

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
LICENCIATURA
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

**UNIDAD DE ENSEÑANZA APRENDIZAJE
DISEÑO Y OBTENCIÓN DE MEDICAMENTOS INNOVADORES
(336031)**

Comisión de elaboración de la carta descriptiva

Ing. Contreras Escalante Antonio
Dr. Faustino Vega Abraham
M. en C. López Naranjo Francisco
Dra. Melgoza Contreras Luz María
Dr. Miranda Calderón Jorge Esteban
Dra. Noguez Méndez Norma Angélica
M. en C. Ortega Almanza Leticia
Dr. Ortega Vázquez Alberto
M. en C. Pérez González María Luisa
Dr. Quirino Barreda Carlos Tomás
M. en C. Retchkiman Corona Berta
Dra. Sánchez Herrera Karina
Dra. Schifter Aceves Liliana
M. en C. Vázquez Ramírez María Luisa Margarita

Fecha de conclusión de la elaboración: 21/09/2016

INDICE

	Pág.
Datos generales	3
Introducción	4
Objeto de transformación	5
Problema eje	5
Objetivo del módulo	5
Atributos del perfil de egreso que se alcanzarán al final de la UEA	5
Estructura del módulo	5
Modelos experimentales	6
Líneas de investigación	6
Ubicación del módulo en el plan de estudios	7
Cronograma de actividades	7
Mapa curricular	8
Unidad I Regulación de la industria que produce medicamentos de origen biotecnológico y nanomedicinas	9
Unidad II Bases fisicoquímicas para el diseño y desarrollo de sistemas novedosos de entrega de fármacos	10
Unidad III Diseño, obtención y evaluación de medicamentos de liberación modificada	12
Unidad IV Diseño y obtención de micro y nanopartículas de importancia para la nanomedicina	16
Sesiones experimentales	18
Bibliografía	27
Modalidades de evaluación	30

DATOS GENERALES

Nombre del módulo:	DISEÑO Y OBTENCIÓN DE MEDICAMENTOS INNOVADORES
Clave del módulo:	3360031
Trimestre de impartición:	Trayectoria A, B o C, XII
Créditos:	45
Módulo precedente:	Trayectoria A, Obtención de metabolitos de interés industrial para la salud Trayectorias B y C, Evaluación de la calidad de los medicamentos
Módulo subsiguiente:	Ninguno
No. Hrs./teoría/semana:	15
No. Hrs./prácticas/semana:	15
No. Hrs./ totales por trimestre:	330
No. unidades	Cuatro
Fecha de elaboración:	Julio 2014
Comisión de diseño del módulo:	M. en C. Berta Retchkiman Corona, Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda, Dra. Liliana Schifter Aceves, Dra. Norma Angélica Noguez Méndez, Dra. Luz María Melgoza Contreras, M. en C. Leticia Ortega Almanza, Dr. Abraham Faustino, M. en C. Francisco López Naranjo, M. en C. Alma Ibarra
Fecha de actualización:	Nuevo
Comisión de actualización de la carta descriptiva	M. en C. Leticia Ortega Almanza, Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda, M. en C. Berta Retchkiman Corona, Antonio Contreras Escalante, Dra. Liliana Schifter Aceves, Dra. Luz María Melgoza Contreras, Dr. Abraham Faustino, Dr. Jorge Esteban Miranda, M. en C. María Luisa Margarita Vázquez Ramírez, M. en C. Francisco López Naranjo, M. en C. María Luisa Pérez González, Dr. Alberto Ortega Vázquez.
Responsable de la actualización	Dra. Liliana Schifter Aceves ACTIVIDADES A REALIZAR: Los profesores asignados al módulo DISEÑO Y OBTENCIÓN DE MEDICAMENTOS INNOVADORES realizarán auxiliarán y apoyarán trabajos específicos de docencia, investigación y difusión de la cultura; deberán planear, desarrollar dirigir, coordinar y evaluar proyectos académicos responsabilizándose de los mismos centrándose particularmente las labores académicas relacionadas con: capacitar a los alumnos para obtener y producir medicamentos innovadores eficaces y seguros para la atención de problemas de salud relevantes en México, a partir del estudio de las propiedades farmacológicas, físicas, químicas y tecnológicas de los fármacos, y el conocimiento de <i>los aspectos teóricos y prácticos implicados en el diseño y obtención de una forma farmacéutica innovadores</i> Además de realizar las actividades contenidas en el artículo 7 del RIPPPA y demás normas aplicable. ÁREA DE CONOCIMIENTO: Ciencias Químico Farmacéuticas DISCIPLINA: Tecnología Farmacéutica REQUISITOS ACADÉMICOS: Licenciatura en QFB o QFI y Maestría en Ciencias Farmacéuticas
Perfil idóneo del profesor de este módulo	

Módulo: DISEÑO Y OBTENCIÓN DE MEDICAMENTOS INNOVADORES

Introducción

Los avances nanotecnológicos en medicina han permitido explorar aplicaciones revolucionarias en las ciencias de la salud, que permitirán la administración de menores dosis de fármacos con fines terapéuticos a través del desarrollo de formas farmacéuticas innovadoras que garanticen la dosificación precisa, la estabilidad, la biodisponibilidad y la seguridad del medicamento por ejemplo los biosensores. En años recientes el presupuesto dedicado a la investigación nanotecnológica se ha incrementado notablemente en los países de la unión europea, Japón, Estados Unidos, Canadá, Corea. Para este efecto la Industria química farmacéutica nacional requiere de profesionales con la habilidad para participar con acierto en el desarrollo, el control físico, químico, biológico y microbiológico y en los procesos de producción y evaluación de medicamentos de origen natural o sintético.

El perfil del egresado de la licenciatura de QFB asume el compromiso de preparar profesionales con dichas habilidades, y que tengan, además, la capacidad para cumplir rigurosamente con las buenas prácticas de manufactura en el desarrollo y la producción de medicamentos, así como la competencia para participar y operar productivamente los sistemas de aseguramiento de la calidad y su documentación, aplicando en todo momento los aspectos bioéticos correspondientes.

La obtención y producción de medicamentos constituye un área en la que los egresados de QFB se insertan con facilidad. Por lo tanto, los egresados tienen que estar bien preparados en este campo para poder competir con ventaja con profesionales nacionales y extranjeros de áreas afines. Un aspecto fundamental en la formación del QFB, es el dominio de los factores que influyen en la calidad del diseño del medicamento y de los procesos de producción. No es

suficiente la capacidad para desarrollar un proceso, se requiere el conocimiento de las operaciones unitarias diversas, por ejemplo, secado, mezclado y compactación para obtener rendimiento y calidad en dichos procesos. Asimismo, es ineludible, el aprendizaje en el manejo de programas de cómputo a través de los cuales los profesionales puedan dar seguimiento a tales operaciones y al control del proceso. Ello supone el dominio de la estadística como herramienta para el diseño de procesos a nivel de laboratorio y para el ajuste de parámetros de rendimiento, calidad y costo, de tal manera que se puedan identificar y controlar todas las variables que influyen en un proceso.

La reciente apertura del mercado de productos genéricos permite que los alumnos egresados de la licenciatura de la UAM, teniendo una formación sólida en este campo, colaboren a garantizar la disponibilidad de medicamentos, adecuados para atender la salud de la mayoría de la población.

El módulo “Diseño y Obtención de Medicamentos de Calidad” constituye, entonces, uno de los eslabones cruciales en el proceso formativo antes indicado; se ubica en el tronco de carrera de la licenciatura de QFB, y se implementa una vez que el alumno ha adquirido las bases químicas, farmacológicas y de calidad relacionadas con las materias primas que intervendrán en la formulación. En éste módulo se abordan todos los aspectos técnicos involucrados en el diseño, el desarrollo y la obtención de medicamentos que cumplan con los parámetros de calidad establecidos. Se pretende que, al aprobar el módulo, al alumno posea conocimientos suficientes que le permitan cooperar a resolver problemas que se presenten en los departamentos de desarrollo y de producción de la industria química farmacéutica.

Objeto de transformación: Diseño y obtención de medicamentos innovadores

El objeto de transformación de este módulo está orientado a comprender que la calidad final lograda en una forma farmacéutica innovadora, obtenida a partir de procesos biotecnológicos o de la aplicación de sistemas específicos de entrega de agentes terapéuticos, es el resultado de llevar a cabo en forma adecuada cada paso requerido en la elaboración de medicamentos para uso humano, investigando todos los elementos que pudieran conducir a un producto sin efectividad o inseguro, procurando el cumplimiento cabal de especificaciones de materias primas y llevando a cabo un proceso de producción con buenas prácticas de fabricación. De lo anterior se concluye que los pasos del proceso son consecutivos, y que no hay posibilidades de un producto de calidad sino se han cumplido los pasos anteriores.

Abordar el problema del diseño y la obtención de medicamentos innovadores (nanoporos, nanoesferas, nanopartículas) de calidad implica el conocimiento de los fundamentos de los procesos y el dominio de la metodología necesaria para la elaboración de medicamentos seguros y eficaces. Asimismo, por tratarse de un área en pleno desarrollo, las consideraciones éticas y normativas cobran especial interés. Se orientará el trabajo de investigación hacia la obtención de medicamentos relacionados con los principales sistemas **innovadores** de entrega de agentes terapéuticos y medicamentos biotecnológicos, por corresponder a los campos emergentes para resolver problemas prioritarios de salud pública en el país. La idea es que el estudiante seleccione, a partir de los conocimientos indicados y de los perfiles de morbi-mortalidad peculiares en nuestro país, los principios activos necesarios para tratar alguna de las enfermedades de mayor relevancia en el contexto nacional, y se habilite en la toma de decisiones para la obtención de las formas farmacéuticas innovadoras apropiadas, dependiendo de las características del paciente y del principio activo.

Problema eje. Diseño de formas farmacéuticas

Constituye la esencia de la terapéutica actual el administrar un medicamento a dosis y perfil de liberación con las que se logre el máximo efecto terapéutico. Existen varias formas farmacéuticas y sistemas de administración innovadores, que permiten la liberación deseada del fármaco en un determinado sitio de acción, a un tiempo específico. La selección de la presentación más adecuada, dependerá de la vía de administración, el estado del paciente, la respuesta terapéutica deseada, así como de las propiedades físicas, fisicoquímicas, químicas y tecnológicas de la sustancia activa y de la forma farmacéutica en sí.

Objetivo general del módulo

El objetivo general del módulo es formular, obtener y producir medicamentos eficaces y seguros para la atención de problemas de salud pública relevantes en México, a partir del estudio de las propiedades farmacológicas, físicas, químicas y tecnológicas de los fármacos, y el conocimiento de los aspectos teóricos y prácticos implicados en el diseño y obtención de sistemas innovadores de entrega de agentes terapéuticos.

Atributos del perfil de egreso que se alcanzarán al final de la UEA

- Profesional caracterizado por un comportamiento ético y responsable en el ejercicio de la profesión farmacéutica
- Con actitud crítica ante los determinantes de tipo económico, político y social de los problemas de salud en México
- Con capacidad de adoptar una perspectiva sustentable en la planeación de la producción de medicamentos y otros insumos para la salud
- Con una sólida formación básica que le permitirá acceder y desenvolverse exitosamente en el campo profesional, en los estudios de posgrado y la investigación

- Manejar y eliminar los desechos de los procesos de producción de la IQF con apego a las normas de seguridad, tratando de reducir al mínimo los riesgos personales y ecológicos
- Buscar, manejar e integrar la información y utilizar de manera apropiada los lenguajes formales propios de su campo de acción
- Manejar las herramientas estadísticas necesarias en el diseño y evaluación de procesos en la práctica profesional en la IQF
- Cumplir con las buenas prácticas de manufactura en la planeación, el desarrollo y la producción de medicamentos

Estructura del módulo

Para lograr este objetivo el módulo se organiza en las siguientes unidades:

- I. *Regulación de la industria que produce medicamentos de origen biotecnológico y nanomedicinas. Objetivo:* Analizar los factores socioeconómicos y de salud que orientan la producción de medicamentos con moléculas de origen biotecnológico y los nanomedicamentos.
- II. *Bases fisicoquímicas para el diseño y desarrollo de sistemas novedosos de entrega de fármacos. Objetivo:* Diseñar y desarrollar sistemas novedosos de entrega de agentes terapéuticos, estables y biodisponibles.
- III. *Diseño, obtención y evaluación de medicamentos de liberación modificada. Objetivo:* Diseñar y desarrollar medicamentos de liberación controlada que sean seguros, estables y biodisponibles.
- IV. *Diseño y obtención de micro y nanopartículas de importancia para la nanomedicina. Objetivo:* Diseñar y desarrollar micro y nanomedicamentos seguros, estables y disponibles.

La regulación relacionada con medicamentos biotecnológicos y nanomedicamentos se han destinado a la primera unidad dado que nos permite comprender el contexto el que se mueven estos

productos relativamente nuevos y las pruebas destinadas a comprobar su seguridad, eficacia y calidad. Las bases fisicoquímicas relacionados con su diseño y obtención corresponden a la segunda unidad, en la cual se aborda la importancia de conocer las características fisicoquímicas y biológicas de los fármacos, así como los mecanismos y modelos que explican su liberación. Finalmente, los medicamentos de liberación modificada y las micro y nanopartículas se han destinado a dos unidades diferentes ya que responden a supuestos teóricos y tecnológicos distintos. Por ejemplo, en el caso de las formas farmacéuticas de liberación modificada resulta esencial conocer los aspectos relativos a la forma farmacéutica y la vía de administración elegida para para los principios activos; en tanto en las formas micro o nanoparticuladas dispersas, cobra especial importancia el tamaño y comportamiento de las partículas dentro de su medio de dispersión.

Modelos experimentales

1. **Uso de la bioinformática para la identificación de genes en el desarrollo de biofármacos.** En este modelo se pretende que el alumno utilice la bioinformática como una herramienta práctica en el desarrollo de biofármacos.
2. **Elaboración de sistemas matriciales.** En este modelo se pretende que el alumno identifique el método de fabricación más adecuado para tabletas de liberación modificada.
3. **Elaboración de tabletas recubiertas.** En este modelo se pretende que el alumno utilice un polímero dependiente del pH como agente filminógeno.
4. **Elaboración de películas poliméricas como base para parches transdérmicos.** En este modelo se pretende que el alumno conozca la influencia de los distintos métodos de fabricación de películas poliméricas para trasdérmicos.
5. **Elaboración de microesferas.** En este modelo se pretende que el alumno obtenga en el laboratorio microesferas de quitosán y alginato sódico y determine los parámetros críticos del proceso.

6. **Elaboración de microemulsiones.** En este modelo se pretende que el alumno obtenga microemulsiones en el laboratorio y determine los parámetros críticos del proceso.

7. **Elaboración de nanopartículas sólidas lipídicas.** En este modelo se pretende que el alumno obtenga nanopartículas sólidas lipídicas de en el laboratorio y determine los parámetros críticos del proceso.

Líneas de investigación

Diseño y desarrollo de medicamentos esenciales para la salud en México. Esta línea permite que el alumno seleccione el diseño de

formulaciones diversas de acuerdo a su interés: biotecnológicas, de liberación modificada (bucales, orales, tópicas, parenterales, intramusculares, subcutáneas, vaginales, oftálmicas, óticas y nasales) y micro o nanoparticuladas.

A continuación, se presenta una propuesta de programación de las actividades del módulo que incluye la distribución de las Unidades (Sesiones teóricas) del módulo, el desarrollo de los modelos experimentales y de las actividades de investigación, así como una propuesta de un posible calendario de evaluación.

Ubicación del módulo en el plan de estudios

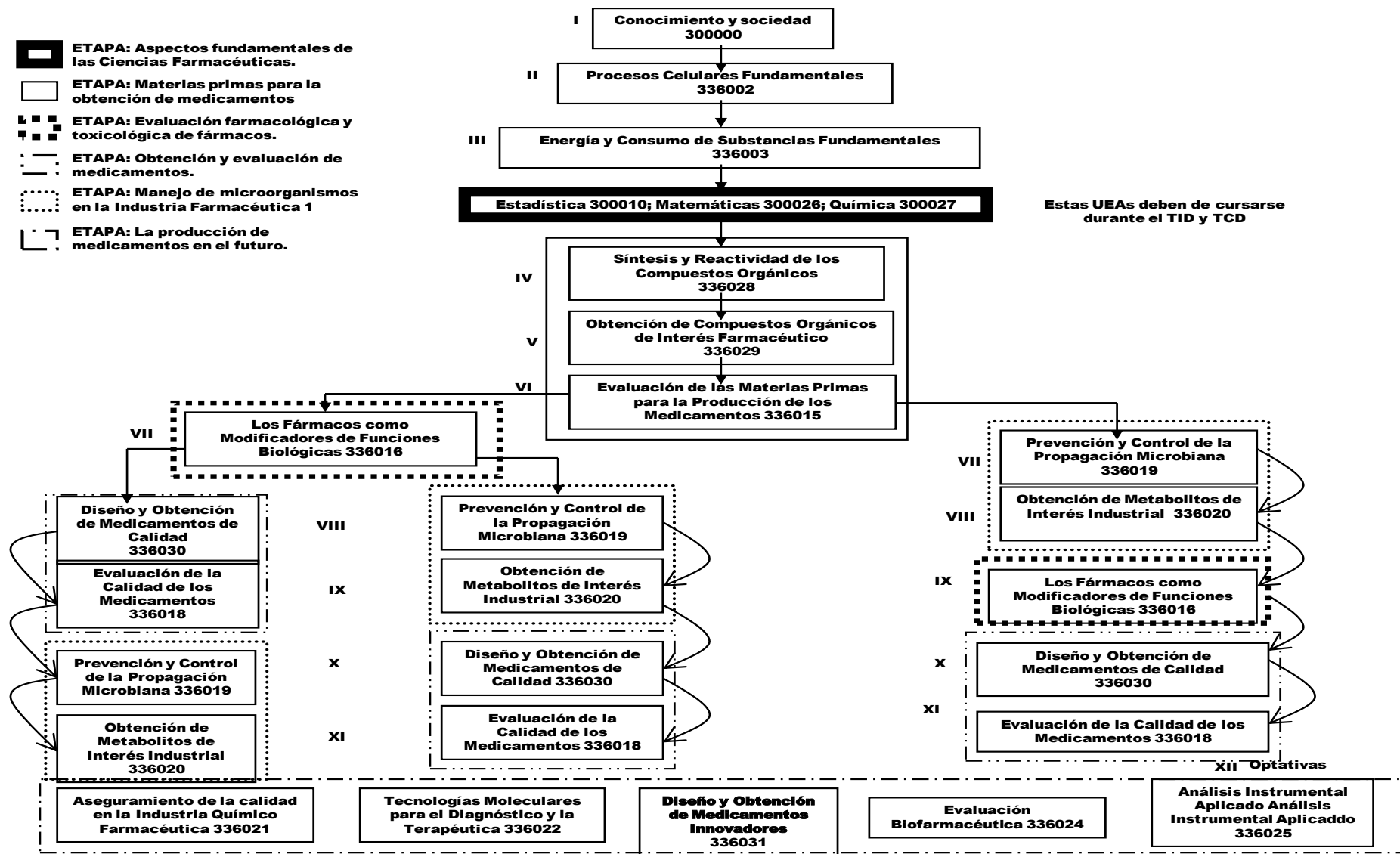
El módulo Diseño y obtención de medicamentos innovadores es considerado importante para que el alumno sea capaz de formular, obtener y producir medicamentos eficaces y seguros para la atención de problemas de salud relevantes en México, a partir del estudio de las propiedades farmacológicas, físicas, químicas y tecnológicas de los fármacos, y el conocimiento de los aspectos teóricos y prácticos implicados en el diseño y obtención de una forma farmacéutica de liberación modificada o de tipo micro o nanoparticulado por lo que su ubicación requiere bases sólidas de Química General, Química Orgánica, Química Analítica, Bioquímica, Farmacología y por supuesto de diseño y obtención de medicamentos de calidad así como de evaluación de la calidad de los medicamentos por lo que se imparte en el trimestre XII según trayectoria y siempre después del módulo Evaluación de la calidad de los medicamentos u Obtención de metabolitos de interés industrial para la salud.

Cronograma de actividades del módulo

Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Teoría	UNIDAD I	UNIDAD II		UNIDAD III			UNIDAD IV					
Modelos experimentales		Modelo I	Modelo II	Modelo III	Modelo IV	Modelo V		Modelo VI	Modelo VII			EG
Investigación	Selección y delimitación del tema		Elaboración del protocolo	Elaboración del marco teórico y Desarrollo experimental				Análisis de resultados y elaboración del informe final		Entrega y presentación del informe. Evaluación de la investigación		
Evaluación		Primera Evaluación			Segunda Evaluación			Tercera Ev.			Cuarta Evaluación	EG
Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Mapa Curricular

- ETAPA: Aspectos fundamentales de las Ciencias Farmacéuticas.**
- ETAPA: Materias primas para la obtención de medicamentos**
- ETAPA: Evaluación farmacológica y toxicológica de fármacos.**
- ETAPA: Obtención y evaluación de medicamentos.**
- ETAPA: Manejo de microorganismos en la Industria Farmacéutica 1**
- ETAPA: La producción de medicamentos en el futuro.**



UNIDAD I. Regulación de la industria que produce medicamentos de origen biotecnológico y nanomedicinas

Objetivo general de la unidad: Analizar los factores socioeconómicos y de salud que orientan la producción de medicamentos con moléculas de origen biotecnológico y los nanomedicamentos.

Contenidos	Objetivos de proceso	Actividades	Sesiones	Bibliografía
1. Normatividad y aspectos bioéticos en la producción de medicamentos de origen biotecnológico y nanomedicinas.	Analizar la reglamentación y políticas a nivel nacional e internacional, respecto a la regulación de medicamentos de origen biotecnológico y biosimilares. Analizar la reglamentación y políticas a nivel nacional e internacional, respecto a la regulación de nanomedicinas.	Revisión y discusión grupal de la normatividad correspondiente Utilizar la bioinformática como herramienta para el desarrollo de biofármacos	2	1, 7, 8, 35, 53 y 58
2. Relevancia de los protocolos clínicos (fase I, II, III y IV) para el cumplimiento de la regulación sanitaria en materia de medicamentos biocomparables y nanomedicamentos.	Analizar la reglamentación y políticas a nivel nacional e internacional, respecto a los protocolos clínicos en materia medicamentos biocomparables y nanomedicamentos.	Revisión de las guías de la FDA, las guías ICH, NOMs y COFEPRIS	2	50 y 51

UNIDAD II. Bases fisicoquímicas para el diseño y desarrollo de sistemas novedosos de entrega de fármacos

Objetivo general de la unidad: Diseñar y desarrollar sistemas novedosos de entrega de agentes terapéuticos, estables y biodisponibles

Contenidos	Objetivos de proceso	Actividades	Sesiones	Bibliografía
<p>1. Características fisicoquímicas y biológicas de los biofármacos.</p> <p>1.1 Estrategias de formulación, evaluación y aplicación terapéutica de los biofármacos.</p>	<p>Conocer las características de los organismos modificados genéticamente y las tecnologías utilizadas para el diseño y desarrollo de biofármacos.</p>	<p>Análisis y discusión de la tecnología del DNA recombinante para la producción de proteínas terapéuticas humanas.</p> <p>Investigar y analizar los principales sistemas de expresión de proteínas recombinantes.</p> <p>Analizar los mecanismos moleculares de enfermedades hereditarias para diseño de nuevos biofármacos.</p>	4	5, 27, 38-40, 54 y 57
<p>2. Bases conceptuales y clasificación de las formas farmacéuticas de liberación modificada.</p> <p>2.1 Propiedades fisicoquímicas y farmacológicas relacionadas con el fármaco.</p> <p>2.2 Propiedades relacionadas con el paciente (factores fisiológicos y estado de salud-enfermedad).</p>	<p>Analizar los fundamentos y las ventajas terapéuticas de los sistemas de liberación modificada con respecto a un sistema convencional.</p> <p>Identificar las características físicas, químicas y biofarmacéuticas de los fármacos que permiten su diseño en una forma farmacéutica de liberación modificada.</p> <p>Identificar las características fisiopatológicas de las enfermedades cuyos tratamientos se favorecen a través del diseño de sistemas de liberación modificada.</p>	<p>Analizar textos científicos acerca de los fundamentos de los sistemas de liberación modificada.</p> <p>Llevar a cabo una revisión de las generaciones de sistemas de liberación de fármacos.</p> <p>Relacionar las características de los sistemas de liberación de fármacos y las áreas de oportunidad en la formulación de sistemas</p>	4	11, 12,14, 17,19, 21,22 25, 46 y 61

		convencionales. Estudiar las diferencias y cambios fisiológicos y metabólicos, de relevancia en el diseño de sistemas de liberación de fármacos, en el cuerpo por causa alguna enfermedad.		
<p>3 Mecanismos y modelos matemáticos que explican la liberación.</p> <p>3.1 Sistemas activados por el disolvente y sistemas controlados por reacciones químicas.</p> <p>3.2 Sistemas matriciales y tipo reservorio.</p> <p>3.3 Sistemas de liberación diferida</p> <p>3.4 Sistemas de liberación sostenida o prolongada.</p> <p>3.5 Sistemas de liberación dirigida.</p>	<p>Conocer y diferenciar los modelos matemáticos que describen el comportamiento de un sistema de liberación modificada.</p> <p>Identificar las materias primas de uso común en el diseño y desarrollo de sistemas de liberación modificada.</p> <p>Analizar las características fisicoquímicas de las materias primas usadas en la elaboración de sistemas matriciales y sistemas reservorio.</p> <p>Diseñar y desarrollar sistemas de liberación sostenida con matrices hidrofílicas, inertes y lipídicas.</p> <p>Describir las aplicaciones, ventajas y tipos de sistemas de liberación dirigida.</p>	<p>Elaborar un análisis comparativo de los principales modelos matemáticos empleados para describir la cinética de liberación de fármacos.</p> <p>Establecer las diferencias fisicoquímicas de los polímeros usados en sistemas de liberación de fármacos.</p>	4	11, 12,14, 17,19, 21,22 25, 37, 46,56 y 61
<p>4. Clasificación de formas farmacéuticas de liberación modificada de acuerdo a la vía de administración. Factores etiológicos y fisicoquímicos que determinan la vía de administración y la forma farmacéutica adecuada.</p> <p>4.1 Vía bucal y oral.</p> <p>4.2 Vía oftálmica.</p> <p>4.3 Vía nasal.</p>	<p>Analizar las características fisiológicas de las vías de administración de medicamentos que determinan el diseño de una forma farmacéutica de liberación modificada.</p>	<p>Identificar las características y requerimientos específicos de la vía de administración y el lugar de entrega del fármaco y diseñar un sistema de liberación dirigida.</p>	4	3, 9, 11,12,17, 19, 21, 22 y 62

4.4 Vía tópica y subcutánea. 4.5 Vía vaginal. 4.6 Vía Intramuscular.				
155. Métodos y equipos de fabricación y acondicionamiento en la producción de formas farmacéuticas de liberación modificada.	Analizar los requerimientos de equipos y sus características para la producción de un medicamento de liberación modificada.	Discusión grupal de los métodos y equipos de fabricación de sistemas de liberación modificada.	1	11, 12,14, 17,19, 21,22 25, 46 y 61
6. Especificaciones de calidad de producto terminado.	Analizar la guía ICH Q6 y establecer criterios de aceptación para el diseño de un producto de liberación modificada.	Revisar la guía ICH Q6 y proponer las especificaciones de las materias primas necesarias para la elaboración de un producto, así como, especificaciones para producto intermedio y producto terminado.	1	11, 12,14, 17,19, 21,22, 24-26, 46 y 61

UNIDAD III. Diseño, obtención y evaluación de medicamentos de liberación modificada

Objetivo general de la Unidad: Diseñar y desarrollar medicamentos de liberación controlada que sean seguros, estables y biodisponibles.

Contenidos	Objetivos de proceso	Actividades	Sesiones	Bibliografía
1. Procesos Unitarios relacionados con la producción de formas farmacéuticas de liberación modificada.	Conocer los diferentes procesos unitarios involucrados en la elaboración de las formas farmacéuticas de liberación modificada. Examinar las variables involucradas en las operaciones de: mezclado, extrusión-esferonización. Características de los equipos.	Discusión grupal. Analizar textos científicos, sobre el efecto de los diferentes equipos en las características del producto de salida.	2	25, 61, 63
2. Tabletas. 2.1 Clasificación de tabletas de acuerdo a las vías de administración.	Contrastar los métodos de elaboración de tabletas enterales y parenterales. Analizar las características de formulación y de proceso que afectan las propiedades físicas y la biodisponibilidad de las tabletas. Pruebas	Analizar los factores de formulación y de fabricación, que afectan la liberación del fármaco desde las tabletas.	3	11, 17, 23 y 24-26

<p>tración: enterales y parenterales.</p> <p>2.2 Métodos y equipos de fabricación y acondicionamiento.</p> <p>2.3 Especificaciones de calidad de producto terminado.</p>	<p>de disgregación y/o disolución como herramientas durante el desarrollo de la formulación.</p> <p>Selección de excipientes que aseguren la estabilidad y correcta disolución del fármaco y la biodisponibilidad.</p>	<p>Discutir la importancia de establecer especificaciones que permitan evaluar la calidad de tabletas de liberación modificada. Características organolépticas, físicas, fisicoquímicas y químicas.</p> <p>Diseñar y elaborar tabletas de acuerdo al método de fabricación más adecuado y aplicando las buenas prácticas de fabricación.</p> <p>Control de las variables y de los sistemas críticos del proceso.</p> <p>Control de la fabricación de tabletas: diagrama de flujo, gráficos de control, documentación, documentos técnicos de acuerdo a las BPF.</p> <p>Evaluar la calidad del producto terminado.</p>		
<p>3 Tabletadas recubiertas.</p> <p>3.1 Tipos de recubrimiento.</p> <p>3.2 Métodos y equipos de fabricación y acondicionamiento.</p> <p>3.3 Especificaciones de calidad de producto terminado.</p>	<p>Conocer las ventajas y desventajas de las tabletas recubiertas de liberación modificada.</p> <p>Conocer y examinar el proceso de los diferentes métodos de fabricación de tabletas recubiertas: recubrimiento de película y por compresión.</p> <p>Examinar las variables involucradas en las operaciones de recubrimiento. Características de los equipos y de las áreas de fabricación.</p>	<p>En discusión grupal se establecerá el papel que juega el tipo de recubrimiento en las características de las tabletas recubiertas.</p> <p>En el laboratorio elaborar sistemas de liberación modificada tipo matricial.</p>	<p>2</p>	<p>11, 17, 23 y 24-26</p>

	<p>Control de las variables y de los sistemas críticos del proceso.</p> <p>Elaborar tabletas recubiertas aplicando las buenas prácticas de manufactura.</p> <p>Discutir la importancia de establecer especificaciones que permitan evaluar la calidad de tabletas recubiertas. Características organolépticas, físicas, fisicoquímicas y químicas.</p>	<p>Elaborar tabletas recubiertas, cuyo agente filminógeno sea un polímero dependiente de pH para la liberación en intestino y colon.</p> <p>Evaluar la calidad del producto terminado.</p>		
<p>4. Cápsulas.</p> <p>4.1 Métodos y equipos de fabricación y acondicionamiento.</p> <p>4.2 Especificaciones de calidad de producto terminado.</p>	<p>Conocer las características de los materiales que van a ser encapsulados y analizar sus ventajas y desventajas.</p> <p>Conocer los diferentes procesos de fabricación y equipo para la elaboración de cápsulas de liberación modificada. Control de las variables y de los sistemas críticos del proceso.</p> <p>Discutir la importancia de establecer especificaciones que permitan evaluar la calidad de las cápsulas. Características físicas, fisicoquímicas y químicas.</p>	<p>Discusión grupal del tema.</p> <p>Elaborar un protocolo donde se proponga la formulación y el método de fabricación de cápsulas de liberación modificada y la evaluación del producto terminado.</p>	1	11, 17, 23 y 24-26
<p>5. Sistemas de liberación transdérmica.</p> <p>5.1 Métodos y equipos de fabricación y acondicionamiento.</p> <p>5.2 Especificaciones de calidad de producto terminado.</p>	<p>Conocer las ventajas y desventajas de los diferentes tipos de productos tópicos, sus formulaciones y métodos de fabricación.</p> <p>Diseñar y elaborar un parche transdérmico de liberación modificada aplicando las buenas prácticas de manufactura.</p> <p>Proponer los métodos adecuados para verificar las características físicas, fisicoquímicas y químicas del producto diseñado.</p>	<p>Discusión grupal del tema.</p> <p>Por equipos elaborar diferentes formulaciones de películas poliméricas y discutir la influencia de los métodos de fabricación, en su aplicación como base para parches transdérmicos.</p> <p>Evaluar la calidad del producto terminado.</p>	2	9, 11, 17, 23 y 24-26

<p>6. Sistemas inyectables de liberación modificada.</p> <p>6.1 Vía intramuscular.</p> <p>6.2 Vía subcutánea.</p> <p>6.3 Vía parenteral.</p> <p>6.4 Métodos y equipos de fabricación y acondicionamiento.</p> <p>6.5 Especificaciones de calidad de producto terminado.</p>	<p>Analizar los sistemas inyectables de liberación modificada y seleccionar la mejor vía de administración de acuerdo a las características físico-químicas del fármaco.</p> <p>Diseñar un producto inyectable de liberación modificada aplicando las buenas prácticas de manufactura.</p> <p>Proponer los métodos adecuados para verificar las características organolépticas, físicas, fisicoquímicas y químicas del producto diseñado.</p>	<p>Discusión grupal del tema.</p>	<p>2</p>	<p>11, 13 17, 23 ,24-26 y 34, 42, 44</p>
---	---	-----------------------------------	----------	--

UNIDAD IV. Diseño y obtención de micro y nanopartículas de importancia para la nanomedicina

Objetivo general de la unidad: Diseñar y desarrollar micro y nanomedicamentos seguros, estables y disponibles

Contenidos	Objetivos de proceso	Actividades	Sesiones	Bibliografía
1. Bases fisicoquímicas y clasificación de los sistemas coloidales.	<p>Conocer las propiedades fisicoquímicas que rigen a los sistemas coloidales. Tamaño de partícula, potencial electrocinético, efecto Tyndall y movimiento Browniano.</p> <p>Analizar los fenómenos superficiales y su aplicación en la obtención de sistemas coloidales. Área superficial y carga eléctrica.</p> <p>Examinar las propiedades de flujo de los sistemas coloidales. Viscosidad vs velocidad de corte.</p> <p>Conocer la clasificación de los sistemas coloidales de acuerdo con las fases que las componen.</p>	<p>Revisión de artículos recientes y discusión grupal del tema.</p> <p>Discutir la importancia del potencial electrocinético en la estabilidad de los sistemas coloidales.</p>	3	6, 18, 30, 41, 45, 47 y 55
2. Técnicas instrumentales de caracterización de los sistemas coloidales y nanopartículas.	Conocer y analizar las principales técnicas analíticas de caracterización de sistemas coloidales: Microscopía electrónica de barrido y de transmisión, dispersión de luz dinámica y estática, fenómenos electrocinéticos y electroacústicos; difracción de rayos x de bajo ángulo; calorimetría de barrido diferencial.	Revisión de artículos recientes y discusión grupal del tema.	2	36, 43, 47, 49
3. Reflexión ética sobre los estudios toxicológicos relacionados con la producción, exposición y consumo de sistemas coloidales.	Revisar los principales factores que afectan a la toxicidad intrínseca de las nanopartículas: vía de penetración, duración de la exposición y concentración.	Revisión de artículos recientes y discusión grupal del tema.	1	1, 5, 8, 16, 20, 28, 29, 35, 48, 52 y 53
4. Mecanismos y modelos matemáticos que explican la vectorización y la liberación de fármacos y biofármacos de acuerdo al sistema coloidal, y la vía de administración	Conocer y diferenciar los modelos matemáticos que describen la cinética de liberación de un agente terapéutico a partir de un sistema coloidal.	Elaborar un cuadro comparativo de los diferentes modelos matemáticos empleados para describir la cinética de liberación de fármacos.	2	11, 12, 14, 17, 19, 21, 22, 25, 37, 46, 56 y 61

5. Técnicas de obtención y control de calidad de micropartículas.	Conocer y analizar los principales métodos de obtención y de control de calidad de micropartículas: secado por aspersión, polimerización interfacial, coacervación y gelificación iónica.	En el laboratorio diseñar y elaborar una formulación que contenga micropartículas.	3	1,2, 4, 7, 10, 15, 16, 23, 31-34
6. Técnicas de obtención y control de calidad de microcápsulas y microemulsiones.	Conocer y analizar los principales métodos de obtención y de control de calidad de microcápsulas y de microemulsiones: evaporación del disolvente o separación de la fase orgánica, polimerización interfacial.	En el laboratorio diseñar y elaborar una formulación que contenga microcápsulas y otra de microemulsiones.	3	1,2, 4, 7, 10, 15, 16, 23, 31-34
7. Antecedentes, clasificación y uso farmacéutico de modelos de nanopartículas. 7.1 Nanopartículas formuladas a partir de bases lipídicas: liposomas, Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS) y cristales líquidos. 7.2 Nanopartículas formuladas a partir de bases inorgánicas y poliméricas: acuosomas, polimerosomas, puntos cuánticos y nanocáscaras.	Conocer la definición y clasificación de las nanopartículas con aplicación farmacéutica. Analizar los componentes principales y variables de proceso para la obtención de nanopartículas lipídicas, nanopartículas inorgánicas y poliméricas estables.	Revisar textos científicos acerca de los fundamentos de los sistemas nanoparticulados.	3	1,2, 4, 7, 10, 15, 16, 23, 31-34
8. Métodos y equipos de fabricación y acondicionamiento en la producción de nanomedicamentos de administración enteral y parenteral.	Control de las variables y de los sistemas críticos del proceso. Buenas prácticas de laboratorio y de fabricación.	En el laboratorio diseñar y elaborar una formulación que contenga nanopartículas sólidas lipídicas y otro con nanopartículas poliméricas. Analizar el efecto de los diferentes tipos y concentraciones de estabilizantes en el tamaño y estabilidad de los sistemas nanoparticulados.	3	1,2, 4, 7, 10, 15, 16, 23, 31-34
9. Especificaciones de calidad de producto terminado.	Analizar las características fisicoquímicas y microbiológicas de producto terminado.	Evaluar la calidad de un producto farmacéutico nanoestructurado.	1	2, 4, 7, 10, 15, 16, 23, 31-34

SESIÓN EXPERIMENTAL I

USO DE LA BIOINFORMÁTICA PARA LA IDENTIFICACION DE GENES EN EL DESARROLLO DE BIOFÁRMACOS

Introducción

Un biofármaco es una molécula biológica con fines terapéuticos obtenida a partir de organismos genéticamente modificados mediante el uso de la tecnología del DNA recombinante. La gran mayoría de los biofármacos son proteínas recombinantes. Uno de los primeros pasos para el diseño de biofármacos es la identificación de los genes involucrados en el mecanismo molecular de la enfermedad o en el blanco terapéutico. La bioinformática es una herramienta muy útil por ser una disciplina multifacética que integra los conocimientos de áreas como la biología, estadística, biología molecular y genética mediante métodos computacionales. Actualmente, existe un gran número de recursos electrónicos con bases de datos de genes, dichos recursos se encuentran en bases de datos públicas. La información contenida en las bases de datos está organizada de acuerdo al tipo de organismo de estudio o aplicaciones de acuerdo a un enfoque determinado. Entre las bases de datos más utilizadas se encuentran; NCBI (Centro Nacional para la Información en Biotecnología), la cual cuenta con un Banco de Genes (GenBank), un máster map (MapView), y herramientas para alineamiento de secuencias y proteínas (blast). Existen otras bases de datos disponibles y de acceso libre como son: la Base de datos de Genes Humanos (genecards) para identificación y descripción de genes, reactome (analizar vías de señalización), ensembl (Búsqueda de genes y propiedades), además de la base de datos para proteínas como uniprot y el Banco de Datos de Proteínas (PDB). Entre muchas otras, estas bases de datos proporcionan la información de los genes que codifican para la proteína de interés.

Objetivo general

Utilizar la bioinformática como una herramienta práctica en el desarrollo de biofármacos.

Objetivos específicos

Conocer y utilizar las bases de datos que permitan identificar, ubicar y describir un gen de interés para el desarrollo de un biofármaco
Conocer y utilizar las bases de datos que permitan identificar, ubicar y describir una proteína de interés para el desarrollo de un biofármaco
Realizar ejercicios prácticos con genes y proteínas utilizadas en biofármacos desarrollados

Metodología

Uso de recursos electrónicos como:

www.ncbi.nlm.nih.gov/

www.genecards.org/

www.reactome.org

www.uniprot.org/ www.pdb.org/pdb/home/home.do

www.ensembl.org/

Materiales: Uso de la sala de cómputo.

SESIÓN EXPERIMENTAL II

ELABORACIÓN DE SISTEMAS MATRICIALES

Introducción

Hasta la fecha se han desarrollado un gran número de dispositivos para la liberación controlada de medicamentos. Una forma de controlar la liberación del medicamento es mediante el empleo de sistemas matriciales formados por polímeros de distinta naturaleza, que influyen directamente en la cinética de liberación, pudiéndose obtener cinéticas de orden cero o cercanas al mismo. Las matrices poliméricas son dispersiones moleculares o partículas de fármaco distribuidas uniformemente en el seno de un polímero. Y se clasifican de acuerdo al polímero de soporte en hidrofílicas, lipofílicas, inertes y bioadhesivas. Existen comprimidos matriciales orales para ingestión tanto hidrofílicos como lipofílicos, inertes y bioadhesivos. Además, se pueden encontrar en el mercado comprimidos matriciales que se mantienen en la cavidad oral o en el tracto gastrointestinal por bioadhesión, donde se aprovechan las propiedades del “mucus” y de la mucina. Los sistemas matriciales se caracterizan por presentar varias ventajas, como son: el empleo de tecnología simple y rápida, los costos bajos y la seguridad frente a la disgregación o rotura del sistema, ya que no conduce a la liberación masiva y rápida

Objetivo general

Diseñar y elaborar tabletas de liberación modificada mediante el uso de sistemas matriciales para obtener perfiles de liberación de al menos 8 horas.

Objetivos específicos

Identificar las características de los sistemas matriciales que afectan la liberación del fármaco.

Identificar las características fisicoquímicas de los fármacos para elegir adecuadamente un sistema matricial para modificar la liberación.

Material y equipo

Cronómetro
Tamiz de acero inoxidable # 30 y #60
Balanza analítica.
Mezclador de doble cono acero inoxidable
Disolutor
Cucharones de plástico
Parrilla de calentamiento
Vaso de vidrio de precipitados de 1.0 l
Termómetro -10 a 110 °C
Charolas de plástico de 28 x 40 x 9 cm (2)

Espátula de acero inoxidable con mango de madera (15 cm)
Tableteadora Piccola, con juego de punzones y matriz de 10 mm de diámetro
Durómetro
Mortero y pistilo de porcelana
Friabilizador Erweka
Desintegrador
Tamices de diverso tamaño.
Vasos de precipitados de 250, 100 y 50 mL

Materias primas:

Ingrediente	mg /tab	Hidroxipropilmetilcelulosa K15M	30.0
Diclofenaco sódico	100.0	Estearil Fumarato de Sodio (Pruv)	3.0
Lactosa Monohidratada DCL-11	129.5	Dióxido de Silicio Coloidal	3.0
Hidroxipropilmetilcelulosa E15LV	30.0	Estearato de Magnesio	4.5

Procedimiento.

1. Tamizar por malla No. 30 ____ g de Diclofenaco sódico y ____ g de Dióxido de silicio coloidal y colocar en una bolsa de polietileno de tamaño adecuado.
2. Tamizar a través de una malla No. 60 ____ g de Estearil fumarato de sodio, agregar a la mezcla del paso 1 y mezclar durante 5 minutos.
3. Tamizar por malla No. 30 ____ g de Lactosa monohidratada DCL-11, agregar a la mezcla del paso 2 y mezclar durante 5 minutos.
4. Tamizar manualmente a través de una malla No. 30 de acero inoxidable ____ g de Hidroxipropilmetilcelulosa E15LV y ____ g de Hidroxipropilmetilcelulosa K15M y mezclarlos durante 3 minutos en una bolsa de polietileno de tamaño adecuado.
5. Agregar la mezcla de paso 4 a la mezcla del paso 3 y mezclarlos durante 5 minutos.
6. Tamizar por malla No. 60, ____ g de Estearato de magnesio y agregarlo a la mezcla del paso 5 y mezclar durante 3 minutos.
7. Colocar la mezcla final dentro de una bolsa de polietileno debidamente identificada y calcular el rendimiento.

Mecanismo de eliminación de residuos: Los materiales utilizados en el modelo experimental son excipientes inertes, por lo que se pueden desechar en la basura común.

Presentación y discusión de resultados: De acuerdo a los resultados el reporte debe especificar los factores involucrados durante el proceso de obtención del sistema matricial, la influencia de la concentración de la matriz, efecto de las propiedades fisicoquímicas del fármaco.

Bibliografía:

- Remington: *Farmacología*. Gennaro, A.R. Editor. 2003. Editorial Médica Panamericana. 20a. ed. Tomo I.
- Peter Timmins, Samuel R. Pygall, Colin D. Melia. *Hydrophilic Matrix Tablets for Oral Controlled Release*. 2014 American Association of Pharmaceutical Scientists.
- Juergen Siepmann I., Ronald A. Siegel, Michael J. Rathbone. *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*. 2012
- Xiaoling Li, Bhaskara R. Jasti. *Design of Controlled Release Drug Delivery Systems*. 2006 McGraw-Hill.
- Robinson Joseph R, Vincent H. I. Lee, 1998. *Controlled drug delivery: fundamentals and applications*.

SESIÓN EXPERIMENTAL III

ELABORACIÓN DE MICROESFERAS

Introducción

Las microesferas son partículas esféricas pequeñas con diámetros típicamente de 1 μm a 1000 μm . Generalmente las microesferas se refieren a veces como micropartículas. Las microesferas pueden fabricarse a partir de diversos materiales poliméricos naturales y sintéticos, o incluso de material inorgánico. Existen, por ejemplo, microesferas poliméricas y microesferas cerámicas, las cuales están disponibles comercialmente. Dependiente del método se logra obtener microesferas sólidas o porosas, según sea la aplicación a la cual se destina. La variedad de métodos para la preparación de microesferas ofrece una diversidad de oportunidades para controlar los aspectos de la administración de fármacos. Este enfoque facilita la liberación precisa de la cantidad adecuada de un fármaco, la reducción de la concentración de fármaco en el sitio distinto al lugar de acción y la protección del fármaco antes y después de la administración.

Objetivo general

Elaborar microesferas poliméricas con materiales naturales a través de diferentes métodos de obtención para comparar las características resultantes en cada caso.

Objetivos específicos

Identificar las variables que afectan los atributos de calidad durante la formación de microesferas, mediante el tamaño de partícula, Comparar la aplicación de los métodos para la obtención de microesferas

Material y equipo

Agitadores de vidrio
Balanzas granataria y analítica
Cajas de Petri grandes
Charolas metálicas
Cronómetro
Embudo de tallo corto y amplio
Espátulas
Microscopio y portaobjeto graduado
Probetas graduadas de 100, 50 y 25 mL
Soporte universal con pinza y anillo
Parrillas de agitación
Tamices de diferentes # de malla

Vasos de precipitados de 250, 100 y 50 mL

Materias primas:

Formulación 1.
Quitosan
Span 80, AOT
Aceite mineral
Glutaraldehido al 25 %
Azul de metileno
Alginato de sodio
Carbonato de calcio
Cloruro de calcio

Procedimiento 1. Microesferas de quitosan

1. Preparar 50 mL de una solución de quitosan al 2% p/v con ácido acético al 2% v/v.
2. Verter en un vaso de 250 mL 120 mL de aceite mineral y posteriormente adicionar 1 mL de Span 80, iniciar agitación mecánica durante 5 minutos.
3. Agregar 5 mL de la solución de quitosan lentamente manteniendo la agitación mecánica. Sí es posible, aplicar homogeneización durante 5 minutos en lugar de la agitación mecánica.
4. Parar la agitación mecánica y adicionar mediante goteo, 10 mL de glutaraldehído (56 gotas/min), finalizada la adición volver a la homogeneización.
5. Dejar agitando a 300 rpm durante 3 horas a temperatura ambiente
6. Extraer el producto obtenido mediante filtración (o centrifugación), realizando dos lavados hexano o éter de petróleo y uno más con agua destilada para obtener las microesferas. Dejar secar y observar en el microscopio

Procedimiento 2. Microesferas de alginato

Preparación de la dispersión de alginato de sodio al 2 % (m/v)

1. Adicionar 1 gramo de alginato de sodio en 50 mL de agua a una temperatura de 55 °C con agitación mecánica y mezclar hasta que el alginato de sodio se halla dispersado (sin presencia de grumos) y se enfría a temperatura ambiente **Dispersión acuosa A**
2. Colocar en una bureta, 12.5 mL de la **Dispersión acuosa A** y adicionarla por goteo a 91 mL de CaCl₂ 50 mM a una velocidad de 0.25 mL/min (1 mL cada 4 minutos)
3. La mezcla anterior se mantiene en agitación mecánica durante 20 minutos a temperatura ambiente
4. Filtrar la mezcla obtenida a través de una malla # 200
5. Secar en estufa a 40 - 50 °C y observar en el microscopio óptico
6. Repetir el mismo procedimiento, pero incorporar azul de metileno en la **dispersión acuosa**

Nota:

- 1) utilizar una punta pequeña de micropipeta unida a la bureta para disminuir el tamaño de la gota de la **Dispersión acuosa A**

Anexos

Cálculos

La cantidad en la que se debe mezclar el calcio con el alginato es de 4 a 1 (mol/mol)

0.25 g de alginato de sodio (1 mol de alginato de sodio / 219 g de alginato de sodio) = 1.14×10^{-3} moles de alginato de sodio

$1.14 \text{ mmoles de alginato de sodio} \times 4 = 4.56 \text{ mmoles de Calcio}$

PM del Ca= 111 g/mol

50 mM = 50 mmoles /L = 0.05 mmoles /mL

¿Cuánto volumen se debe adicionar de cloruro de calcio 50 mM?

$V = 4.56 \text{ mmoles} / 0.05 \text{ mmoles/mL} = 91.2 \text{ mL}$ de CaCl₂ 50 mM

Mecanismo de eliminación de residuos: Los materiales utilizados en el modelo experimental son excipientes inertes, por lo que se pueden desechar en la basura común. Por otra parte, disponer adecuadamente de los solventes orgánicos de acuerdo con la ficha de seguridad correspondiente

Presentación y discusión de resultados: De acuerdo con los resultados, el reporte deberá especificar tamaño y/o forma de partícula para cada método, identificar y evaluar los factores críticos involucrados durante el proceso de obtención y propuesta para obtener un menor tamaño.

Bibliografía:

Remington: *Farmacología*. Gennaro, A.R. Editor. 2003. Editorial Médica Panamericana. 20a. ed. Tomo I.

Simon Benita. 2005. *Microencapsulation: Methods and Industrial Applications, Second Edition*. CRC. USA.

Jyothi, N. V. N., Prasanna, P. M., Sakarkar, S. N., Prabha, K. S., Ramaiah, P. S. & Srawan, G. Y. 2010. Microencapsulation techniques, factors influencing encapsulation efficiency. *J Microencapsul*, 27, 187-197.

Mao, S., Guo, C., Shi, Y. & Li, L. C. 2012. Recent advances in polymeric microspheres for parenteral drug delivery part 1. *Expert Opin Drug Deliv* 9, 1161-1176.

Mitra, A., & Dey, B. (2011). Chitosan Microspheres in Novel Drug Delivery Systems. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 73(4), 355-366. <http://doi.org/10.4103/0250-474X.95607>

SESIÓN EXPERIMENTAL IV

ELABORACIÓN DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS

Introducción

Al incluir a los fármacos en nanoacarreadores pueden mejorarse significativamente la farmacocinética y el índice terapéutico, en contraste con las formulaciones que contienen solo el fármaco libre. Entre los sistemas acarreadores que existen en la actualidad, las nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) representan una manera viable para lograr dicha meta. Las NLS se formulan simplemente intercambiando el lípido líquido de las emulsiones, por un lípido sólido, lo que significa que son sólidas a temperatura ambiente y a temperatura corporal. Son de forma esférica, con un diámetro entre 50 nm y 500 nm, y al estar dispersas en un medio acuoso, forman un sistema coloidal (con una proporción de agua del 70-95 %) y esto ha permitido el suministro de fármacos de manera controlada y localizada (Bhaskar et al., 2009, Huh and Kwon, 2011). Las ventajas de la utilización de las nanopartículas lipídicas como acarreadores incluyen: la utilización de lípidos fisiológicos en su formulación, evitan el uso de disolventes orgánicos en su preparación y la posibilidad de ser utilizadas en un espectro amplio para la administración sobre la **piel**, por vía oral y por vía intravenosa, mediante los medicamentos tradicionales como son las pomadas, tabletas, cápsulas, suspensiones o soluciones inyectables.

Objetivo general

Elaborar nanopartículas lipídicas sólidas con ketoconazol por medio del método de fusión emulsificación en caliente.

Objetivos específicos

Identificar las variables de proceso y de formulación que afectan los atributos de calidad para la formación de las nanopartículas, mediante la determinación de la distribución del tamaño promedio de partícula

Comparar cada uno de las formulaciones obtenidas

Material y equipo

Agitadores de vidrio (3)

Balanza analítica

Vasos de pp de 150 ml (3)

Vasos de precipitados de 500 ml (1)

Vasos de pp de 1 l (2)

2 vasos de vidrio con comerciales de aproximadamente 200 ml*

Ultraturrax T18 Básico (con soporte y abrazadera)

Cronómetro

Embudo de tallo corto y amplio (3)

Espátulas de cromo níquel (3)

Probetas graduadas de 250, 100 y 50 mL

Soporte universal con pinza y anillo

Parrillas de agitación con calentamiento

Frascos viales de 100 ml (3)

Materias primas:

Formulación 1.

Compritol ATO 888

Precirol 5 ATO

Poloxámero 407 (preparar disolución al 2.5 % m/v)

Agua deionizada

Lecitina de huevo

Ketoconazol

Procedimiento

1. Pesar 166 mg de Compritol® 888 ATO y 334 mg de Precirol® ATO 5 (relación 1:2) para un total de 500 mg de lípidos
2. Calentar agua a una temperatura aproximada de 80 °C en un vaso de pp de 1 l y dentro del mismo colocar un vaso de vidrio*
3. Colocar y fundir la mezcla de lípidos (juntos) Compritol® 888 ATO y Precirol® ATO 5 a 70°C, en el vaso de vidrio*
4. Dispersar 50 mg de ketoconazol en la mezcla de lípidos fundidos hasta conseguir una mezcla homogénea
5. Incorporar 50 mg de lecitina de huevo a la mezcla anterior
6. Añadir la disolución de poloxámero 407 a 80 °C a la mezcla anterior, mantener la temperatura alrededor de 75 °C para evitar inversión de fases.
7. Mantener el generador del equipo a una temperatura similar de calentamiento en agua (aproximadamente 80 °C)
8. Homogeneizar con Ultraturrax T18 IKA® a 15,000 rpm durante 12 minutos. Mantener la temperatura en 80 °C durante todo el proceso y evitar la generación excesiva de espuma.
9. Filtrar la formulación obtenida través de papel filtro de poro mediano
10. Medir de tamaño y distribución de partícula en el Horiba (el profesor recolectará las muestras para realizar la medición)

Nota:

- 2) Preparar la disolución de poloxámero 407 en agua fría (4- 6 °C).
- 3) Mantener la temperatura durante todo el proceso de formulación a 80 °C

Anexos

Mecanismo de eliminación de residuos: Los materiales utilizados en el modelo experimental son excipientes inertes, por lo que se pueden desechar de acuerdo con la ficha de seguridad de los materiales involucrados.

Presentación y discusión de resultados: De acuerdo con los resultados, el reporte deberá especificar tamaño y distribución de tamaño, indicar y evaluar los factores críticos involucrados en la formulación y el proceso; Realizar una propuesta para obtener una formulación estable de acuerdo con un diseño de experimento

Bibliografía:

- Attama, A. A. 2011. SLN, NLC, LDC: State of the art in drug and active delivery. *Recent Patents on Drug Delivery and Formulation*, 5, 178-187.
- Battaglia, L. & Gallarate, M. 2012. Lipid nanoparticles: State of the art, new preparation methods and challenges in drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 9, 497-508.
- Bhaskar, K., Krishna Mohan, C., Lingam, M., Jagan Mohan, S., Venkateswarlu, V., Madhusudan Rao, Y., Anbu, J. & Ravichandran, V. 2009. Development of SLN and NLC enriched hydrogels for transdermal delivery of nitrendipine: In vitro and in vivo characteristics. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 35, 98-113.
- Huh, A. J. & Kwon, Y. J. 2011. "Nanoantibiotics": A new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. *Journal of Controlled Release*, 156, 128-145.
- Mukherjee, S., Ray, S. & Thakur, R. 2009. Solid lipid nanoparticles: A modern formulation approach in drug delivery system. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71, 349-358.
- Shanmugam, T. & Banerjee, R. 2011. Nanostructured self assembled lipid materials for drug delivery and tissue engineering. *Therapeutic Delivery*, 2, 1485-1516.

BIBLIOGRAFÍA NECESARIA O RECOMENDABLE

1. Arnaldi, S. Delgado, G.C., Piccinni M. y Poletti P. (Ed.). (2011). *Nanomedicina. Entre políticas públicas y necesidades privadas. México: Colección Debate y Reflexión*. Centro de Investigaciones Interdisciplinarias en Ciencias y Humanidades (CEIICH). Universidad Nacional Autónoma de México.
2. Aserin, A. (2009). *Multiple Emulsion: Technology and Applications*. Ed. John Wiley & Sons, USA.
3. Ashim, K.M. (2003). *Ophthalmic Drug Delivery Systems*, Ed. Taylor & Francis, USA.
4. Avendaño-López, M.C. y Tamargo-Menéndez, J. (2004). *Nuevos avances en medicamentos*. Monografía XV. Madrid: Instituto España-Real Academia Nacional de Farmacia.
5. Cárdenas-Rodríguez, H.L. (2003). *Las ciencias farmacéuticas: algunos aspectos de actualidad*. Serie Académicos CBS, No. 46. UAM-Xochimilco, México.
6. Conxita, S. y Hironobu, K. (1996). *Industrial applications of microemulsions*. Ed. Taylor & Francis. New York.
7. Cosimo Pranterá, Burton I. Korelitz. (1997). *Development of biopharmaceutical parenteral dosage forms*. Ed. Taylor & Francis, USA.
8. Etxabe, J., Maira, J. y Serena, P.A. (2012). La nanotecnología en el CSIC: transferencia y comercialización de patentes. *Revista Mundo Nano*, 5 (9):31-56.
9. Foladori, G. y Invernizzi, N. (2012). *Implicaciones Sociales y ambientales del Desarrollo de las Nanotecnologías en América Latina y el Caribe*. México: ReLANS (Red latinoamericana de Nanotecnología y Sociedad). México y Brasil. IPE (International POPs Elimination Network).
10. Hadgraft, J. y Guy, R. H. (1989). *Transdermal drug delivery. Development issues and research initiatives. Drug and the Pharmaceutical Sciences*. Vol. 35. Ed. Marcel Dekker, Inc., USA.
11. Haesun, P. y Kinam, P. (2011). *Biodegradable Hydrogels for Drug Delivery*. Ed. Taylor & Francis. USA.
12. Hillery A., Lloyd, A., Swarbrick, J. (2011). *Drug delivery and targeting for pharmacists and pharmaceutical scientists*, Ed. Taylor and Francis, USA.
13. Hong, W., y Kinam, P. (2011). *Oral controlled release formulation design and drug delivery: Theory to Practice*. Ed. John Wiley & Sons, USA.
14. Kishor, M. W. (2007). *Role of lipid excipients in modifying oral and parenteral drug delivery: Basic principles and biological examples*. Ed. John Wiley & Sons, USA.
15. Lachman, L., Lieberman, H. y Kanig, J. (1986). *The theory and practice of industrial pharmacy*, 3a ed. Ed. Lea & Febiger, USA.
16. Lamprecht, A. (2009). *Nanotherapeutics: Drug delivery concepts in nanoscience*. Ed. Pan Stanford, Filipinas
17. López-Goerme, T. M. (2011). *Nanotecnología y nanomedicina: la ciencia del futuro hoy*. Ed. Arkhé, México.
18. Mathiowitz, E., Chickering, III D.E. y Lehr, C.M. (Ed.). (1999). *Bioadhesive drug delivery systems. Fundamentals, novel approaches and development. Drug and the Pharmaceutical Sciences*. Vol. 98. Ed. Marcel Dekker, Inc., USA.
19. Monzer, F. (2012). *Colloids in Drug Delivery*. Ed. CRC Press, USA.
20. Nicholas, P., Linshiu, L. y Cunixian, S. (2008). *New delivery systems for controlled drug release from naturally occurring materials*. Ed. American Chemical Society, USA.
21. Quirino-Barreda, C.T. y Sancén-Contreras, F. (2011). Ubicación de riesgos en el trabajo a nanoescala. *MundoNano. Revista Interdisciplinaria de Nanociencia y Nanotecnología*, 4(1):57-66.
22. Ranade, V. y Cannon, J. (2011), *Drug Delivery Systems*. 3a ed. Ed. CRC Press, USA.

23. Robinson, J., y Lee, V.H.L. (1997). *Controlled drug delivery: fundamentals and applications*. Ed. M. Dekker, USA.
24. Sebastian, M. y Haghi, N. (2013). *Nanomedicine and drug delivery*. Canada, Ed. Apple Academic Press.
25. Secretaría de Salud. (2014). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, México.
26. Swarbrick, J. (2007). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3a ed. Ed. Informa Health Care. USA.
27. United States Pharmacopoeia (USP). (2012). *The United States Pharmacopoeia Convention*, Inc. USA.
28. Vincent, H. y Lee, L. (1990). *Peptide and protein drug delivery*. Ed. Taylor & Francis, USA.
29. York, P., Uday, B., Kompella, B. y Shekunov, Y. (2009). *Supercritical fluid technology for drug product development*. Ed. Dekker, M. USA.
30. Arvidsson, Rickard (2012) Contributions to Emission, Exposure and Risk Assessment of Nanomaterials. Chalmers University of Technology. Gothenburg, Suecia.
31. Berg, J.C. (2009). An Introduction to Interfaces Colloids. The Bridge to Nanoscience. World Scientific.
32. Bertrand, N. & Leroux, J.-C. (2012). The journey of a drug-carrier in the body: An anatomophysiological perspective. *Journal of Controlled Release*, 161, 152-163.
33. Blanz, A. Armes, S.P. & Ryan, A.J. (2009). Self-Assembled Block Copolymer Aggregates: From Micelles to Vesicles and their Biological Applications. *Macromolecular rapid communications*, 30 (4-5):267-277
34. Censi, R., Di Martino, P., Vermonden, T. & Hennink, W. E. (2012). Hydrogels for protein delivery in tissue engineering. *Journal of Controlled Release*, 161, 680-692.
35. Cosimo Prantero, Burton I. Korelitz (1997). *Development of biopharmaceutical parenteral dosage forms*. Ed. Taylor & Francis, USA.
36. De Cozar Escalante, José Manuel (2010) Nanotecnología, salud y bioética (entre la esperanza y el riesgo). Junta General del Principado de Asturias (JGPA), Sociedad Internacional de Bioética. España.
37. Domingo, C. & Saurina, J. (2012). An overview of the analytical characterization of nanostructured drug delivery systems: Towards green and sustainable pharmaceuticals: A review. *Analytica Chimica Acta*, 744, 8-22.
38. Fu, Y. & Kao, W. (2010). Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems. *Expert opinion on drug delivery*, 7(4): 429-444. Gil, E.
39. Glick, B., Pasternak, J. y Patten, C. (2010). *Molecular Biotechnology*. Ed. Asm press Washington, DC, Canada.
40. Guevara-H., E., López-Zavala, AA., Jiménez-Gutiérrez, LR., y Sotelo-Mundo, RR. (2013). perspectivas actuales del uso de proteínas recombinantes y su importancia en la investigación científica e industrial. *Revista de Ciencias Biológicas y de la Salud*, XV (3): 8-17.
41. Herraéz, A. (2012). *Biología molecular e ingeniería genética*. Ed. Elsevier, Madrid, España.
42. Hiemenz, P. C. and Rajagopalan, R. (1997). *Principles of Colloid and Surface Chemistry*, Third Edition, Revised and Expanded.
43. Landesman-Milo, D. Peer, D. (2012) Altering the immune response with lipid-based nanoparticles. *Journal of Controlled Release*, 161, 600-608.
44. Lee, J. S. & Feijen, J. (2012). Polymersomes for drug delivery: Design, formation and characterization. *Journal of Controlled Release*, 161, 473-483.
45. Mahon, E., Salvati, A., Baldelli Bombelli, F., Lynch, I. & Dawson, K. A. (2012). Designing the nanoparticle-biomolecule interface for “targeting and therapeutic delivery”. *Journal of Controlled Release*, 161, 164-174.
46. Martín, A.N. (1993). *Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Science*. Ed. Lea & Febiger.
47. Mathiowitz, E., Chickering, III D.E. y Lehr, C.M. (Ed.). (1999). *Bioadhesive drug delivery systems. Fundamentals, novel approaches and development*. *Drug and the Pharmaceutical Sciences*. Vol. 98. Ed. Marcel Dekker, Inc., USA.

48. Müller-Goymann, C. C. (2004). Physicochemical characterization of colloidal drug delivery systems such as reverse micelles, vesicles, liquid crystals and nanoparticles for topical administration. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58, 343-356.
49. Nanoparticles. Actual Knowledge about Occupational Health and Safety Risks and Prevention Measures. Communications Division Montreal (Québec): <http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PublRSST/R-470.pdf>
50. Nguyen, N.-T., Shaegh, S. a. M., Kashaninejad, N. & Phan, D.-T. (2013). Design, fabrication and characterization of drug delivery systems based on lab-on-a-chip technology. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65, 1403-1419.
51. NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de bioequivalencia. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de bioequivalencia.
52. NORMA Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014: En materia de medicamentos biotecnológicos.
53. Nunes, A., Al-Jamal, K. T. & Kostarelos, K. (2012). Therapeutics, imaging and toxicity of nanomaterials in the central nervous system. *Journal of Controlled Release*, 161, 290-306.
54. Nyström, A. M. & Fadeel, B. (2012). Safety assessment of nanomaterials: Implications for nanomedicine. *Journal of Controlled Release*, 161, 403-408.
55. O'Connor, A.M. (2009). Introduction to biotech drugs. Regulatory Rapporteur. 6, 4-7.
56. Shaw, D.J. (1992). Introduction to Colloids and Surface Chemistry, Fourth Edition. Colloid & Surface Engineering S)
57. Siepmann, J. & Siepmann, F. (2012). Modeling of diffusion controlled drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 161, 351-362.
58. The Recombinant Protein Handbook: Protein Amplification and Simple Purification, (2000). Amersham Pharmacia Biotech.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

59. Arbulú Echegaray, P. (2009). "El Trabajo con Nanopartículas y los Servicios de Prevención", Memoria de Trabajo de Fin de Máster (TFM) de Salud Laboral, Universidad Pompeu Fabra, Barcelona.
60. Echeverría-Castillo, F. (2013). Retos de este siglo: nanotecnología y salud. *Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 29 (1):3-15.
61. Skoog, D.A., Holler, F.J., Nieman, T.A. (2001). Principios de Análisis Instrumental. Quinta Edición. MacGraw-Hill/Interamericana de España, S.A. España
62. Ansel H, Popovich NG (1990). Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System. 5ª edición. Lea & Febiger. Philadelphia
63. Hess H. (1984). Formas farmacéuticas y su aplicación. Ciba-Geigy S.A. Basilea
64. Vila Jato, J.L., Ed (1997) Tecnología Farmacéutica. Vol. I: Aspectos Fundamentales de los Sistemas Farmacéuticos y Operaciones Básicas. Ed. Síntesis, S.A., Madrid

PUBLICACIONES PERIÓDICAS

1. European Journal of Pharmaceutical Sciences
2. Journal of Colloid and Interface Sciences
3. Nanotoday
4. International Journal of Pharmaceutics

MODALIDADES DE EVALUACIÓN

	%
Investigación	25
Evaluaciones	40
Participación (oral, escrita, tareas y seminarios)	20
Modelos experimentales	15

Importante: para acreditar el Módulo se requiere aprobar todos los rubros de actividades, con el 60% del total asignado a cada una. La calificación final será el promedio de los cuatro rubros anteriores, siempre y cuando sean aprobatorias. Si alguna de ellas es inferior a 6, la calificación final será NA.

Modalidades de evaluación de recuperación

El alumno será evaluado mediante las siguientes modalidades:

- 1) En forma escrita de la totalidad de los contenidos de la UEA mediante examen escrito.
- 2) Presentando una propuesta escrita del trabajo de investigación o experimental, referente al tema que se le asigne, demostrando su habilidad en el manejo de técnicas y cálculos (de ser el caso) e interpretación de resultados.

En caso de haberse cursado la UEA, podrá eximirse al alumno de la evaluación señalada en el punto 2), siempre y cuando hubiese obtenido una evaluación aprobatoria en la evaluación global.

En caso de no haber cursado la UEA, la evaluación comprenderá los dos elementos referidos anteriormente.

El derecho a la evaluación práctica estará sujeto a la aprobación de la evaluación escrita.

La calificación final será el promedio de los rubros anteriores siempre y cuando estos hayan sido aprobatorios. Si alguno de ellos es inferior al 60%, la calificación final será NA.

Equivalencias

Evaluación	Desde	Hasta	Significa
MB	8.67	10.00	Muy bien
B	7.34	8.66	Bien
S	6.00	7.33	Suficiente
NA	cero	5.99	No acreditado