



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD EXPERIMENTAL DE CIENCIAS Y TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUIMICA
COORDINACION DE PASANTIAS



ANALISIS FISICOQUIMICO DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS EN LAS DIFERENTES ETAPAS DEL PROCESO DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

Presentado por:
Br. Diana Duran

Tutor Académico:
Dr. José Jiménez

Tutora Empresarial:
Dra. Greta Holmquist

Febrero, 2011

RESUMEN

Las pasantías fueron realizadas ejerciendo funciones de analista de control de calidad del laboratorio de análisis fisicoquímico dentro de la empresa Pfizer Venezuela S.A. En el área de control de calidad se inspecciona las especificaciones de los medicamentos en las diferentes etapas del proceso de producción. El objetivo es verificar que los productos se encuentren dentro de las especificaciones establecidas por la USP.

El control de calidad realizado involucra inspección del aspecto físico y dimensiones de las tabletas, friabilidad, variación de peso, pH, viscosidad, gravedad específica, porcentaje de pérdida por secado porcentaje de humedad, volumen específico de polvos; que son variables que están relacionadas directamente con el proceso. También se determina la potencia de diferentes formas de dosificación, que incluyen tabletas, capsulas, suspensiones orales, jarabes e inyectables; de los diferentes medicamentos registrado bajo la marca.

Adicionalmente se llevo a cabo la determinación de propiedades importantes en el proceso de producción de fármacos como lo son la disolución de formas e dosificación sólidas y la potencia en tres fases del producto; las cuales son indicadores del índice de calidad de gran importancia para a industria farmacéutica.

Los objetivos se cumplieron satisfactoriamente en el periodo de pasantías, o cual resultado muy gratificante y de gran importancia ya que se consolidan los conocimientos adquiridos durante toda la carrera y se entiende la finalidad o la función del licenciado en química dentro de la industria.

INDICE

INTRODUCCION.....	6
CAPITULO I	
1. OBJETIVOS.....	7
1.1. OBJETIVO GENERAL.....	7
1.2. OBJETIVO ESPECIFICO.....	7
2. IDENTIFICACION DE LA EMPRESA.....	7
2.1.MISION.....	8
2.2.VISION.....	8
2.3.VALORES CORPORATIVOS.....	8
CAPITULO II	
3. FUNCION EN LA EMPRESA.....	9
4. ACTIVIDADES REALIZADAS.....	10
5. METODOLOGIA.....	10
6.1. Determinación de la Gravedad Especifica de un liquido.....	10
6.2. Disolución de una Forma Farmacéutica.....	11
6.3. Determinación de porcentaje de humedad de una forma farmacéutica.....	12
6.4. Determinación del porcentaje de perdida por secado de una forma farmacéutica.....	13
6.5. Determinación de la potencia de una forma farmacéutica.....	14
6.6. Determinación de la Viscosidad de un Liquido.....	17
6.7. Determinación del volumen Especifico de un polvo.....	18
6. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	19
7. LOGROS Y APRENDIZAJE.....	20

8. CONCLUSIONES.....	21
9. RECOMENDACIONES.....	22
10. GLOSARIO DE DEFINICIONES Y TERMINOS.....	22
Acetaminofen.....	22
Acido Esteárico.....	22
Besilato de Amlodipina.....	23
Benzilpenisilina Sodica.....	23
Capsula.....	24
Clorhidrato de Meclizina.....	24
Clorhidrato de Piridoxina.....	25
Clorpropamida.....	25
Dosis.....	26
Droga.....	26
Excipiente.....	26
Estabilidad.....	26
Farmacología.....	27
Fármaco.....	27
Fluconazol.....	27
Forma Farmacéutica.....	27
GPM.....	28
Glicerina.....	28
Hiclato de Doxiciclina.....	29
Lote.....	29
Medicamento.....	29
Materia Prima.....	30
Mesilato de Doxasosina.....	30
Monografía.....	31
Pamoato de Pirantel.....	31
Pamoato de Oxantel.....	31
Principio activo.....	32
Producto Terminado.....	32
Potencia.....	32
QAP.....	32
Soluciones.....	32
Suspensión.....	33
Tableta.....	33
Uniformidad de Contenido	33
USP.....	33
USP-NF.....	34
Validación.....	34

11. GLOSARIO DE FUNDAMENTOS DE ANALISIS, TECNICA Y EQUIPOS ISNTRUMENTALES.....	34
Densidad y Gravedad Especifica.....	34
Desintegración.....	35
Determinación de pH.....	36
Disolución.....	36
Friabilidad.....	37
Espectrofotometría UV.....	38
Porcentaje de Humedad.....	49
Porcentaje de Perdida por Secado.....	40
Titulación Acido Base.....	40
Titulación Yodo métrica.....	41
Variación de Peso o Uniformidad de Masa.....	41
Viscosidad.....	42
Volumen especifico.....	42
 BIBLIOGRAFIA.....	 43

INTRODUCCION

La realización de las pasantías es una actividad de gran importancia para complementar la formación de un Licenciado en Química, con un enfoque profesional, que permite la exitosa incorporación a la estructura organizacional de la industria. Las acciones realizadas fomentan la inclusión de los valores necesarios en el aprendizaje del Licenciado, para aportar su conocimiento técnico y científico a través de la ejecución de responsabilidades asignadas; y así cumplir con los objetivos de la empresa.

Las pasantías se llevaron a cabo en la empresa Pfizer Venezuela S.A., la cual pertenece al ramo industrial farmacéutico. La organización Pfizer se caracteriza por sus altos estándares de calidad, que la han hecho consolidarse en muchos países, además de establecer sus plantas de manufacturas en puntos estratégicos de cada continente.

La planta se dedica a la manufactura de productos farmacéuticos para el consumo humano y animal. En el proceso de manufactura se involucra el equipo de control de calidad, que se encarga de verificar que en sus productos se conserven los altos estándares de calidad necesarios, para garantizar las propiedades de cada medicamento que caracterizan a la firma Pfizer.

En este informe se dan a conocer las actividades realizadas que se llevaron a cabo en departamento de control de calidad ejerciendo funciones de analista fisicoquímico, para la consolidación de los conocimientos adquiridos durante la formación como Licenciado en Química y la adquisición de valores que permiten una incorporación satisfactoria a la industria. Adicionalmente se conoce la estructura organizacional y la función que se ejerce en la misma y como complemento al final del informe se dispone de un glosario de términos y definiciones que permiten complementar la el entendimiento de las pasantías.

Finalmente, dentro del aprendizaje adquirido que se muestra, se destaca el manejo de valores como: calidad, desempeño, integridad, trabajo en equipo, comunidad, respeto por la gente, atención centrada al cliente, liderazgo e innovación. Con estos valores aprende a llevar a cabo cada actividad realizada con perfeccionamiento, incorporarse a la comunidad de la organización a través del trabajo en equipo para obtener mejores resultados; además de aplicar los conocimientos propios para generar soluciones innovadoras y satisfacer los requerimientos exigidos por el cliente o la comunidad atendida, de tal manera que se establezca un ejemplo a seguir por los demás.

1. OBJETIVOS

1.1. OBJETIVO GENERAL

Afianzar los conocimientos adquiridos por un Licenciado en Química, a través de la ejecución de métodos de análisis fisicoquímico de mezclas y productos terminados, y el manejo de valores empresariales empleados por empresa Pfizer Venezuela S.A.

1.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Valorar los conceptos de exactitud y precisión a través de la realización de análisis fisicoquímicos de los productos de la industria farmacéutica.
2. Implementar las técnicas de analíticas aprendidas en la carrera aplicadas a la ejecución de los métodos de análisis fisicoquímico de la empresa.
3. Conocer los valores empresariales y su aplicación en el mejoramiento del proceso de producción de fármacos.
4. Implementar los valores empresariales a las actividades realizadas en la industria y a lo largo de la vida profesional.
5. Entender el funcionamiento de la estructura organizacional del departamento de control de calidad en la industria.

2. IDENTIFICACION DE LA EMPRESA

Pfizer es una compañía farmacéutica internacional con un portafolio en Venezuela de más de 130 productos, una planta manufacturera de medicamentos y una importante gestión en el área de responsabilidad social. Con más de medio siglo en nuestro país, Pfizer Venezuela se ha destacado en la región latinoamericana por su solidez, por la capacidad de su gente y equipo directivo, por el impacto de sus lanzamientos y por luchar constantemente por la promoción y presencia de sus productos¹.

El mercado que abarca la empresa se divide en Salud Humana y Salud Animal.

Pfizer Salud Humana viene a integrar las áreas de investigación, manufactura y comercialización, representadas por:

¹ www.pfizer.com.ve

- **WPO:** Worldwide Pharmaceutical Operation.
- **PGM:** Pfizer Global Manufacturing.
- **PGRD:** Pfizer Global Research & Development

Pfizer Global Manufacturing (PGM)

Unidad dedicada a la manufactura de productos farmacéuticos y de salud animal.

Pfizer Venezuela cuenta con dos plantas, ubicadas en Valencia, Edo. Carabobo, donde se elaboran diversos fármacos con destaque para las formulaciones de penicilínicos (estériles y no estériles) y con otros ingredientes activos. Pfizer cuenta con una línea de productos tanto para uso humano como animal, los cuales surten principalmente al mercado venezolano y en menor parte son exportados para el mercado latinoamericano y del Caribe.

Las operaciones de manufactura de Pfizer, en Valencia, se caracterizan por ser actualizadas. Además, éstas son compartidas globalmente.¹

2.1. MISION

Aplicar la ciencia y nuestros recursos globales para mejorar la salud y bienestar en todas las etapas de la vida.¹

2.2. VISION

Trabajando juntos por un mundo más saludable.¹

2.3. VALORES CORPORATIVOS

- **Atención centrada en el cliente:** Estamos totalmente comprometidos a satisfacer las necesidades de nuestros clientes, y nos concentramos en ello en cada momento.
- **Innovación:** La innovación es la clave para mejorar la salud y mantener el crecimiento y la rentabilidad de Pfizer.
- **Integridad:** Exigimos de nosotros y de los demás los más altos principios éticos, y nuestros productos y procesos serán de la mejor calidad.

- **Desempeño:** Nos esforzamos continuamente por mejorar nuestro rendimiento, midiendo cuidadosamente los resultados y asegurándonos de jamás poner en juego la integridad y el respeto por las personas.
- **Respeto por las personas:** Reconocemos que las personas son la base del éxito de Pfizer. Valoramos nuestra diversidad como fuente de fortaleza y estamos orgullosos de la forma en que Pfizer siempre ha brindado un trato respetuoso y digno a sus empleados.
- **Trabajo en equipo:** Sabemos que para ser una compañía de éxito debemos trabajar juntos, a menudo trascendiendo los límites geográficos y de la organización para satisfacer las necesidades cambiantes de nuestros clientes.
- **Comunidad:** Desempeñamos un papel activo en hacer de cada comunidad donde operamos un mejor lugar para vivir y trabajar, sabiendo que su vitalidad constante afecta de manera directa a la salud a largo plazo de nuestra empresa.
- **Liderazgo:** Creemos que los líderes les otorgan poder a quienes los rodean compartiendo sus conocimientos y recompensando el esfuerzo individual sobresaliente. Estamos dedicados a brindar oportunidades de liderazgo en todos los niveles de nuestra organización.
- **Calidad:** La calidad está arraigada en el trabajo de nuestros colegas y en todos nuestros Valores. Nos dedicamos a brindar atención médica de calidad en todo el mundo. Nuestros procesos y prácticas comerciales tienen la finalidad de lograr resultados de calidad que excedan las expectativas de todos los interesados directos.¹

3. FUNCION EN LA EMPRESA

Los objetivos de las pasantías se desarrollaron en el laboratorio de análisis Físicoquímico del departamento de operaciones de Calidad; en el cual se ejerce la función de analista de control de calidad de mezclas, producto terminado y estabilidad de algunos de los productos del portafolio empresarial.

Dicha actividad se lleva a cabo con la finalidad de garantizar la calidad de los productos farmacéuticos en las diferentes etapas del proceso; además de certificar que los productos fabricados cumplan con las especificaciones globales de la firma. De esta manera se ofrece al consumidor, fármacos con los altos estándares de calidad que caracterizan a la corporación Pfizer; aumentando así la confianza de los clientes y consolidando a la empresa como líder en el mercado nacional e internacional.

4. ACTIVIDADES REALIZADAS

- Determinar la apariencia física, desintegración y friabilidad de tabletas
- Determinar la disolución y variación de peso de capsulas y tabletas.
- Realizar la variación de peso de supositorios.
- Determinar la potencia de ingredientes activos de mezclas y productos terminados y productos comerciales en fase de estabilidad, tales como: tabletas, capsulas, jarabes, inyectables y suspensiones orales.
- Determinar el contenido de glicerina y acido esteárico en los supositorios.
- Realizar mediciones de pH, gravedad específica y viscosidad a mezclas líquidas.
- Medir el volumen específico de mezclas sólidas.
- Determinar el porcentaje de pérdida por secado o porcentaje de humedad (Karl Fischer) de muestras sólidas.
- Participar en las reuniones y charlas dictadas en la empresa.
- Participar en las actividades del evento Kaisen.

5. METODOLOGIA

5.1. Determinación de la gravedad específica de un líquido

El laboratorio de control de calidad de una farmacéutica requiere hacer pruebas constantemente a las materias prima y productos terminados para garantizar que los mismos cumplen ciertas especificaciones. La gravedad específica es un ejemplo de que una prueba que puede proporcionar información rápida y útil sobre la pureza de muchos líquidos. Sin embargo es un procedimiento no específico que no proporciona ninguna información sobre la naturaleza de cualquier impureza que esté presente en el líquido.

Para la determinación de la densidad y la gravedad específica se emplea el picnómetro.

Procedimiento para el uso del picnómetro:

1. Pesar el picnómetro vacío con el termómetro y la tapa.
2. Llenar el picnómetro hasta el borde esmerilado empleando la sustancia problema. Colocar el termómetro permitiendo que el líquido se desborde. Colocar la tapa y dejar que alcance el equilibrio térmico.
3. Pesar el picnómetro con la sustancia problema.
4. Vaciar el picnómetro. Lavar y secar todas sus partes.

5. Llenar el picnómetro hasta el borde esmerilado empleando agua destilada. Colocar el termómetro permitiendo que el líquido se desborde. Colocar la tapa y dejar que alcance el equilibrio térmico.
6. Pesarse el picnómetro con el agua destilada.
7. Determinar la densidad del agua.
8. Determinar la densidad de la sustancia problema.
9. Determinar la gravedad específica de la sustancia problema.

Se reporta el valor de la gravedad específica (adimensional), que también suele usarse en la determinación de la potencia.

5.2. Disolución de una Forma Farmacéutica

Las tabletas, capsulas con recubrimiento entérico, capsulas de gel suave, son algunos de los productos que se analizan. Según la fase de vida en la cual se encuentre un medicamento, se realiza una prueba de perfil de disolución o una prueba de momento específico en el tiempo. Si un medicamento está en la fase de investigación (Investigational New Drug Application, INDA) o en la fase de aplicación de un nuevo medicamento (New Drug Application, NDA) se lleva a cabo una prueba de perfil de disolución. En los productos comerciales se lleva a cabo la prueba de momento específico en el tiempo para la estabilidad del producto y la emisión. Esta etapa se lleva a cabo para todas las pruebas y generalmente busca Q del 75%, luego de una cantidad específica de tiempo.

Si no se encuentran porcentajes adecuados de Q , las pruebas perfil de disolución y las pruebas de momento específico en el tiempo podrían necesitar pruebas de seguimiento en etapas definidas:

Etapa S1

Número de unidades: 6. Cada unidad no es menor que $Q + 5\%$ luego de un tiempo especificado.

Etapa S2

Número de unidades 12. Si alguna unidad individual no cumple los resultados de la etapa 1, la prueba se repite con 6 unidades más. El promedio de 12 unidades ($S1 + S2$) es igual o mayor a Q , y ninguna menor a $Q - 15\%$.

Etapa S3

Número de unidades 12 Esta etapa se lleva a cabo si la etapa 2 falla. En S3 se prueban doce unidades adicionales. El promedio de 24 unidades ($S1 + S2 + S3$) es

igual o mayor a Q, no más de dos unidades son menores que Q -15%, y ninguna unidad es menor que Q -25%. Un error en el criterio S3 ocasionara que el producto falle en la prueba de disolución.

Procedimiento para la prueba de disolución de momento específico en el tiempo:

1. Ajustar el equipo a las condiciones de análisis especificadas en el QAP (tipo de aparato, altura de las paletas, temperatura del baño térmico).
2. Preparar el medio de disolución, verificar el pH si es necesario y pesar las formas farmacéuticas.
3. Llenar los recipientes con el medio de disolución y esperar a que se equilibre a una temperatura de 37°C.
4. Colocar las paletas dentro de los recipientes y colocar las cubiertas. Ajustar los RPM según el método.
5. Esperar que el equipo se encuentre equilibrado. Agregar una forma farmacéutica por recipiente, iniciando el cronometro el momento de agregar la primera de las formas farmacéuticas en el medio de disolución.
6. Retirar la alícuota en cada uno de los recipientes, en el intervalo de tiempo definido por el método, empleando una jeringa y una cánula.
7. Filtrar la alícuota empleando un filtro especificado por el método, desechando los primeros mililitros. Filtrar la cantidad adecuada al tubo de prueba o balón aforado según lo indique el método.
8. Realizar el tratamiento adecuado a la muestra según sea el caso y realizar la medición por espectrofotometría UV- visible.

Se reporta el valor Q (cantidad de producto disuelto en un momento específico de tiempo) que se encuentra entre 85% y 115% o según lo indique el método.

5.3. Determinación del porcentaje de humedad en una forma farmacéutica

Muchos materiales relacionados con la farmacéutica, como por ejemplo ingredientes farmacéuticos activos (API) o excipientes, pueden ser hidratos o pueden absorber agua. El contenido de agua en estos materiales puede afectar la pureza, la vida útil debido a la desintegración química, estado físico del producto y la integridad.

El procedimiento para realizar la determinación de humedad es el siguiente:

1. Verificar el estado del equipo (color del desecante, presencia de aire en las tuberías) y la fecha de su última calibración. Encender el equipo. Esperar que se estabilice.

2. Estandarizar el titulante con agua purificada. Llenar la jeringa con agua purificada (25 a 250 mg), pesar la jeringa, añadir la cantidad de agua al recipiente de titulación rápidamente, pesar nuevamente la jeringa, registrar el peso del agua por diferencia en el equipo (si este proceso no se realiza automáticamente). Realizar la titulación. Para detectar vestigios de agua debe emplearse tartrato de sodio.
3. Registrar los valores de la titulación. Esperar que el equipo se estabilice.
4. Preparar la muestra según lo indique el método. Pesar la muestra en un recipiente de pesada (10 a 250 mg), añadir la muestra al recipiente de titulación, esperar a que se disuelva, pesar el recipiente de pesada nuevamente, registrar el peso de la muestra (por diferencia), realizar la titulación.

Se reporta el valor del porcentaje de humedad como:

$$\% \text{ humedad} = \frac{\text{g de agua}}{\text{g de muestra}} \times 100\%$$

5.4. Determinación del porcentaje de pérdida por secado de una forma farmacéutica

La prueba de LOD es importante en la industria farmacéutica porque remueve los materiales volátiles de una sustancia para garantizar que los resultados de las pruebas realmente reflejen la sustancia evaluada y no alguna sustancia volátil y separada que la misma haya podido asumir.

Procedimiento para determinar el porcentaje de pérdida por secado:

1. Triturar la muestra sólida a un tamaño de partícula de 2mm aproximadamente. Ajustar la temperatura del horno o estufa.
2. Pesar un recipiente de pesada (pesa filtro seco)
3. Talar el recipiente de pesada y pesar en este la muestra (1, 0000 g, o según lo indique el método)
4. Tapar el recipiente de pesada y distribuir la muestra homogéneamente en el fondo del recipiente cuidadosamente.
5. Introducir el recipiente destapado en el horno o estufa. Ajustar las condiciones de vacío (según lo indique el método).
6. Esperar que el tiempo indicado por el método finalice.
7. Retirar el envase del horno y tapar inmediatamente para evitar que absorba humedad.

8. Colocar en un desecador hasta que alcance temperatura ambiente.
9. Pesarse el envase con la muestra nuevamente.

Se reporta el porcentaje de pérdida por secado como:

$$\% LOD = \frac{(B - C)}{(B - A)} \times 100\%$$

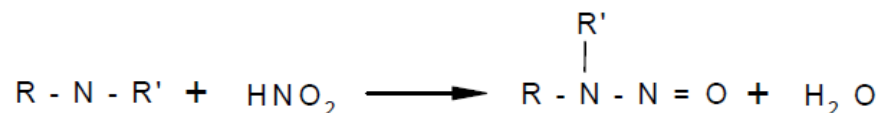
Donde A es el peso del recipiente vacío (g), B es el peso del recipiente y la muestra (g) y C es el peso de la muestra y el recipiente luego del secado (g).

5.5. Determinación de la potencia de una forma farmacéutica

La prueba de potencia es una de las pruebas más importantes en el control de calidad de las formas farmacéuticas, pues debe existir correspondencia entre la cantidad del rotulado y la cantidad o concentración real del ingrediente activo en la forma farmacéutica.

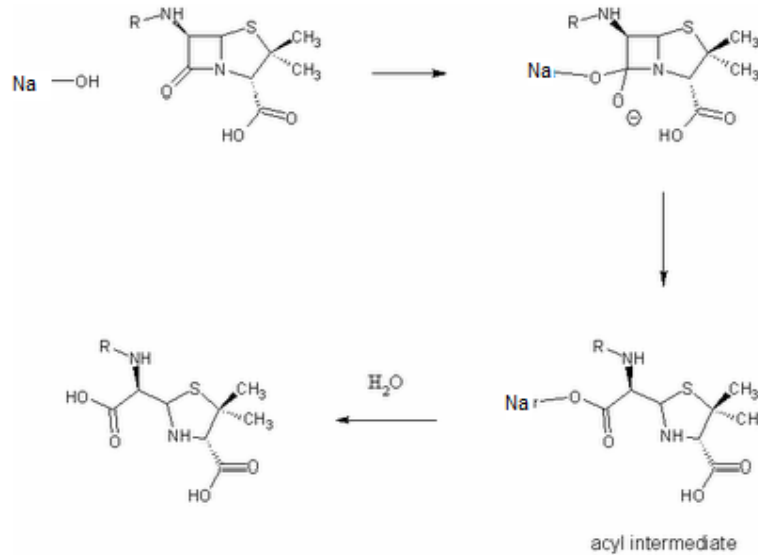
La prueba de potencia varía según el principio activo, el cual lleva un tratamiento químico para posteriormente determinar la absorbancia de la muestra por espectrofotometría UV visible.

- Acido Esteárico: La forma médica se disuelve en etanol para que el ácido esteárico se solubilice en el alcohol, ya que este no es soluble en agua. Debido a la función carboxílica, se realiza una titulación ácido-base con hidróxido de sodio en presencia de fenolftaleína.
- Acetaminofen: Se disuelve la muestra en agua y se realiza una nitrosación de la amina secundaria del acetaminofen, provocando que este obtenga su color amarillo en solución y posea mayor absorbancia a 430 nm. El ácido nitroso se produce al colocar el ácido clorhídrico en presencia del nitrito de sodio. El exceso de ácido nitroso es titulado con ácido sulfámico y luego se neutraliza la solución con la adición del hidróxido de sodio.

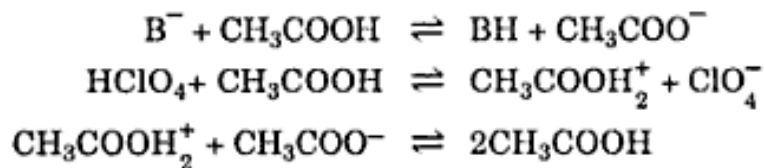


- Benzilpenicilina Sódica: La muestra de penicilina disuelta en agua se trata con hidróxido de sodio ocasionando la hidrólisis del anillo β-lactámico, reduciendo la penicilina a un derivado con un grupo amino y una función ácida como el ácido peniciloico. El derivado consume yodo que la penicilina inicial no consume. Es por ello que se emplea una determinación

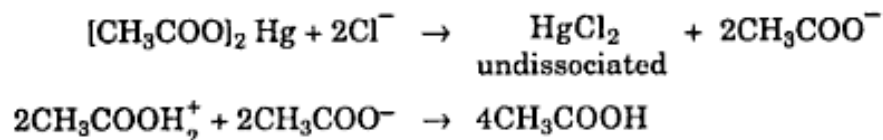
yodométrica adicionando iodo, que luego se titula en presencia de una solución de almidón como indicador, contra una solución de tiosulfato de sodio.



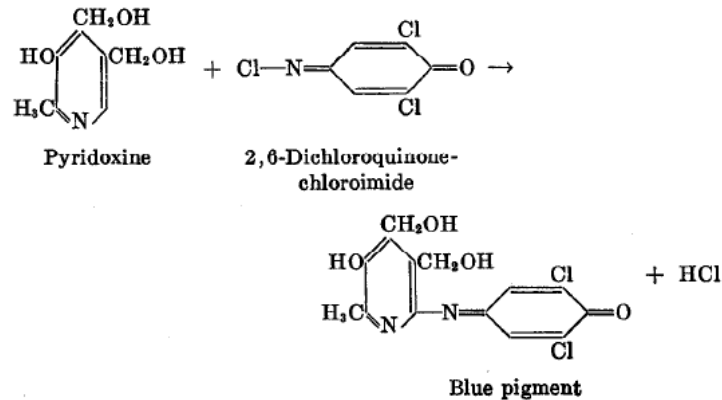
- Clorhidrato de Meclizina: Es un haluro muy débil y es por ello que se emplea el método de titulación no acuosa para determinar su concentración en la muestra. Se extrae la meclizina de la solución con mezclas cloroformo- HCl y cloroformo – NaOH, para remover las impurezas en las fases acuosas. La fase orgánica se disuelve en ácido acético glacial para ser tituladas con ácido perclórico acético en presencia de rojo de quinaldina o cristal violeta.



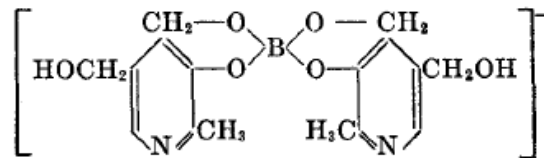
Los haluros como los cloruros son bases muy débiles y no reaccionan cuantitativamente con en ácido perclórico acético, es por ello que se adiciona acetato mercúrico durante la titulación, reemplazando el haluro por una base con el ion acetato, ya que este es más fuerte que el haluro en ácido acético.



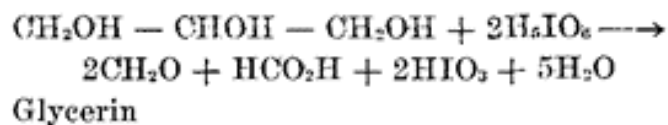
- Clorhidrato de Piridoxina: La vitamina B6 se enlaza con 2, 6 dicloroquinonacloramida en una solución alcohólica amortiguada, (es por ello que se emplea alcohol isopropílico como disolvente y un buffer de NH4Cl/NH4OH), para obtener un pigmento azul que se emplea para determinar la concentración del principio activo fotométricamente a 620 nm.



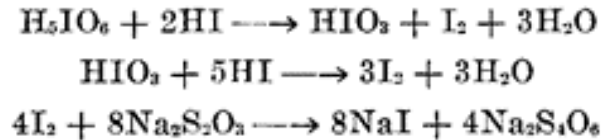
Los errores potenciales producidos por el enlace de otros compuestos con el reactivo, son eliminados con exceso de borato que en condiciones apropiadas desactiva la piridoxina sin afectar el enlace entre el reactivo de cloramida y otros componentes en el medio. El ácido bórico se emplea en las soluciones blanco. El complejo no reaccionante de piridoxina posee la siguiente fórmula:



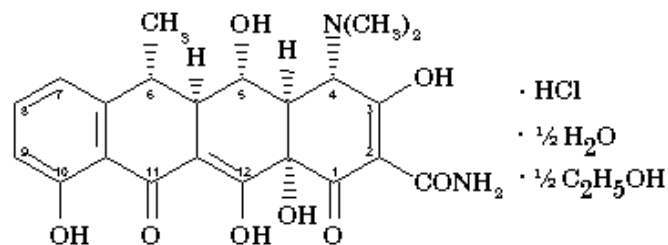
- Glicerina: La forma farmacéutica se disuelve en agua mientras se adiciona una mezcla de periodato de potasio mas ácido sulfúrico (ácido periódico), que oxida la glicerina y libera yodato de potasio.



Se adiciona yoduro de potasio para titular el exceso de ácido periódico y el exceso de yodo es determinado en una titulación yodométrica en presencia de una solución de almidón contra tiosulfato de sodio.



- Hiclate de Doxiciclina: Es una molécula con propiedades de liposolubilidad, pero poco soluble en agua. Es por ello que se emplea ácido clorhídrico metanólico para lograr una mejor disolución del principio activo, excluyendo los excipientes presentes en la muestra y así realizar una medición fotométrica a 349 nm.



5.6. Determinación de la viscosidad

Muchas sustancias, como gomas, suspensiones empleadas en farmacia, tienen viscosidad variable, y la mayoría de ellas son menos resistentes a fluir que la mayoría promedio de los fluidos. En algunos casos, una serie de condiciones son seleccionadas para realizar la medición, y la medida obtenida es considerada como la viscosidad aparente.

Procedimiento para realizar la medición de la viscosidad:

1. Colocar la aguja correspondiente, encender el viscosímetro.
2. Calibrar el viscosímetro: seleccionar el rango de trabajo ajustando los RPM y el número de la aguja en el instrumento.
3. Colocar la muestra en un vaso de precipitado, y colocar en el baño ultrasonido para desgasificar.
4. Seleccionar la velocidad de trabajo en el equipo. Introducir la aguja cuidadosamente en la sustancia problema, sin producir burbujas, hasta la marca de la misma.

5. Iniciar el equipo y esperar a que la medición se estabilice. Reportar la temperatura y el valor de la viscosidad.

El valor reportado es la viscosidad en centipoise.

5.7. Determinación del Volumen Específico de Polvos

La determinación del volumen específico o densidad de un polvo es muy importante en la industria farmacéutica ya que proporcionan una idea del comportamiento del polvo dentro de una capsula o de un recipiente cuando se somete a cierto movimiento al ser transportado. También influye en el tamaño de la capsula y los excipientes a emplearse ya que los mismos pueden afectar la solubilidad del ingrediente activo. La determinación del volumen específico como tal y el volumen específico constante incluye:

1. Pesar el cilindro graduado vacío
2. Llenar el cilindro graduado con el polvo hasta un volumen determinado y volver a pesar.
3. Determinar el peso del polvo por diferencia. Determinar el volumen específico como tal:

$$VECT = \frac{\text{Volumen muestra (ml)}}{\text{Masa muestra (g)}}$$

4. Someter el polvo al proceso de Tapping (golpes suaves y secos) durante 1 minuto.
5. Determinar el volumen del polvo después del tapping. Determinar el volumen específico constante:

$$VEC = \frac{\text{Volumen muestra después del tapping (ml)}}{\text{Masa de la muestra (g)}}$$

El valor reportado es ml de muestra/g ya que el volumen específico es el inverso de la densidad y no depende de la masa.

6. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Semana	Actividades
1 (20- 24 sep.)	Reconocimiento de la planta y diferentes aéreas de la empresa. Reconocimiento del Laboratorio. Presentación de Compañeros de Trabajo. Variación de peso de tabletas y capsulas. Friabilidad de Tabletetas. Aspecto físico de Tabletetas.
2 (27 sep. - 1 Oct.)	Variación de peso de tabletetas. Friabilidad Tabletetas. Potencia(Estabilidad) Cardura®. Potencia, volumen específico y porcentaje de humedad (Mezcla) Vibramicina®.
3 (3- 7 Oct.)	Potencia (Mezcla) Combantrin®. Potencia, porcentaje de Humedad, pH y volumen específico (Mezcla) Vibramicina®. Disolución (Estabilidad) Atamel®.
4 (10 -15 Oct.)	Potencia, gravedad específica, pH. (Estabilidad) Nemex®. Potencia (Estabilidad) Combantrin®. Disolución (Estabilidad) Vibramicina®. Aspecto físico de Tabletetas.
5 (18 -22 Oct.)	Disolución (Estabilidad) Diabinese®. Disolución (Estabilidad) Vibramicina®. Potencia (Estabilidad) Combantrin®. Potencia (Producto Terminado) Combantrin®. Disolución (Producto Terminado) Atamel®. Desintegración y Friabilidad Combantrin®.
6 (25-29 Oct.)	Potencia, porcentaje perdida por secado y volumen específico (Mezcla) Vibramicina®. Potencia y porcentaje de humedad (Estabilidad) Cardura®. Disolución (Estabilidad) Atamel®.
7 (1 - 5 Nov.)	Potencia, Gravedad Específica, Viscosidad (Mezcla) Quantrel®. Disolución (Producto Terminado) Atamel®. Disolución (Producto Terminado) Feldene®.
8 (8 -12 Nov.)	Actividades de apoyo en el Laboratorio. Potencia y Volumen específico (Mezcla) Combantrin®. Potencia (Estabilidad) Vibramicina®. Determinación de glicerina y ácido esteárico en supositorios.
9 (15 - 19 Nov.)	Potencia, Porcentaje de humedad (Mezcla) Norsvac®. Potencia (Producto Terminado) Atamel®. Potencia, gravedad específica y viscosidad (mezcla y Producto Terminado) Combantrin®
10 (22 - 26 Nov.)	Disolución (Producto Terminado) Norsvac®. Disolución (Producto Terminado) Atamel®. Determinación de Glicerina y ácido Esteárico (Producto Terminado y Mezcla). Disolución y potencia (Producto Terminado) Bonadoxina®.
11 (29 Nov. -3 Dic.)	Determinación de Glicerina y ácido Esteárico en Supositorios. Porcentaje de Humedad, Potencia, pH (Estabilidad) Penicilina sódica. Disolución (Estabilidad) Diflucan®. Aspecto físico tabletetas. Participación en el evento Kaisen.
12 (6 - 10 Dic.)	Actividades de Apoyo en el laboratorio. Determinación de Glicerina y ácido Esteárico en Supositorios. Disolución (Estabilidad) Cardura®. Disolución (Estabilidad y Producto Terminado) Vibramicina®.

7. LOGROS Y APRENDIZAJE

Las actividades realizadas como pasante de Pfizer Venezuela S.A. en el área de análisis fisicoquímico fueron de gran provecho ya que se emplean los conocimientos y técnicas adquiridas y a un área específica de la industria, entendiendo la finalidad de los diferentes análisis fisicoquímicos realizados y afianzando los objetivos aprendidos a lo largo de la carrera.

Es muy gratificante entender el porqué de cada una de las acciones realizadas, al momento de llevar a cabo el método de análisis; y como se justifican cada una las sustancias empleadas para obtener esos resultados de la manera más rápida y certera posible. Es de gran importancia entender la función del Licenciado en química dentro de la industria ejerciendo las labores de analista, así como la influencia de la técnica, los conocimientos y las posibles respuestas eficaces a los problemas que se puedan presentar al momento de llevar a cabo un método.

Es primordial entender que al trabajar en una empresa se forma parte de un grupo, que cada cual tiene una función y que el trabajo en equipo y el respeto son trascendentales para fomentar la convivencia y obtener un mejor ambiente de trabajo, lo cual influye positivamente en los resultados obtenidos. Al trabajar en una industria que involucra altos estándares de calidad, es necesario mejorar y aprender constantemente para así obtener resultados que representen la misión y visión de la empresa. Esto se logra a través de la innovación, la integridad y la comunicación con los clientes y la comunidad, a fin de entender las necesidades de la misma y satisfacer de manera más eficiente sus requerimientos.

La comunicación asertiva es esencial para establecer un dialogo certero con todos los integrantes de la organización, la cual debe realizarse con respeto y considerando que cada función y cada persona es importante en el funcionamiento optimo de la empresa. Esto promueve el entendimiento, fomenta el trabajo en equipo y evita acciones erróneas; mejorando el tiempo de producción, el desempeño de las actividades, el ambiente de trabajo y la calidad del producto.

Es importante destacar que los conceptos de precisión y exactitud aprendidos a lo largo de la carrera tiene una significado especial en la industria, ya que estos se rigen por normativas y estándares mundiales; por lo tanto es necesario emplearlos de manera rigurosa y cumplir a cabalidad con los requerimientos, ya que de estos conceptos depende la calidad de la producción, que a su vez implica una gran cantidad de esfuerzo y tiempo que no pueden ser desperdiciados.

Lo más esencial es entender la influencia de los resultados obtenidos por el analista dentro del proceso de manufactura de la industria farmacéutica, ya que involucran integridad, ética y eficacia. Esto contribuye a la formación del licenciado, lo que es determinante en el éxito a nivel de producción, el cumplimiento de las normas y altos estándares de calidad que caracteriza a una industria líder como Pfizer.

8. CONCLUSIONES

- El aprendizaje e integración de los valores organizacionales son de gran importancia para la formación del Licenciado en Química.
- La Potencia y la Disolución son parámetros de gran importancia que determinan la calidad de un medicamento.
- La friabilidad, la gravedad específica, la desintegración, porcentaje de pérdida por secado, porcentaje de humedad y el aspecto físico son parámetros de control del proceso que son importantes dentro de la industria farmacéutica.
- Seguir el método de análisis (QAP) indicado por la USP, garantizan la fiabilidad de los resultados obtenidos en cada una de las sedes de Pfizer, solidificado la confiabilidad que la marca representa.
- Es de gran importancia documentar el procedimiento de análisis empleado así como los resultados obtenidos, para auditar interna o externamente, el proceso de control de calidad.
- Conocer la distribución del laboratorio y el manejo de las normas de seguridad son de gran importancia para obtener resultados satisfactorios en desarrollo de los análisis químicos.
- El desarrollo del evento Kaisen es de gran importancia para manejar el estado de los análisis dentro del laboratorio de análisis fisicoquímico; así como un mejor control del proceso de producción.
- Las herramientas que proporciona el evento Kaisen mejora la comunicación entre el departamento de producción y el laboratorio de análisis fisicoquímico, disminuyendo el tiempo del proceso de producción.
- La realización de las pasantías permite afianzar los conocimientos teóricos de la carrera, así como entender la función de un licenciado en Química dentro de la industria.

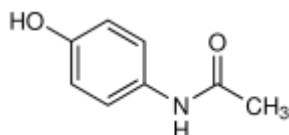
9. RECOMENDACIONES

- Aplicar el evento Kaisen en la distribución del laboratorio para disminuir el tiempo de análisis.
- Realizar un convenio con la Facultad de Química de la Universidad de Carabobo, para el desarrollo de fármacos y técnicas analíticas de los mismos.

10. GLOSARIO DE TERMINOS

Acetaminofen

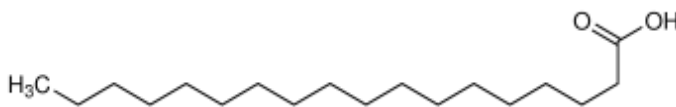
Formula molecular $C_8H_9NO_2 = 151,2$. Es un polvo cristalino blanco. Ligeramente soluble en agua y diclorometano, muy soluble en alcohol. Soluble 1:20 en agua hirviendo, 1:10 en alcohol y 1:15 en hidróxido de sodio 1N. Almacenar en lugares ventilados, protegidos de la luz y el calor. Actúa como analgésico y antipirético, con débil actividad anti- inflamatoria. Es administrado vía oral o como supositorio rectal para dolor de leve a moderado y fiebre.



Estructura del acetaminofen

Acido Esteárico

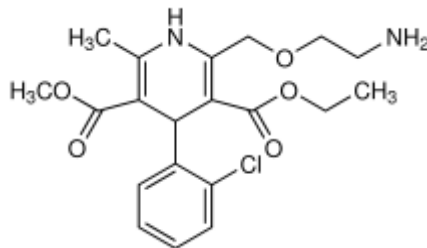
Es obtenido de ácidos grasos o aceites de una fuente animal o vegetal y es una mezcla consistente de ácido esteárico ($C_{18}H_{36}O_2 = 284,5$) y ácido palmítico ($C_{16}H_{32}O_2 = 256,4$). Es usado como lubricante en la fabricación de tabletas y capsulas. Es también usado como emulsificante y agente solubilizante. Varios estearatos son usados como ayudantes farmacéuticos.



Estructura química del Acido Esteárico

Besilato de Amlodipina

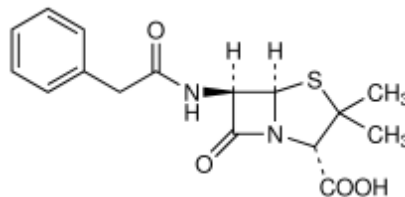
Formula molecular: $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$, $C_6H_6O_3S = 567,1$. Es un polvo blanco o casi blanco. Ligeramente soluble en agua y en alcohol isopropílico. Escasamente soluble en alcohol deshidratado y soluble en alcohol metílico. Almacenamiento ventilado y protegido de la luz. La amlodipina es una hidropiridina que actúa como bloqueador de los canales de calcio, similar a la nifedipina. Es usada en el tratamiento de hipertensión y angina de pecho. La amlodipina es administrada oralmente como besilato, pero las dosis son usualmente expresadas en términos de la base; 6,9 mg de amlodipina besilato son equivalentes a 5 mg de amlodipina. El maleato y mesilato también son usados.



Estructura de la amlodipina.

Benzilpenicilina Sodica

Formula molecular: $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S = 356,4$. Polvo cristalino blanco o casi blanco. Sin olor y prácticamente o moderadamente higroscópico. Muy soluble en agua, prácticamente insoluble en ácidos grasos y parafina líquida. Una solución al 10% tiene un pH de 5.5 a 7.5. La solución pierde potencia a temperatura ambiente, pero mantiene su potencia por varios días bajo 15°C. Es inactivada por ácidos, hidróxidos alcalinos, agentes oxidantes y penicilinasas. Almacenamiento en lugares ventilados. Es usada en tratamiento de infecciones susceptibles a la penicilina con acción antimicrobiana, también es usada en infecciones quirúrgicas. Es usualmente administrada vía intramuscular o intravenosa. Disponible como sal de sodio o de potasio.



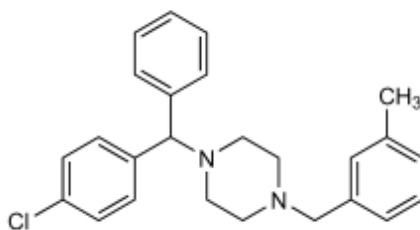
Estructura de la penicilina

Capsula

Son formas farmacéuticas solidas en la cual la droga está en un contenedor duro o suave, o también puede ser un depósito de gelatina. La cubierta de la capsula o la interacción de las partículas de droga con la capsula pueden afectar la biodisponibilidad. Existen dos tipos de capsulas: suaves y duras, ambas de gelatina. Las capsulas duras consisten en dos piezas, cuerpo y tapa, que encaja una dentro de la otra. Se producen vacías y son llenadas en una operación separada. Las capsulas duras son usualmente llenadas con polvos o gránulos que contienen la droga.

Clorhidrato de Meclizina

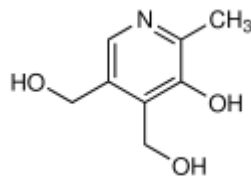
Formula molecular $C_{25}H_{27}ClN_2 \cdot 2HCl = 463,9$. Es un polvo cristalino, amarillo o blanco amarillento. Ligeramente soluble en agua; soluble en alcohol y diclorometano. El monohidrato es un polvo cristalino blanco o ligeramente amarillento con ligero olor. Prácticamente insoluble en agua y éter; soluble en cloroformo, piridina y mezclas de alcohol – agua; ligeramente soluble en ácidos diluidos y en alcohol. Almacenamiento ventilado. El clorhidrato de meclizina es un derivado de piperazina, es un sedante antihistamínico con propiedades antimustarinicas y sedantes. Es principalmente usado por su acción antiemética, que puede durar por más de 24 horas. Es usada en la prevención y tratamiento de nauseas y vómitos, asociado con una variedad de enfermedades incluyendo mareos y tratamiento sintomático del vértigo causado por la enfermedad de Meniere y otros desordenes vestibulares. También ha sido usado en el alivio sintomático de reacciones de hipersensibilidad y prurito de la piel.



Estructura de la meclizina

Clorhidrato de Piridoxina

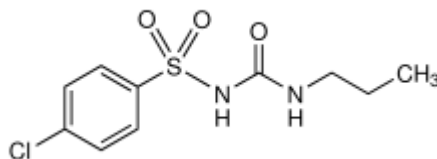
Formula molecular: $C_8H_{11}NO_3$, HCl = 205,6. Es un polvo cristalino blanco o casi blanco. Soluble en agua (1:5) y en alcohol (1:115); insoluble en éter. Una solución al 5% en agua tiene un pH de 2.4 a 3.0. Almacenar en recipientes ventilados y proteger de la luz. La piridoxina es una vitamina soluble en agua y está relacionada principalmente en el metabolismo de aminoácidos, pero también está relacionada con el metabolismo de grasas y carbohidratos. Es también requerida en la formación de hemoglobina. La piridoxina es usualmente administrada como clorhidrato, también como otras sales tales como citrato, oxoglurato, fosfato y fosfoserinato. La metadoxina, el pidolato han sido investigados en el alcoholismo.



Estructura de la piridoxina

Clorpropamida

Formula molecular $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ =276,7. Polvo cristalino blanco o casi blanco con ligero olor. Exhibe polimorfismo. Prácticamente insoluble en agua; ligeramente soluble en cloroformo; soluble en alcohol y muy soluble en acetona y diclorometano; se disuelve en soluciones de hidróxidos alcalinos. Almacenar protegido de la luz. Es una sulfoniurea antidiabética. Tiene una acción de duración mayor a 24 horas, y es administrada vía oral en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2. Ha sido usada a veces en diabetes insípida craneal.



Estructura química de la clorpropamida

Dosis

Cantidad de medicamento que se administra de una sola vez. La dosis puede ser expresada con dosis absoluta (la cantidad de medicamento administrado a un paciente) o como dosis relativa. Si bien el contenido de una unidad de forma de dosificación representa la dosis usual, no siempre la dosis empleada representa la cantidad de contenido del fármaco en una unidad de dosificación.

Droga

Es una sustancia que provoca cambios en funciones biológicas a través de acciones químicas. En la gran mayoría de los casos la molécula de droga interactúa con una molécula específica del sistema biológico jugando un rol regulatorio.

Excipiente

Sustancia que a las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, carece de actividad farmacológica. Ello no excluye la posibilidad de que determinados excipientes puedan causar reacciones alérgicas o efectos indeseables. Los excipientes se emplean a fin de dotar a la forma farmacéutica de características que aseguren la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más principios activos. Los excipientes sirven, además para dar una forma o consistencia adecuada a una preparación.

Estabilidad

Aptitud de un principio activo o producto medicamentoso para mantener sus propiedades originales dentro de las especificaciones establecidas, en relación a su identidad. Las pruebas de estabilidad se efectúan para obtener información sobre las condiciones en las que se deben procesar y almacenar las materias primas o los productos semielaborados o terminados, según sea el caso. Las pruebas de estabilidad también se emplean para determinar la vida media de un medicamento.

Farmacología

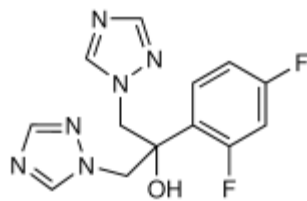
Es el estudio de las sustancias que interactúan con los sistemas vivos a través de los procesos químicos, especialmente por enlaces de moléculas reguladoras y activando o inhibiendo procesos normales del cuerpo.

Fármaco

Usado exclusivamente para denotar el principio activo, no el producto farmacéutico. Se usa para referirse a aquellas situaciones en las cuales el principio activo se encuentra en contacto con sistemas biológicos.

Fluconazol

Formula molecular $C_{13}H_{12}F_2N_6O = 306.3$. Polvo cristalino blanco o casi blanco. Ligeramente soluble en agua y tolueno; soluble en alcohol y acetona, escasamente soluble en cloroformo y alcohol isopropílico, muy soluble en alcohol metílico. Almacenamiento ventilado con temperatura menor a 30°C. Es un triazol usado en mucosas superficiales (orofaríngea, oesofaríngea o vaginal) en el tratamiento de candidiasis e infecciones por hongos de piel. Es administrado por vía oral o intravenosa en dosis similares.



Estructura química del fluconazol

Forma Farmacéutica

Es conocida como preparado farmacéutico, forma medicamentosa, o forma de dosificación. Es un producto elaborado a partir de una o varias drogas que es confeccionado por el farmacéutico o la industria farmacéutica, la cual es transformada por uno o más procedimientos para facilitar su administración y la

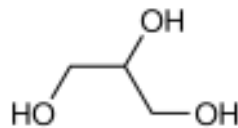
acción farmacológica. Existen en estado sólido, semisólido, líquido, gaseoso, soluciones, suspensiones, emulsiones o dispersiones coloidales.

GMP

Good Manufacturing Practices (GMP) son un conjunto de regulaciones que contienen las actualizaciones de los métodos de las buenas prácticas de manufactura así como las facilidades o controles que deben usarse en el proceso, manufactura, empaque o posesión de fármacos, para asegurar si la droga reúne los requisitos de la ley como seguridad, la identidad y la potencia; y que cumple con las características de pureza y calidad que representa. El incumplimiento de algunas de las regulaciones que son indicadas en ese documento dicta que la droga es adulterada (...) y que la persona responsable por la falla está sujeta a una acción regulatoria.

Glicerina

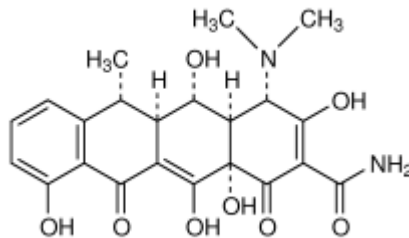
Formula molecular $C_3H_8O_3 = 92.09$. Líquido viscoso claro incoloro o casi incoloro, muy higroscópico, untable al tacto. Miscible con agua y con alcohol, ligeramente soluble en acetona; prácticamente insoluble en éter, cloroformo, aceites fijos o aceites esenciales. Almacenamiento en lugares ventilados. Es un deshidratante osmótico con propiedades higroscópicas y lubricantes. Cuando se administra oral o parenteralmente, este aumenta la osmolalidad, promoviendo el movimiento del agua de espacios extravasculares al plasma. Ha sido usado para reducir el volumen y la presión intraocular en cirugías oftalmológicas, también es administrado rectalmente como supositorios para promover la evacuación en el proceso de constipación. Usualmente actúa entre 15 y 30 minutos.



Estructura química de la glicerina

Hiclato de Doxiciclina

Formula molecular $C_{22}H_{24}N_2O_8$, HCL $1/ 2C_2H_5OH, 1/2H_2O = 512.9$. Polvo cristalino amarillo. Muy soluble en agua y alcohol metílico. Se disuelve en soluciones de ácidos minerales, soluciones de hidróxidos alcalinos y carbonatos. Una suspensión de 1% en agua tiene un pH entre 2.0 y 3.0. Almacenamiento en lugares ventilados y protegidos de la luz. Es un derivado de la tetraciclina con usos similares a la tetraciclina. Puede preferirse ante otras tetraciclinas en el tratamiento de infecciones sensitivas a la misma porque su capacidad de absorción y su largo tiempo de vida permite administrar dosis con menos frecuencia. Es administrada oralmente como doxiciclina o sus derivados, usualmente el hiclato. Las dosis son expresadas en términos de doxiciclina; 115 mg de hiclato de doxiciclina son equivalentes a 100 mg de doxiciclina anhidra. Es también usado como gel subgingival para el tratamiento de enfermedades periodontales.



Estructura química de la Doxiciclina

Lote

Cantidad de materia prima, material de acondicionamiento o producto farmacéutico que se produce en un ciclo o serie de ciclos de fabricación. La característica esencial del lote de fabricación es su homogeneidad. El número de lote es una designación mediante letras o números, del lote del medicamento que en caso de necesidad permite localizar y revisar todas las operaciones de fabricación e inspección practicadas durante su producción.

Medicamento

Toda sustancia o mezcla de sustancia que se usa en el tratamiento, alivio y diagnóstico de una enfermedad, de un estado físico anormal o de los síntomas de uno u otra afección en el hombre o en los animales. Presenta en su constitución una o más materias primas que son terapéuticamente activas y las cuales radica la

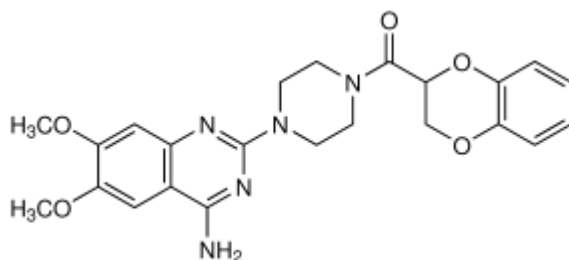
acción del mismo, estas sustancias están mezcladas con materias primas inactivas que actúan como vehículo o excipiente y a su vez influye en el aspecto físico del medicamento.

Materia prima

Sustancias activas o inactivas que se emplean para la fabricación de productos farmacéuticos tanto si permanecen inalteradas, como si experimentan modificaciones o son eliminadas durante el proceso de fabricación.

Mesilato de doxazosina

Formula molecular $C_{23}H_{25}N_5O_5$, $CH_3SO_3H = 547,6$. Polvo cristalino blanco o casi blanco. Exhibe polimorfismo y algunas formas pueden ser higroscópicas. Ligeramente soluble en agua y alcohol metílico, soluble en mezclas de 15 volúmenes de agua y 35 volúmenes de tetrahidrofurano; prácticamente insoluble en acetona. Almacenamiento en espacios ventilados. La doxazosina es un bloqueador de los alfa receptores androgenicos, con acciones y usos similares a la prazosina, pero con mayor acción de duración. Es usada en tratamientos de hipertensión e hiperplasia prostática benigna, para disminuir los síntomas de la obstrucción urinaria. Es administrada en forma de mesilato, pero las dosis usualmente se expresan en términos de la base. 1,2 mg de mesilato de doxazosina es equivalente a 1 mg de doxazosina. El efecto se mantiene por 24 horas, permitiendo dosificación diaria.



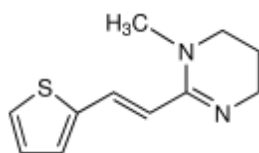
Estructura química de la doxazosina

Monografía

Es un documento que contiene información sobre la estructura molecular de una sustancia, la fórmula química y molecular, la potencia requerida para que la sustancia sea grado USP, requerimientos de empaquetado y almacenamiento, estándares de referencias USP requeridos para realizar pruebas, descripción de los métodos de prueba, referencias de métodos de prueba y referencias de monografías relacionadas. Son publicadas anualmente en el USP-NF perteneciente a la USP.

Pamoato de Pirantel

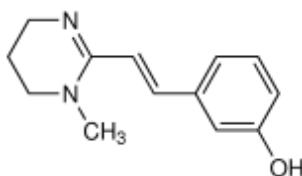
Fórmula molecular $C_{11}H_{14}N_2S$, $C_{23}H_{16}O_6 = 594,7$. Polvo amarillo o amarillo pálido. Prácticamente insoluble en agua y en alcohol metílico, soluble en dimetil sulfoxido y ligeramente soluble en dimetilformamida. Proteger de la luz. Es un antihistamínico efectivo contra nematodos intestinales incluyendo lombrices (*áscaris lumbricoides*), *oxiurus* (*enterobius vermicularis*) y *Trichostrongylus* spp, los nematodos de tejido (*Trichinella spiralis*) y anquilostoma, también es posible menos efectividad contra el anquilostoma necátor americano que contra en *anclystoma* duodenal. Pirantel es administrado como pamoato, pero son descritos en términos de la base. 2,9 g de pamoato de pirantel son equivalentes a 1g de pirantel.



Estructura química del pirantel

Pamoato de Oxantel

Fórmula molecular $C_{13}H_{16}N_2O$, $C_{23}H_{16}O_6 = 604,6$. Es análogo del pirantel. Ha sido usado en tratamientos de trichuriasis. Es usado junto al pirantel en el tratamiento de infecciones por nematodos.



Estructura química del oxantel

Principio Activo

Sustancia o mezcla de sustancias afines dotadas de un efecto farmacológico específico o que, sin poseer actividad, al ser administrado al organismo la adquieren luego sufren cambios en su estructura química como es el caso de los pro fármacos.

Producto terminado

Producto farmacéutico que ha pasado por todas las fases de producción y acondicionamiento (llenado, empacamiento y rotulación) El producto terminado constituye un medicamento que se pone a la venta.

Potencia

Es el término empleado para describir el contenido del principio activo en una unidad de forma de dosificación (una tableta o una capsula) o en un producto farmacéutico como ungüentos y soluciones.

QAP

Quality assurance of Pharmaceuticals (QAP) es un compendio de lineamientos publicado por la organización mundial de la salud relacionado con regulaciones de drogas, evaluación y registro de productos, la farmacopeia internacional y actividades relacionadas con el control de calidad de los laboratorios, intercambio internacional de productos farmacéuticos y su distribución, así como las pruebas básicas de los mismos. También es usado para designar Quality Assurance Procedures que son la serie de lineamientos a seguir en las pruebas de los productos farmacéuticos para asegurar la calidad de los mismos.

Soluciones

Son mezclas homogéneas de uno o más solutos dispersos en un medio disolvente (solvente). Las soluciones acuosas que contienen azúcar o sustitutos de azúcar, que puede contener o no agentes saborizantes y drogas son clasificados como jarabes. Las soluciones hidroalcohólicas endulzadas son llamadas elixir. Las soluciones que son preparadas en medio estériles, libres de pirógenos e indicados para administración parenteral son clasificadas como inyectables.

Suspensión

Son dispersiones de partículas de sólido de una droga finamente divididas, en un medio líquido en el cual la droga no se disuelve fácilmente. Los agentes de suspensión son a menudo coloides hidrofílicos (derivados de celulosa o goma arábiga) adicionados a la suspensión para incrementar su viscosidad, inhibir su aglomeración y disminuir la sedimentación. Las altas viscosidades pueden reducir el tiempo de vaciado gástrico, disminuir la disolución de la droga y disminuir la tasa de absorción.

Tableta

Es una forma farmacéutica sólida que depende de las propiedades fisicoquímicas de la droga así como su vía de absorción, entre las cuales se puede encontrar tabletas que se tragan enteras (se disuelven en el estómago), efervescentes, masticables, recubiertas, bucales o sublinguales, y de liberación controlada. Las tabletas recubiertas pueden poseer una capa en forma de película, capa de azúcar, capa de gel, o recubrimiento entérico (Polímeros: CAT, HPMCP, CP, PVAP) que son resistentes a los jugos gástricos pero se disuelven en el intestino delgado. Las tabletas masticables son usadas cuando se desea una rápida disolución o una absorción bucal.

Uniformidad de Contenido

Examen para determinar la variabilidad de cantidad del principio activo presente en unidades que sirven de muestra de un determinado lote. Se recomienda aplicar esta prueba a las formas farmacéuticas que contienen una cantidad relativamente pequeña de principio activo sumamente potente. Por ejemplo la farmacopea internacional recomienda que la realización de este análisis se considere solo cuando el principio activo represente 5% o menos de la masa de la forma farmacéutica. Esta prueba puede variar según el contenido presente en la forma farmacéutica y se mide con respecto al rotulado o al promedio experimental encontrado.

USP

United States Pharmacopeia (USP) es una entidad no gubernamental, que establece las normas oficiales de los sectores público y escenario de medicamentos recetados y de venta libre y otros productos sanitarios fabricados o vendidos en los

Estados Unidos. USP también establece normas ampliamente reconocida para los ingredientes de alimentos y suplementos dietéticos. USP establece estándares para la calidad, la pureza, la fuerza y la consistencia de estos productos, fundamentales para la salud pública. Las normas de la USP se reconocen y se utilizan en más de 130 países de todo el mundo.²

USP-NF

United States Pharmacopeia and National Formulary (USP-NF) Es una publicación de la USP y contiene monografías de reactivos, procedimientos analíticos y aparatos que pueden ser usados. Son publicadas anualmente, adicionando continuas revisiones, que tiene lugar en bases regulares.

Validación

Acción en la que se prueba que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo empleado en la fabricación o control que puede lograr y lograra los resultados para los cuales se destina. La obtención y documentación de datos demostrativos de la confiabilidad de un método debe producir el resultado esperado dentro de los límites definidos

11. GLOSARIO DE FUNDAMENTOS DE ANALISIS, EQUIPOS Y TECNICAS FUNDAMENTALES

Densidad y Gravedad Específica

La densidad de una solución se define como la masa(o en términos generales, el peso) de una sustancia de volumen conocido donde:

$$\text{Densidad} = \text{Masa} / \text{volumen}$$

La gravedad Especifica es la relación del peso de una sustancia al peso del volumen igual de agua, dicho de otra manera, la densidad de una sustancia dividida entre la densidad del agua, también conocida como densidad relativa.

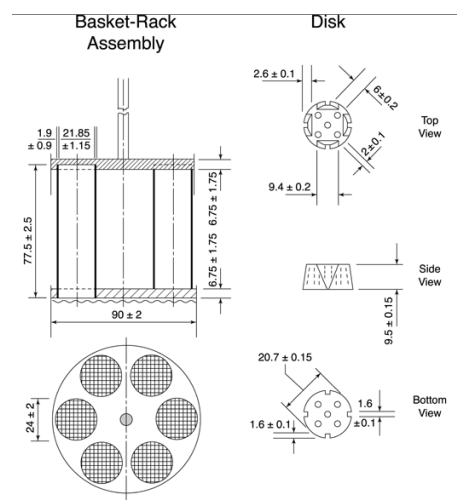
² www.usp.org

El picnómetro es un instrumento sencillo utilizado para determinar la densidad de líquidos con mayor precisión. Su característica principal es la de mantener un volumen fijo al colocar diferentes líquidos en su interior. Es un matraz de volumen fijo con un pequeño brazo cuyo borde esta esmerilado como el de la boca, con tapa y un termómetro para medir la temperatura.

Desintegración

La prueba de desintegración es la determinación del tiempo necesario para que una forma farmacéutica sólida llegue a un estado en el cual el residuo de la unidad que permanezca en la malla del aparato de prueba – excepto fragmentos de las capas insolubles o de las capsulas- y sea una masa suave sin núcleo palpable. La desintegración no implica la disolución completa de sus compuestos activos. El tiempo de desintegración es necesario para que una forma sólida llegue al estado en el cual cualquier residuo de la unidad permanezca en la malla.

El aparato consiste en una canastilla que posee seis gradillas (compartimientos o celdas con fondo de rejilla o malla cuyo tamaño de poro puede variar), un vaso de precipitado de 1000 mL, una estructura con termostato para calentar el fluido entre 35°C y 39°C, un dispositivo para ascenso y descenso de la canastilla en un fluido de inmersión durante un tiempo entre 29 y 32 ciclos por minuto y discos de plástico que se insertan en las gradillas para simular la desintegración de la forma farmacéutica en el estomago humano.



Determinación del pH de muestras líquidas.

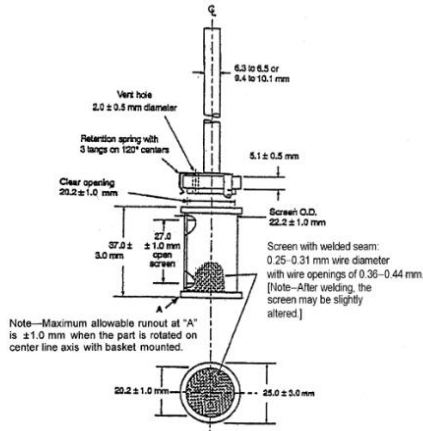
Es bien sabido que el pH del cuerpo humano es neutro y que las funciones biológicas del mismo se realizan a este nivel de pH. En la farmacia el pH puede influir en la solubilidad de los fármacos, en algunos casos este favorece la precipitación. La relación entre el pH y la solubilidad de los solutos ionizados tiene una importancia capital en relación con la ionización de fármacos débilmente ácidos y alcalinos a su paso por el tubo digestivo. Es importante controlar el pH de las soluciones y suspensiones para garantizar la absorción correcta del principio activo. El pH se mide con un pH metro que determina la concentración de iones hidronios mediante un electrodo de vidrio, que contiene un electrodo de referencia interno; casi siempre de plata-cloruro de plata.

Disolución

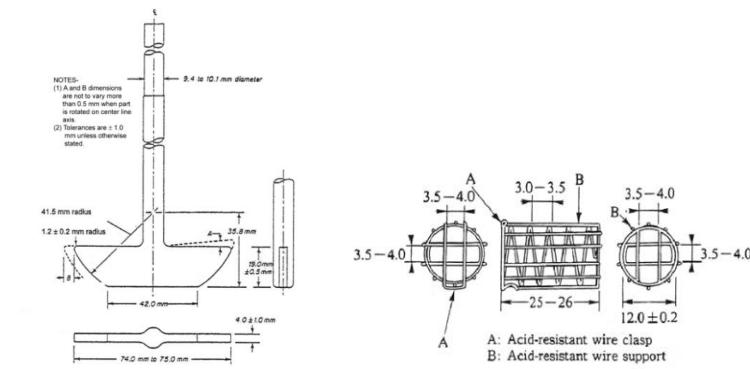
Fragmentación de una forma farmacéutica o una sustancia en moléculas o iones dispersos homogéneamente en un líquido, generalmente agua o una solución acuosa (medio). Los estudios de disolución están destinados a establecer el perfil temporal de características del proceso de disolución de los productos medicamentosos, generalmente en condiciones *in vitro*. La prueba de disolución determina el carácter farmacopéico de la velocidad de disolución de un medicamento empleando ciertos aparatos y determinadas condiciones de temperatura, velocidad de agitación, naturaleza del disolvente, etc. El tiempo de disolución es la expresión de la velocidad como tiempo requerido para que una fracción de cantidad de medicamento rotulado se disuelva bajo condiciones específicas, señaladas en las respectivas monografías.

El aparato consiste en un recipiente transparente que puede ser de vidrio o de cualquier material inerte, un motor, ejes impulsores metálicos y seis cestas cilíndricas con fondo hemisférico de 1 L y cubiertas para evitar la evaporación del medio de disolución. El recipiente se emplea para colocar las cestas en un baño térmico a una temperatura adecuada mientras los ejes metálicos rotan a la velocidad indicada en el OAP, para disolver la forma farmacéutica en el medio de disolución indicado. La USP permite el uso de dos tipos de aparatos:

El aparato 1 especifica que el eje rotatorio posee una cesta metálica en el borde en la cual se introduce la forma farmacéutica, la cual posteriormente será sumergida en el medio de disolución.



El aparato 2 está compuesto por un eje rotatorio en forma de paleta que puede estar cubierta de un material inerte. La forma de dosificación se deja caer libremente en el fondo de los cilindros cuando la rotación de la paleta comience. Adicionalmente puede emplearse una pequeña pieza de material no reactivo en forma de espiral, para evitar que la forma farmacéutica flote.

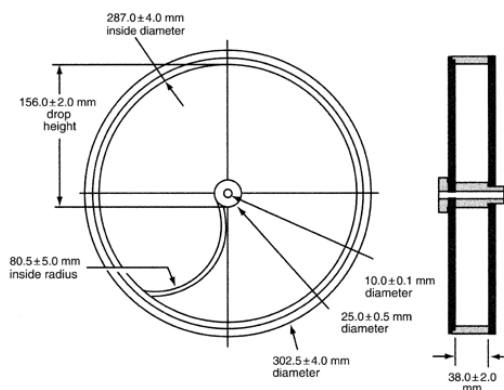


Friabilidad

Característica de los comprimidos o tabletas de mostrar la abrasión producida durante las operaciones de transporte y almacenamiento por el contacto entre ellas y el recipiente. Se manifiesta por el desgaste de los bordes y la producción de polvo. Con muy raras excepciones, no se considera una prueba farmacopeica, aunque se determinan rutinariamente como medida de control en la producción. Es un test aplicable a tabletas comprimida, el cual se mide la friabilidad de las tabletas lo que suplementa otras mediciones de fuerza física, tales como la fuerza de ruptura.

El aparato está compuesto por un tambor de un polímero transparente y sintético, con superficies internas pulidas y con mínima acumulación de estática. Uno de los

lados del tambor es removible y este es colocado en un eje horizontal que provoca una rotación de hasta 25 ± 1 rpm. En cada vuelta las tabletas ruedan o se deslizan y caen dentro de las paredes del tambor o chocan unas con otras.



Espectrofotometría UV –Visible

Se basa en la determinación de longitudes de ondas de sustancias. La espectroscopia UV-visible se utiliza para identificar algunos grupos funcionales de moléculas, y además, para determinar el contenido y fuerza de una sustancia. El poder de radiación disminuye en relación con la distancia que viaja a través de media absorbente. Esta también decrece en relaciona la concentración de las molécula absorbentes o iones encontrados en el medio. La determinación del poder de la radiación monocromática que atraviesa un medio absorbente homogéneo es cuantificada por la ley de Beer:

$$A = \epsilon Cl$$

Donde A es absorbancia, ϵ es el coeficiente de extinción o absorbancia molar, C es la concentración y l la longitud que atraviesa el haz a través de la celda.

Con algunas excepciones, las pruebas y mediciones farmacopeicas espectrofotométricas, emplean estándares de referencia USP para hacer comparaciones. Esto es para asegurar condiciones de medición idénticas para la sustancia prueba y para la sustancia de referencia. Estas condiciones incluyen, longitud de onda, posicionamiento y corrección de celdas, y niveles de transmitancia. Usualmente se emplea un estándar de referencia para preparar una solución de la concentración deseada y la absortividad se calcula en base a la cantidad exacta d peso para compararla con las soluciones problema.

El aparato empleado es un espectrofotómetro UV Visible (Shidmazu UV 1800) con un ancho de banda espectral de 1nm y un rango de longitud de onda desde 190 a

1100 nm. Con sistema de doble celda, con modo de medición fotométrica, de absorción, de cuantificación y cinético.

Porcentaje de Humedad

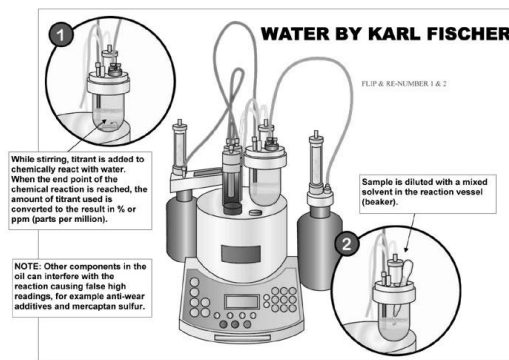
La determinación del porcentaje de humedad, es la cantidad de agua que puede estar adsorbida en los productos farmacéuticos. Es importante determinar la humedad para demostrar el cumplimiento de las normas farmacopeicas y se elige entre tres métodos, el volumétrico, el azeotrópico y el gravimétrico.

Para determinar el porcentaje de humedad con mayor precisión se emplea el método de Karl Fischer. Este método se basa en la titulación volumétrica con yodo en presencia de un exceso de base (tales como piridina o imidazole), alcohol (metanol) y dióxido de azufre.



Donde R es una base como la piridina o imidazole, ROH es un alcohol primario. El SO₂ reacciona con el alcohol primario para formar un alquilo, y esto a su vez reacciona con I₂ y H₂O para formar un sulfato de alquilo y I⁻. Se titula el contenido de agua adicionando yodo cuantitativamente. El yodo reacciona con el agua y se reduce a I⁻. El punto final se determina cuando queda un exceso de yodo sin reaccionar. El pH debe estar entre 8 y 5 para realizar la titulación, es por ello que se emplea como base la piridina para controlar el pH.

El método de Karl Fischer emplea la yodimetría como principio, que es un método directo que consiste en la valoración de reductores relativamente fuertes con disolución patrón de yodo. El aparato se basa en un recipiente de titulación a prueba de humedad, un sistema que dispensa titulante a prueba de humedad (Bureta), un sistema de detección de punto final (electroquímico: electrodos de platino), bomba y vacío automatizado para el vaciado y llenado del recipiente de titulación, barra agitadora, reactivo Karl Fischer (yodo, metanol y piridina) y desecante (para evitar la humedad en los reactivos).



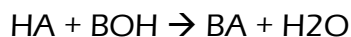
Porcentaje de pérdida por secado

La pérdida por secado o LOD por sus siglas en inglés (lost on Drying), se usa para determinar el porcentaje de contenidos volátiles en una sustancia dada. Cuando la sustancia se somete al calor o a condiciones mu secas, los volátiles dentro de la misa se vaporizan. La diferencia del peso original y el peso luego del secado es la pérdida neta por secado. Se realiza a condiciones específicas de temperatura, tiempo y vacío. Para la determinación se emplea un horno con bomba de vacío para establecer las condiciones de análisis explícitas en el método.

Titulación Acido Base

La titulación ácido base es muy utilizada en el control analítico de muchos procesos comerciales. Permite conocer la concentración desconocida de una disolución problema, empleando una sustancia para neutralizar la solución, que puede ser un ácido o base de concentración conocida.

Para realizar la titulación se emplea la bureta y soporte (dispensador de sustancia de solución conocida), indicador de pH o indicador ácido-base (se emplean muchos diferentes, según la reacción), matraz Erlenmeyer para contener la sustancia problema, pipeta volumétrica para dispensar la cantidad exacta de volumen, disolución estándar y Disolución o muestra cuya concentración queremos conocer.

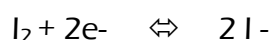


En una valoración ácido-base a veces es necesario el uso de un indicador ácido-base que sufra un cambio de color y/o de un pH-metro para conocer el punto final. En otros casos las propias sustancias que intervienen experimentan un cambio de

color que permite saber, cuando se ha alcanzado ese punto de equivalencia entre el número de equivalentes de ácido y de base.

Titulación Yodométrica

La yodometría constituye una parte de los métodos de oxidación-reducción, que se refiere a las valoraciones de sustancias reductoras mediante soluciones de yodo, y a las determinaciones de yodo por medio de soluciones de tiosulfato de sodio. Todos estos métodos están basados en la acción oxidante del yodo y reductora de los yoduros, que puede condensarse en la reacción reversible:



Si se hacen actuar sobre un yoduro en solución ácida sustancias oxidantes con un potencial de oxidación superior a + 0.54 volts, el yoduro actuará reduciendo cuantitativamente, dejando en libertad una cantidad de yodo que es equivalente a la sustancia oxidante que reaccionó, se valora con una solución titulada de tiosulfato de sodio.

Esta solución es de uso general en todos los métodos yodométricos en los que se pone yodo en libertad; así pues la reacción fundamental de estos procesos es la siguiente:



En yodometría se emplean dos soluciones valoradas que sirven de base a todas las determinaciones: la solución de yodo y la de tiosulfato de sodio, en la mayoría de los casos. Se emplea una solución de almidón para detectar el punto final, al efectuarse un cambio de color de verde a azul.

Variación de Peso o uniformidad de Masa

Es un procedimiento destinado a establecer la variabilidad de la masa de las unidades de dosificación que componen la muestra de determinado lote. Esta prueba de uniformidad de contenido de aplican a formas farmacéuticas solidas, incluidas las tabletas capsulas y preparaciones que deben reconstituirse antes de la administración parental. El empleo de una u otra prueba está determinado por la naturaleza del principio activo presente en la dosificación.

Esta prueba se basa en determinar el peso de una cantidad específicas de unidades de dosificación, según lo describa el método, y reportar el promedio de los pesos; el cual debe encontrarse en un rango que es determinado por la USP.

Viscosidad

Es una propiedad de los líquidos que está relacionada con la resistencia a fluir. Está definida en términos de fuerza requerida para desplazarse sobre una superficie continuamente, bajo unas condiciones específicas. La unidad básica es el poise y la temperatura específica es muy importante, porque la viscosidad varía con la temperatura. La viscosidad absoluta puede ser medida directamente cuando las dimensiones del instrumento son conocidas, y se acostumbra a calibrar el equipo con una sustancia de viscosidad conocida.

Se empleo un viscosímetro de Brookfield, que se conoce por utilizar el conocido principio de la viscosimetría rotacional; miden la viscosidad captando el par de torsión necesario para hacer girar a velocidad constante un husillo inmerso en la muestra de fluido. El par de torsión es proporcional a la resistencia viscosa sobre el eje sumergido, y en consecuencia, a la viscosidad del fluido.

Volumen Específico de polvos

Cuando un polvo se colca dentro de un recipiente, el volumen que ocupa depende de muchos factores, tales como, el tamaño de la partícula, la forma de la partícula, y las propiedades de la superficie. En normales circunstancias existen espacios entre las partículas o especies d poros, si existe una vibración las partículas pueden moverse o reorganizarse. Existen tres tipos de densidad, densidad verdadera, densidad de partícula o densidad aparente. La densidad de partícula es medida excluyendo los poros y es una propiedad fundamental del material.

La densidad aparente es la medición que incluye los poros del empaquetamiento del polvo. La densidad del polvo o densidad aparente, es el volumen en el cilindro graduado que incluye tanto el volumen de las partículas y del poro. La densidad aparente de vertido es el volumen de polvo en un cilindro graduado. El máximo volumen ocupado por la partículas arregladas si poros el llamado Tapped Density. La determinación del volumen específico de un polvo incluye el volumen específico como tal (densidad aparente) y el volumen específico constante (Tapped Density), ambas en función a la misma masa de polvo.

BIBLIOGRAFIA

1. ARIAS T. (1999) Glosario de medicamentos: Desarrollo evaluación y uso. 1ra Edición. Organización Panamericana de la Salud.
2. DE BLOSS M., BAIGES C., LOPEZ A. Perfil de disolución de la doxiciclina en agua y su eficacia en la avicultura. Laboratorios Polishem S.A. España.
3. EGE S. (2000) Química Orgánica. Estructura y Reactividad. Tomo 2. Editorial Reverte. España.
4. GAD S. (2008) Pharmaceutical Manufacturing Handbook: production and process. Volume 10. John Wiley & Sons. Pag: 909-910.
5. KASTURE A., MAHADIK K., WADODKAR S. & MORE H. (2008) Pharmaceutical Analysis. Volume 1. Nirali Prakashan. India. Pag 7.1 – 7.11.
6. KATZUNG B. (1993) Farmacología básica y clínica. 7ma edition. Stanford: Apleton y lange.
7. KRUTY M., SEGUR J. & MINER J. (1955) The determination of monoglycerides and glycerin in Mixtures. Journals of American Oil Chemist Society. Volume 33. Number 3. USA. Pag 126 – 128.
8. HOCHBERG M., MELNICK D. & OSER B. (1944) Chemical Determination of Pyridoxine. Reactions in Pure Systems. Food Research Laboratories Inc. USA.
9. MOINI J. (2010) Law and ethics for Pharmacy Technicians. Delmar Cenage Learning. USA. Pag: 235
10. SWETTMAN SC (2007) Martindale: the complete drug reference ©. Electronic Version. Pharmaceutical Press. London.
11. TROY D. (2006) Remington: the science and practice pharmacy. 21th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. USA. Pag 511.
12. WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2007) Quality Assurance of Pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 2. Updated Edition. India. Pag: 2

13. WILLIG S. (2005) Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals: A plan for total quality control from manufacturer to consumer. 5ta Edición. Marcel Dekker Inc. USA. Pag: 4
14. UNDERWOOD A. & RAY R. (1989) Química analítica Cuantitativa. 5ta Edición. Editorial Prentice Hall. Mexico.
15. USP (2009) United States Pharmacopeia and National Formulary 31. Volume 1. United Book Press Inc. USA.