respecto a la salud mental la misma OMS señala que es aquella que permite a las personas reconocer sus habilidades, enfrentar el estrés de la vida diaria, trabajar de forma productiva y ser funcionales en la comunidad, con base en el equilibrio de las esferas psicológica, social y biológica.

Por tanto se debe apostar a una definición holística que no solo aluda a la ausencia de síntomas y signos para el diagnóstico de patologías mentales; más bien se debe decantar por una visión que considere la relación entre el sujeto, su entorno social y factores biológicos, enmarcada en un enfoque global de la prevención primaria normada bajo el principio universal de derecho a la salud.

En México el Sistema Nacional de salud asume el reto de disminuir los impactos mortales de las enfermedades, prevenir los hábitos nocivos, investigar las características de las enfermedades y lograr una cobertura amplia de atención a la población. (Souza & Cruz, 2010) Al respecto Benassini (2001) señala que el sistema de salud ha dividido sus alcances orientando el mayor de sus esfuerzos a combatir la enfermedad física y demeritando el aspecto mental.

Al respecto, las críticas han sido severas haciendo especial énfasis en: a) El término “salud mental” en apariencia atenta contra el concepto de salud integral, pues es imposible aislar lo biológico de las esferas

psicológica y social, b) Salud mental es un término difícil de precisar, por lo que al intentar hacerlo se hace en términos de la dicotomía desarrollo normal vs patología psicológica y psiquiátrica, despojando de toda importancia a aquellos factores sociales, económicos, culturales e incluso históricos relacionados con el equilibrio bio-psico-social, c) Lo mental ha pasado a segundo plano debido a lo intangible y la poca importancia que se le ha dado en una cultura donde se privilegia lo físico, lo observable y lo medible.

Más allá de las críticas conceptuales de “lo mental”, es innegable que los panoramas internacional y local son desalentadores respecto a la aparición de enfermedades mentales y exigen gestionar acciones que permitan enfrentar los desafíos de salud pública de una manera eficaz, eficiente e integral.

De acuerdo con la Oficina de Información Científica y Tecnológica del Congreso de la Unión (2018) se estima que entre 450 y 500 millones de personas en el mundo presentaron algún trastorno mental durante 2016. Por su parte la OMS (2018) calcula que más de 300 millones de personas padecen depresión, 60 millones de trastorno bipolar y casi 21 millones esquizofrenia. El 15% de la carga económica mundial por enfermedad y el 33% de los años vividos con discapacidad son atribuibles a los trastornos mentales.

Cabe señalar que en muchas ocasiones la aparición de enfermedades físicas comórbidas es latente, afectando no solo el área psicológica sino también la social y biológica, generando a su vez disfuncionalidad social, aislamiento y pérdida de redes de apoyo.

Toda vez que la salud mental se ha convertido en un tema de interés compartido, la ONU (2016) ha decidido incluirla en los Objetivos Generales del Desarrollo Sostenible. Particularmente el objetivo 3 señala que se busca garantizar una vida saludable para promover el bienestar, además se propone trabajar en la prevención y tratamiento de enfermedades no transmisibles, incluidos los trastornos conductuales, neurocognitivos y del desarrollo humano.

Fouilloux, Ortiz y Mendoza (2018) explican que en México cerca de 2.5 millones de jóvenes de entre 12 y 24 años tienen depresión, mientras que 9.9 de cada 100 mil han tenido ideas suicidas, además señalan que la sintomatología de ansiedad y depresión son las más comunes, convirtiéndose en así en problemas de salud pública. Un dato revelador es que la mitad de las enfermedades mentales comienza antes de los 14 años, y en la mayoría de los casos no son detectadas ni tratadas. Por su parte la Encuesta Nacional de Salud Mental señala que un 15% de la población en edad productiva padece algún trastorno del estado de ánimo. Por otra parte se reporta que 3 millones de personas son adictas al alcohol, 13 millones son fumadores y más de 400 mil adictos a otras sustancias.

Los datos por demás son reveladores y hacen pensar en la necesidad de normar la atención en salud mental y erradicar los estigmas y prejuicios que hoy día siguen vigentes sobre el padecimiento de algún tipo de enfermedad de esta índole.

Uno de los ámbitos que actualmente ha sido objeto de estudio y que se ha relacionado con la salud mental es el de la vulnerabilidad social, y es que las condiciones económicas y sociales pueden ser factores de riesgo para el padecimiento de un trastorno mental. Barcelata (2015) distingue que existe por lo menos los siguientes grupos vulnerables, que por las condiciones de vida o por su etapa de desarrollo en el ciclo vital los hace interactuar con mayor cantidad de factores de riesgo.

- A) Víctimas de violencia y abuso.*
- B) Familias en condiciones de pobreza multidimensional y vulnerabilidad social.*
- C) Población infanto-juvenil que no asiste a la escuela.*
- D) Población migrante.*
- E) Madres adolescentes.*
- F) Personas en etapa de vejez.*

Becerra (2014) señala que no fue hasta el año de 1984 cuando se promulga la Ley General de Salud, cuando se da el inicio el cuidado de la salud mental en México. A continuación, se aborda el fundamento legal y bioético al respecto.

FUNDAMENTO LEGAL DEL DERECHO A LA SALUD.

La Ley General de Salud en su Capítulo VII y en los artículos 72, 73, 74, 75, 76 y 77 señala las siguientes consideraciones.

Artículo 72: La prevención de las enfermedades mentales tiene carácter prioritario. Se basará en el conocimiento de los factores que afectan la salud mental, las causas de las alteraciones de la conducta, los métodos de prevención y control de las enfermedades mentales, así como otros aspectos relacionados con la salud mental.

Artículo 73: Para la promoción de la salud mental, la Secretaría de Salud, las instituciones de salud y los gobiernos de las entidades federativas, en coordinación con las autoridades competentes en cada materia, fomentarán y apoyarán:

- I. El desarrollo de actividades educativas, socioculturales y recreativas que contribuyan a la salud mental, preferentemente de la infancia y de la juventud;
- II. La difusión de las orientaciones para la promoción de la salud mental;
- III. La realización de programas para la prevención del uso de sustancias psicotrópicas, estupefacientes, inhalantes y otras sustancias que puedan causar alteraciones mentales o dependencia, y
- IV. Las demás acciones que directa o indirectamente contribuyan al fomento de la salud mental de la población.

Artículo 74: La atención de las enfermedades mentales comprende:

- I. La atención de personas con padecimientos mentales, la rehabilitación psiquiátrica de enfermos mentales crónicos, deficientes mentales, alcohólicos y personas que usen habitualmente estupefacientes o sustancias psicotrópicas, y
- II. La organización, operación y supervisión de instituciones dedicadas al estudio, tratamiento y rehabilitación de enfermos mentales.

Artículo 75: El internamiento de personas con padecimientos mentales en establecimientos destinados a tal efecto, se ajustará a principios éticos y sociales, además de los requisitos científicos y legales que determine la Secretaría de Salud y establezcan las disposiciones jurídicas aplicables.

Artículo 76: La Secretaría de Salud establecerá las Normas Oficiales Mexicanas para que se preste atención a los enfermos mentales que se encuentran en reclusorios o en otras instituciones no especializadas en salud mental. A estos efectos, se establecerá la coordinación necesaria entre las autoridades sanitarias, judiciales, administrativas y otras, según corresponda.

Artículo 77: Los padres, tutores o quienes ejerzan la patria potestad de menores, los responsables de su guarda, las autoridades educativas y cualquier persona que esté en contacto con los mismos, procurarán la atención inmediata de los menores que presenten alteraciones de conducta que permitan suponer la existencia de enfermedades mentales. A tal efecto, podrán obtener orientación y asesoramiento en las instituciones públicas dedicadas a la atención de enfermos mentales.

Al realizar un análisis sobre los aspectos más importantes señalados en dichos artículos se comprenderá que:

A) La prevención de la enfermedad mental si bien es cierto es uno de los ejes fundamentales, la realidad es que las estrategias, campañas y acciones en general no logran el objetivo de la prevención primaria. En este sentido es importante recalcar que las acciones preventivas están dirigidas a un segundo nivel; es decir se proyectan cuando la patología ya está presente en un sector de la población y no cuando la patología aun no afecta a ciertos sectores sociales. La realidad es que la prevención primaria es casi inexistente en materia de salud mental y las pocas acciones realizadas no son más que medios de difusión de información con poco o nulo sentido de acompañamiento.

En tanto no se promueva el desarrollo de habilidades, capacidades y actitudes para el autocuidado en materia de salud mental, será difícil pensar en una verdadera prevención dirigida a todos los sectores sociales, y más aún, orientada hacia aquellos que se encuentren en mayor riesgo o vulnerabilidad; por ejemplo, adolescentes, personas adultas mayores, etc.

B) Uno de los sectores más vulnerables y por tanto más afectados por el desarrollo de enfermedades mentales es el sector infanto-juvenil. Si bien es cierto, que de acuerdo con el artículo 73, son una población objetivo-prioritaria, las cifras indican que la depresión, ansiedad, consumo de sustancias psicoactivas, ideas suicidas y suicidios han ido en aumento drásticamente. La realidad es que varios espacios considerados no clínicos no han fungido su labor preventiva en aras de coadyuvar al fortalecimiento de habilidades socioafectivas para el mejor afrontamiento de factores de riesgo. También, las instituciones de salud no han logrado llevar a cabo acciones lo suficientemente exitosas para ver un decremento significativo de padecimientos mentales.

Tal parece que existe una ruptura de paradigmas y prácticas científicas respecto a las acciones de prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación, que ha ocasionado aislarlas y descontextualizarlas, restando toda posibilidad de llevarlas a un escenario de trabajo holístico, integral e integrador. A decir verdad, en México no se previene, los diagnósticos son realizados con una brutal ligereza metodológica, sin apego a la CIE-10, (pronto CIE-11) y los tratamientos no necesariamente están apegados a evidencia empírica de su eficacia, y la rehabilitación parece ser solo parte de un discurso utópico.

Aunque exista una Ley General de Salud, en México hoy en día no existe una Ley General de Salud Mental salvo aquel DECRETO por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones de la Ley General de Salud, en materia de Salud Mental y Adicciones (16/05/2022), no así una Ley General que permita sentar las bases de las acciones específicas que han de realizarse para la prevención, diagnóstico y tratamiento de los trastornos mentales, ni mucho menos de los actores responsables de todos los mecanismos de operación.

LEYES LOCALES DE SALUD MENTAL: EL CASO DE LA CDMX (ANTES DISTRITO FEDERAL)

La salud mental se convierte en una especie de mito o de leyenda, todos saben que es necesaria, pero nadie sabe qué es exactamente, ni mucho menos cómo regular los actores e instituciones relacionados.

Hoy en día solo cuatro entidades del territorio cuentan con una Ley de Salud Mental: Estado de México, Jalisco, Michoacán y la CDMX. Se analizará algunos de los artículos más relevantes de la Ley de Salud Mental de ésta última.

Publicada en la Gaceta Oficial del Distrito Federal el 23 de febrero de 2011 y reformada el 18 de diciembre de 2014.

Artículo 1°. La presente Ley es de orden público, interés social y observancia general, aplicable en el Distrito Federal para Instituciones públicas, sociales y privadas que planifiquen, administren y coordinen los servicios de salud mental y tiene por objeto:

I) Regular las bases y modalidades, para garantizar el acceso a los servicios de salud mental del Distrito Federal, con un enfoque de derechos humanos e incorporando la perspectiva de género.

II) Establecer los mecanismos adecuados para la promoción, prevención, evaluación, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y fomento de la salud mental en instituciones de salud pública del Distrito Federal, así como para personas físicas o morales de los sectores social y privado, que coadyuven en la prestación de servicios en los términos y modalidades establecidas en la presente Ley;

III) Definir los mecanismos y lineamientos para promover la participación de la población, en el desarrollo de los programas de salud mental del Distrito Federal, y

IV) Las demás que le señalen otras leyes y disposiciones aplicables. Los residentes, gozarán de los beneficios que otorga la Ley que Establece el Derecho al Acceso Gratuito a los Servicios Médicos y Medicamentos a las personas residentes en el Distrito Federal que carecen de Seguridad Social Laboral.

Artículo 2°. La salud mental, se define como el bienestar psíquico que experimenta de manera consciente una persona como resultado de su buen funcionamiento en los aspectos cognoscitivos, afectivos y conductuales, que le permiten el despliegue óptimo de sus potencialidades individuales para la convivencia, el trabajo y la recreación, de manera que pueda contribuir a su comunidad.

(REFORMADO PRIMER PÁRRAFO, G.O.D.F. 23 DE SEPTIEMBRE DE 2014) Artículo 6. Además de los derechos a que se refiere el artículo 10 de la Ley de Salud, a las disposiciones legales de los Tratados y Convenios internacionales, las personas usuarias de los servicios de salud mental tendrán derecho:

(REFORMADA, G.O.D.F. 23 DE SEPTIEMBRE DE 2014) I. Al acceso oportuno, a una atención integral y adecuada por los servicios de salud mental;

(REFORMADA, G.O.D.F. 23 DE SEPTIEMBRE DE 2014) IV. Ser informado sobre las campañas, planes, programas y servicios que proporcione el Gobierno y las instituciones sociales y privadas en materia de salud mental;

(REFORMADA, G.O.D.F. 23 DE SEPTIEMBRE DE 2014) V. A conservar la confidencialidad de información personal, a una historia clínica de conformidad con lo establecido en las normas oficiales y al anonimato de los participantes en estudios;

(REFORMADA, G.O.D.F. 23 DE SEPTIEMBRE DE 2014) VI. A que se informe al padre, madre, tutor o representante legal con veracidad de la condición y el posible efecto del programa, campaña o tratamiento que reciba la persona usuaria, en caso de que sea menor de edad o incapaz. Lo anterior es aplicable a toda la población, incluida aquella que se encuentra en unidades médicas de reclusorios y comunidades para adolescentes, así como a grupos vulnerables;

(REFORMADA, G.O.D.F. 23 DE SEPTIEMBRE DE 2014) VII. A que se le apliquen exámenes de valoración, confiables y actualizados que consideren su entorno social o característica a estudiar y a conocer los alcances y las limitaciones de las evaluaciones realizadas;

(REFORMADA, G.O.D.F. 23 DE SEPTIEMBRE DE 2014) VIII. A solicitar su diagnóstico diferencial, a recibir atención especializada, a contar con un plan o programa integral de tratamiento para la recuperación de sus funciones cerebrales, habilidades cognitivas, proceso de aprendizaje, así como a la reinserción al ámbito social y productivo, conservando su integridad psicológica, incluyendo a pacientes que hayan estado reclusos en un hospital o pabellón penitenciario psiquiátrico o establecimiento especializado en adicciones;

(REFORMADA, G.O.D.F. 23 DE SEPTIEMBRE DE 2014) XI. A la rehabilitación que le permita la reinserción familiar, laboral y comunitaria;

(REFORMADA, G.O.D.F. 23 DE SEPTIEMBRE DE 2014) XIII. A otorgar o no su consentimiento informado.

Resulta inconcebible la falta de una ley general que garantice la eficiencia de los servicios sanitarios en materia de salud mental y más aún cuando las cifras establecen una tendencia abrumadora de patología mental en sectores sociales que de por sí se encuentran en condiciones de vulnerabilidad.

Si bien es cierto que la Ley de Salud Mental de la CDMX tiene como eje rector el principio de inclusión, incurre en generalizaciones que no consideran realidades específicas de sectores sociales vulnerables, por ejemplo; personas adultas mayores o con discapacidad e incluso personas con enfermedades crónicas y terminales. Es bien cierto que la Ley es de carácter general; sin embargo, debe contemplarse circunstancias latentes que afecta a sectores amplios de la sociedad mexicana.

RESULTADO

LA PREVENCIÓN EN LA SALUD MENTAL

Se ha comentado en anteriores párrafos la necesidad de regular la atención de la salud mental como actividad de prevención primaria, donde la universalidad esté garantizada y que además sean esfuerzos que permita a la comunidad desarrollar competencias personales y sociales para disminuir la posibilidad de desarrollar alguna patología mental. También bríos que permitieran erradicar estigmas y prejuicios de lo que representa lo “mental” y convertir su cuidado en una práctica que garantice mejores condiciones para mayor calidad de vida.

La OMS en el 2004 señala que las tres ideas medulares para el mejoramiento de la salud están basadas en los siguientes ejes:

- A) La salud mental es parte integral de la salud (y no entidad aislada y descontextualizada);*
- B) La salud mental es más que la ausencia de enfermedad ya que comprende un estado de equilibrio bio-psico-social; y*
- C) La salud mental está íntimamente relacionada con la salud física y conducta.*

De esta manera, la salud mental es vista como una entidad multifactorial y multidimensional, al comprender que su definición no solo se circunscribe a aspectos meramente clínicos y que forma parte de las construcciones sociales de la vida diaria. Es un hecho que la salud mental es base para el bienestar, el equilibrio y el buen funcionamiento del individuo en la sociedad (Benassini, 2001).

Entonces ¿La salud mental debe ser considerada como parte de la salud pública? En efecto, si se considera que es parte constitutiva del ser humano y que además es imposible disociarla de la salud física, entonces es más que obligado multiplicar esfuerzos para que la salud mental se convierta en eje rector de mejoras en la calidad de vida.

Al igual que otras enfermedades, las patologías o trastornos mentales tienen relación estrecha con condiciones sociales, económicas e incluso culturales. Hoy, por ejemplo, nadie desmiente la relación entre trastorno mental y pobreza o depresión y vulnerabilidad social, etc.

Ante la noción de la salud mental como constructo social y no meramente clínico, entonces surge la necesidad de redimensionar los factores que tienen que ver con su promoción en el marco de la salud pública.

La OMS (2004) señala que la promoción de la salud ha sido definida como acción para abordar el rango completo de determinantes de la salud que potencialmente se pueden modificar. De esta manera, la promoción y la prevención son actividades que necesariamente se relacionan. Debido a que la promoción se ocupa de las determinantes de la salud y la prevención se centra en las causas de la enfermedad.

Pero ¿A través de qué evidencias se desarrolla la promoción de la salud mental?

Es necesario recordar que, por su composición multifactorial, es prácticamente imposible delimitarlo a tal punto que su estructura fuera unifactorial y unidimensional, por ello la evidencia que sostiene la práctica de la promoción de la salud se basa en la noción de prudencia. Según la OMS ésta advierte que es imposible tener completa certeza, pues se reconoce que hay cierta deficiencia en ella, pero que sí se puede tener certeza de la calidad de la evidencia para hacer recomendaciones en torno a ella. De lo anterior se desprende cuatro tipos de evidencia.

Tipo A: Se sabe lo que funciona, cómo funciona y la repetición es universal.

Tipo B: Se sabe lo que funciona, se sabe cómo funciona, pero la repetición es limitada.

Tipo C: Se sabe lo que funciona, la repetición es universal, pero no se sabe cómo funciona.

Tipo D: Se sabe lo que funciona, no se sabe cómo funciona y la repetición también es limitada.

Por su naturaleza sociocultural, la promoción de la salud mental debe considerarse de tipo b, es decir, las prácticas y métodos no necesariamente podrán replicarse dada la complejidad de su misma estructura.

Ya se comentó que la promoción de la salud está estrechamente relacionada con la prevención; sin embargo, poco se ha dicho de los niveles de ésta última. Una de las críticas más severas consiste en que la universalidad del acceso a la prevención de la patología mental no existe, y más bien se llevan a cabo acciones “correctivas” que pretenden “la cura” de comportamientos, sentimientos y pensamientos desviados. Por tal motivo, es conveniente detenerse a realizar una breve descripción de los niveles de prevención y de las acciones encaminadas hacia la salud mental.

Se debe entender que la prevención consiste en el conjunto de medidas para evitar que aparezca cierto tipo de patología, así como también las acciones destinadas a mitigar el impacto de la enfermedad cuando ésta ya está presente. La prevención se puede clasificar en tres niveles a saber.

Según Vignolo (2011) la prevención primaria consiste en acciones destinadas a evitar la aparición de una patología reduciendo los factores de riesgo y fortaleciendo habilidades de afrontamiento. En este sentido, tal parece que el modelo biomédico-clínico en materia de salud mental ha fracasado. En primera instancia porque dicho modelo se orienta a la enfermedad y no a la promoción y prevención de la salud. La “cura” se convierte así en el objetivo anhelado. De esta manera, la suerte de la mayoría es desesperanzadora cuando la realidad social sugiere que muy pocos tienen acceso a servicios especializados en la materia (psicología y psiquiatría)

Por otra parte, el concepto “salud mental” ha tomado matices completamente biomédicos y por ello las acciones preventivas fuera de las clínicas y hospitales son prácticamente inexistentes ¿Por qué en las escuelas no se realiza prevención primaria? ¿Por qué aún resulta inaccesible hablar de suicidio, depresión y ansiedad en preescolares, primarias y secundarias? ¿Será necesario que apoyos multidisciplinarios escolares tomen mayor protagonismo en la implementación de acciones preventivas en pro de la salud mental?

Ya ni hablar de sectores sociales que están expuestos a mayores condiciones de vulnerabilidad social; de esos que ni en las encuestas epidemiológicas de trastornos psiquiátricos son incluidos, o es que quizá los “encuestadores” no saben cómo llegar a la sierra o a lugares donde los caminos ni siquiera están bien

definidos; ahí el GPS no sirve. No hay que olvidarse de los adultos mayores, ese sector social al que se le ha quitado, en varias ocasiones, el derecho a tener una vida digna. Ellos con todos sus achaques y malestares no tienen derecho a gozar de buena salud mental, pues ya no son productivos para el modelo económico imperante; es más, representan un gasto innecesario, a ellos solo les queda esperar que el término de su vida sea tolerable.

Entonces el artículo 72 de la Ley General de Salud que prioriza la salud mental ¿Qué alcance ha tenido? ¿Es real que la salud mental se ha convertido en área fundamental de los esfuerzos en materia de salud? La evidencia sugiere que no es así, más bien el “derecho a gozar de salud mental” se ha convertido en privilegio de solo algunos cuantos.

Prevención secundaria: Consiste en las acciones de diagnóstico temprano para un tratamiento oportuno. El fin último consiste en el control de la enfermedad y así evitar su propagación a niveles significativos.

De nueva cuenta, parece ser que las leyes que norman el acceso a la salud mental solo han quedado en propuestas que idealmente deben funcionar, sin que ello signifique que operativamente sea factible.

Por ejemplo, el artículo 1 de la Ley de Salud Mental que opera en la CDMX garantiza los mecanismos de prevención y tratamiento de los trastornos mentales. Al respecto cabe poner el dedo en el renglón ¿Por qué la ansiedad y la depresión se consideran problemas de salud pública y no se ha logrado disminuir su prevalencia? ¿Qué evaluación se ha realizado acerca de la eficiencia, eficacia, pertinencia y conveniencia de las acciones de prevención secundaria de la ansiedad y depresión? De nueva cuenta, la salud mental se convierte en privilegio de algunos cuantos y no un derecho de todos.

Importancia de los valores constitutivos y contextuales en el abordaje de la salud mental

Ahora bien, el mero hecho de que la Ley de Salud Mental esté en vigor en la actual CDMX, no ha garantizado de ninguna manera una cobertura amplia ni mucho menos integral, pues de nueva cuenta pareciera ser que dicha Ley norma aspectos clínicos y no preventivos de la patología mental. Por otra parte, es necesario señalar que en la actualidad han surgido inmensidad de enfoques, principalmente psicológicos, que no han sido regulados y cuya evidencia científica acerca de su confiabilidad son escasas e incluso nulas, generando con ello prácticas clínicas pseudocientíficas (Flores de Bach, Constelaciones familiares, Terapias bioenergéticas, etc.) que pueden poner en riesgo la integridad y vida del paciente.

Señala Becerra (2004) que la creación de una ley federal o general es vital para el desarrollo del país, ya que eso permitiría garantizar el beneficio de acceso general a los servicios de salud, así como la normatividad del personal sanitario especializado, no se trata pues de una necesidad trivial; más bien se trata de abordar una problemática de salud pública.

La Ley Federal de Salud Mental reglamentaría el derecho a la protección que tiene toda persona en los términos del artículo 4° de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en donde se establecen las bases para el acceso a los servicios sanitarios y la concurrencia de la Federación y las entidades federativas en materia de salud general. También el artículo 1° serviría como sustento dado que está orientado a las garantías individuales, haciendo que la salud mental sea un derecho humano por excelencia, sin importar algún tipo estigma o prejuicio.

De igual manera, Becerra comenta que dicha ley sería de orden público, interés social y observancia general, aplicable en cada rincón de México y serviría como instancia reguladora de toda institución privada o pública orientada a la salud mental.

Toda vez realizado un ejercicio de reflexión, la propuesta de La Ley Federal de Salud Mental debería considerar:

A) Normar y regular el acceso a los servicios de salud mental con perspectiva de inclusión y apegada al artículo 1° de las garantías individuales establecidas en la Carta Magna.

B) Establecer y promover los procedimientos que permitan la promoción, prevención primaria, secundaria y terciaria, así como el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de las personas que requieran de los servicios de salud mental.

C) Promover desde la infancia, en cada centro de educación preescolar y primaria, el desarrollo de competencias sociales, socioafectivas y cognitivas que permita a los futuros adolescentes y adultos jóvenes tener mayores fortalezas para enfrentar factores de riesgo y sucesos de vitales.

D) Garantizar que los procedimientos empleados para la promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación estén sujetos a evidencia científica de su confiabilidad, eficiencia y eficacia.

E) Garantizar que todos los procedimientos usados estén apegados a los principios bioéticos de justicia, beneficencia, no maleficencia y autonomía.

Es cierto que la Constitución no hace referencia clara a la salud mental ni mucho menos a los principios éticos sin embargo la salud, desde una visión integral, debe considerarse una garantía individual y no un privilegio que solo unos cuantos pueden alcanzar.

Al normar y regularizar los mecanismos que guíen la práctica de la salud mental entonces se acabarán los estigmas y prejuicios sociales de lo que representa ser “enfermo mental” para dar lugar a consensos sociales sobre las implicaciones de cuidarse. Quizá, en términos sociales, es uno de los logros que mayor impacto tendría.

Pero también no se debe olvidar que la práctica de la ciencia, y de la medicina en específico, están supeditadas a valores e intereses que escapan de lo puramente epistémico y de la noción de bien común. Al respecto podría cuestionarse sobre la pertinencia y conveniencia de normar la práctica en salud mental ¿Quiénes serían los más beneficiados? ¿Quiénes pondrían en riesgo sus intereses?

Bien señala Murguía (2017) que la confianza en la ciencia en general, y de la medicina en particular están deterioradas; además de que la tradición neoliberal de la medicina ha sufrido severos cambios que van de finales del siglo pasado hasta ahora, que se relacionan con el vínculo de la medicina con otras esferas sociales, con la transformación de la práctica profesional, por la mediación del conocimiento tecnocientífico, así como el cuestionamiento a que es sometida hoy su autoridad epistémica.

La salud mental, hoy prioridad de la psicología y psiquiatría, se convierte entonces en un concepto que va mucho más allá de los síntomas, signos o diagnósticos realizados por “especialistas” en la materia. El énfasis en la palabra es porque a final de cuentas son ellos mismos, los especialistas, los que definen quiénes cumplen con los criterios para ser parte de ellos. La práctica de la salud mental y de la medicina en general, se convierte así en una especie de rituales ocultos que difícilmente pueden llegar a ser entendidos por el común denominador.

En la misma secuencia de ideas, Merton afirma que los métodos técnicos empleados para alcanzar los fines institucionales proporcionan la definición de conocimiento apropiada. Las normas derivan del objetivo y de los métodos y no al revés. Toda la estructura de normas técnicas y morales conduce al objetivo final. Las normas de la ciencia, y por consiguiente de las prácticas clínicas poseen una justificación metodológica, pero son obligatorias, no solo porque constituyen un procedimiento eficiente, sino también porque se les cree correctas y buenas. Son prescripciones morales tanto como técnicas.

Si bien es cierto y como ya se apuntó, la práctica de la salud mental ha estado históricamente enfocada al estudio y tratamiento de enfermedades, de esta manera se ha justificado la necesidad de los métodos de

tratamiento que han generado etiquetamiento, prejuicio y discriminación, pero en su lado opuesto han sido la bandera de lucha de sectores que han definido qué comportamientos, cogniciones, emociones y sentimientos son funcionales y disfuncionales y cómo corregirlos. Se trata pues de crear la enfermedad y al mismo tiempo la cura, sustentadas en la autoridad de especialistas que se les atribuye a dichos sectores.

Risjord (2014) al respecto señala que existen dos tendencias sobre el análisis de la influencia de los valores en la práctica de las ciencias. Por una parte, se encuentra la tesis dura, que señala que la ciencia está libre de valores contextuales y que solo son los valores constitutivos que determinan el hacer de los “expertos”. Pero también se encuentra la tesis moderada que afirma que en la ciencia la influencia de los valores contextuales también es latente y que incluso puede estar a la par de los valores constitutivos.

Partiendo de la idea anterior, la salud mental no es ajena a la práctica de las ciencias médicas y del comportamiento, pero tampoco lo es de las ciencias sociales y del derecho es decir es un constructo interdisciplinario donde la visión de varias disciplinas converge. En este sentido, no se puede negar la influencia de valores contextuales (económicos, políticos, morales) incluso en el mismo nivel que los constitutivos (principios bioéticos) en los procedimientos de prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación.

Para nadie es algo oculto que la industria farmacéutica con todo su poderío económico financia grandes proyectos de investigación para encontrar enfermedades que pueden atenderse con los fármacos que ya se poseen, por ejemplo, la depresión. Quizá se puede citar innumerables ejemplos que darán cuenta de la enorme influencia de valores “ajenos” al desarrollo “puro” de las ciencias, si es que cabe la posibilidad de pensarlo así.

Murguía señala que el científico elige lo que observa guiado por su marco teórico, dado que no podría hacerse de otra manera, porque la pretensión de observación sin teoría es epistémicamente insostenible. Pero además esa selección de lo que ve y cómo lo ve, también está cargada de valores contextuales (por ejemplo, los económicos) y los constitutivos.

CONCLUSIONES

Hoy más que nunca es necesario promover una Ley General de Salud Mental que permita garantizar el acceso a servicios de sanitarios de calidad en la materia, y que además tenga como eje rector el principio de universalidad e inclusión, solo así la salud mental será un derecho de todos los mexicanos y no un privilegio de unos cuantos.

Para poder alcanzar esta posibilidad, es necesario que se considere que la salud mental es una condición que no solo significa la ausencia de enfermedad, sino también la posibilidad de ser funcional en el contexto social, ello permite entender que al igual que una enfermedad física un trastorno mental llega a ser incapacitante e incluso mortal.

La prevención primaria en materia de salud mental debe ser prioridad, ya que solo desde un modelo interdisciplinario que involucre los saberes de varias ciencias se podrá desarrollar un modelo bio-sociocultural que permita entender a la salud mental como un constructo cuya realidad social es compleja, multidimensional y multifactorial, solo así el modelo biomédico-clínico podrá complementarse para dar lugar una visión mucho más social y comunitaria de la salud mental.

Especial énfasis merece el hecho de que el acceso a la salud mental llegue a aquellos sectores de mayor vulnerabilidad, no solo se trata del sector social económicamente productivo, sino más bien de hacer notar los valores bioéticos de beneficencia (obligación de actuar anteponiendo

los intereses y suprimiendo prejuicios) no maleficencia (no actuar con la intención de causar daño al otro), es decir que las prácticas profesionales estén apegadas a procedimientos que tengan evidencia empírica, y justicia (abstenerse de tratos desiguales por condiciones culturales, sociales o económicas) Al final del día el derecho a la salud mental debe ser una garantía individual por el simple hecho de ser personas, de ser mexicanos.

Muy difícil será erradicar estigmas y prejuicios referentes a la salud mental, y por supuesto a los trastornos de ésta; sin embargo, en la medida en que se norme con toda la precaución posible y sobre todo anteponiendo principios éticos, la sociedad reconstruirá los significados compartidos que hasta ahora tiene, por ejemplo “ir con el psicólogo” o “estar en tratamiento psiquiátrico”

Apostar a todos los cambios señalados, no solo es cuestión de proponer una Ley General de Salud Mental, más bien se trata de apostar a un modelo integral e integrador que contemple múltiples aristas acerca de la conformación de la salud mental, pues como ya se ha mencionado, hablar de salud no solo es ausencia de enfermedad.

Definitivamente hoy más que nunca se necesita que los “expertos” en la materia salgan a las calles y trabajen con la comunidad, desde la comunidad, ya que el modelo clásico donde el experto asume una posición casi omnipotente es caduca, inútil y retrograda. Realizar prevención primaria en las calles, con los sectores sociales de mayor vulnerabilidad, sería una de las mayores hazañas a lograr.

Proponer e incluso poner en marcha fundamentos legales para que operen normatividades que regulen el acceso a los servicios de salud mental en todo el país, no es la mayor cuenta pendiente, apostar a un paradigma que anteponga la práctica de la salud mental como acción social y universal y con base en ello, ahora sí proponer normas regulatorias, es la mayor deuda que se tiene con la sociedad mexicana, en especial con aquellos que son olvidados en las estadísticas nacionales sobre epidemiología psiquiátrica, adicciones, calidad de vida, etc. Sí, con ellos que no tienen voz y que no son escuchados, con aquellos a los que les resta sobrevivir padeciendo. Sí, con aquellos a los que históricamente se les ha dado la espalda, curiosamente a los que representan las mayorías. No se trata de hacer una práctica de la salud mental de “expertos”, se trata de hacer de la salud mental una práctica social.

REFERENCIAS

- Barcelata, B. (2015) Jóvenes en riesgo: Una mirada desde la resiliencia. México: Manual Moderno
- Beccerra, O. (2014) Una perspectiva histórica, jurídica y bioética *Persona y Bioética* 6 (2): 237-253
- Benassini, O. (2001). “La atención psiquiátrica en México del siglo XXI”. *Salud Mental*, 24 (6): 62-73, México: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.
- Desviat, M. (2006). “La antipsiquiatría: crítica a la razón psiquiátrica”. *Norte de salud mental*. 8 (25): 8-17.
- DOF (16/05/2022). DECRETO por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones de la Ley General de Salud, en materia de Salud Mental y Adicciones. Recuperado el 1 de noviembre de 2023, de DOF - Diario Oficial de la Federación.
- Oficina de Información Científica y Tecnológica para el Congreso de la Unión (2018). *La salud mental en México*, 1 (2): 1-6.
- Organización Mundial de la Salud (2004) *Promoción de la salud mental: conceptos, evidencia emergente y práctica*. Ginebra: OMS.

- Risjord, M. (2014). *Philosophy of social science: A contemporary introduction*. New York: Routledge.
- Souza, M. & y Cruz, D. (2010). Salud mental y atención psiquiátrica en México” *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* (6):17-23.
- Vignolo, J. (2011). Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud *Prensa Médica Latinoamericana*. 10, (1): 11-14.
- Página electrónica
- www.aldf.gob.mx/archivo-2boof46641b3fa38c97453e24b3f8468.pdf.

ANEXO I. Directrices oficiales nacionales e internacionales de Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e. V. Richtlinie und Kommentar [Directrices y comentarios]. Pharmazeutische Industrie, 1985, 47(6):627-632.

Comunidad Europea Stability test on active ingredients and finished products. Note for guidance concerning the application of Part 1, Section F. Annex to Directive 75/318. En: The rules governing medicinal products in the European Community. Vol. I, the rules governing medicinal products for human use in the European Community (III/3574/92). Bruselas, EEC Office for Official Publications of the European Community, 1991:50.

Conferencia Internacional sobre Harmonization Stability testing of new drug substances and products. Harmonised tripartite guideline. 1993 (puede solicitarse a ICH Secretariat, c/o IFPMA, 30 rue de StJean, 1211 Ginebra, Suiza).

Convención de la Inspección Farmacéutica. Stability of pharmaceutical products: collected papers given at a seminar, Salzburg, 9-11 June 1976 (puede solicitarse a: Secretariat to the Convention for the Mutual Recognition of Inspections in Respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products, c/o EFTA Secretariat, 9-11 rue de Varembe, 1202 Ginebra, Suiza).

European Organization for Quality Control. Cartwright AC. The design of stability trials (memorandum and conclusions). Londres, European Organization for Quality Control, Section for Pharmaceutical and Cosmetic Industries, 1986.

Ex República Democrática Alemana. Testing of medicaments. International digest of health legislation, 1987, 38(2):309, - 316. (La referencia original se encuentra en: First regulations of 1 December 1986 for the implementation of the Medicaments Law. Testing, authorization, and labeling of medicaments intended for use in human medicine. Gesetzblatt der Deutschen Demokratischen Republik, Part I, 10 de diciembre de 1986, 37:479- 483.)

Pharmacopoeia of the German Democratic Republic, versión en inglés. Serlfn, 1988:99 (AS DDR 85).

Expiration dating and stability testing for human drug products. Inspection technical guide. Rockville, MD, Administración de Alimentos y Medicamentos, 1985, N° 41. Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e. V.

Guidelines for stability studies for human drugs and biologics. Rockville, MD, Center for Drugs and Biologics, Office of Drug Standards, Food and Drug Administration, 1987.

Japón. Draftpolicy to deal with st8bility data required in applying for approval to manufacture (import) drugs and draft guidelines for stability studies. Tokio, Oficina de Asuntos Farmacéuticos, Ministerio de Salud y Asistencia Social, 1990.

Raghuvanshi, D., Nkepang, G., Hussain, A., Yari, H. y Awasthi, V. (2017). Estudio de estabilidad de un fármaco contra el cáncer ácido 4-(3, 5-bis(2-clorobencilideno)-4-oxo-piperidina-1-il)-4-oxo-2-butenóico (CLEFMA) utilizando un método de HPLC indicador de estabilidad. Revista de análisis farmacéutico, 7(1), 1-9.

GLOSARIO

Cadena de frío: La red o cadena de frío se define técnicamente como el conjunto de sistemas logísticos diseñados para mantener los productos en condiciones específicas de temperatura ininterrumpida, durante su almacenamiento, transporte y distribución. Se involucra al personal, la infraestructura, los equipos y los procedimientos del establecimiento.

Datos suplementarios: Son los datos de estabilidad correspondientes a lotes en pequeña escala, formulaciones afines y productos que se presentan en recipientes distintos de los que se proponen para la comercialización, así como las bases científicas en que se apoyan los procedimientos analíticos, el periodo propuesto para la repetición de las pruebas o el tiempo de conservación y las condiciones de almacenamiento.

Estabilidad: Capacidad de un producto farmacéutico para conservar sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas dentro de límites especificados, a lo largo de su tiempo de conservación.

Estudios de estabilidad en tiempo real (a largo plazo): Son los experimentos relacionados con las características físicas, químicas, biológicas, biofarmacéuticas y microbiológicas de un medicamento, durante y más allá del tiempo de conservación y el periodo de almacenamiento previstos, y que se hacen en muestras mantenidas en condiciones de almacenamiento semejantes a las que habrá en el mercado al que van destinadas. Los resultados se utilizan para determinar el tiempo de conservación, confirmar el tiempo de conservación previsto y recomendar las condiciones de almacenamiento.

Fecha de caducidad: Es la fecha que se inscribe en el recipiente individual de un producto medicamentoso (generalmente en' la etiqueta) y que precisa el momento hasta el que es de esperar que el producto se ajuste a sus especificaciones, siempre y cuando se haya almacenado correctamente. Se establece para cada lote agregando el tiempo de conservación a la fecha de fabricación.

Lote: Es la cantidad definida del producto obtenido en un proceso único o en una serie de procesos y que, por consiguiente, cabe esperar que sea homogéneo. En la fabricación continua, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por la homogeneidad prevista.

Periodo de utilización: Es el tiempo durante el cual puede usarse una preparación reconstituida o la forma farmacéutica acabada que viene en un recipiente abierto de dosis múltiples.

Procedimientos: Procedimientos Normalizados de Operación o PNO son documentos escritos que sirven para indicar cómo realizar una operación de manera reproducible.

Pruebas aceleradas de estabilidad: Estudios ideados para aumentar la tasa de degradación química y de alteración física de un medicamento sometiénolo a condiciones de almacenamiento excesivas como parte del programa estructurado de pruebas de estabilidad. Los datos así obtenidos, además de los provenientes de estudios de estabilidad en tiempo real, se pueden usar para evaluar los efectos químicos a largo plazo en condiciones no aceleradas y para determinar los efectos de las desviaciones a corto plazo de las condiciones de almacenamiento señaladas en la etiqueta, como podría ocurrir por ejemplo durante el transporte. Los resultados de las pruebas aceleradas no siempre permiten predecir alteraciones físicas.

Pruebas de estabilidad: Serie de pruebas concebidas para obtener información sobre la estabilidad de un producto farmacéutico, a fin de definir su tiempo de conservación y su periodo de utilización en determinadas condiciones de envase y almacenamiento.

Temperatura cinética media: Cifra única de temperatura de prueba para un producto medicamentoso que corresponde a los efectos sobre las características cinéticas de la reacción química de una distribución determinada temperatura-tiempo. Se calcula una temperatura cinética media para cada una de las cuatro zonas climáticas del mundo, aplicando la fórmula elaborada por Haynes. Normalmente, tiene un valor más alto que la temperatura aritmética media.

Tiempo de conservación: Periodo durante el cual cabe esperar que un producto medicamentoso, si se almacena correctamente, cumpla con la especificación¹ (Por «especificación del tiempo de conservación» se entiende los requisitos que deben cumplirse a lo largo del tiempo de conservación del producto medicamentoso {no debe confundirse con la «especificación de expedición o distribución»}) que se determina mediante estudios de estabilidad practicados en varios lotes del producto. El tiempo de conservación sirve para establecer la fecha de caducidad de cada lote.

Zonas climáticas: Cuatro zonas en que se divide el mundo sobre la base de las condiciones climáticas que prevalecen en el año (véase la sección 2).