



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**EL PROCESO DE DISOLUCIÓN Y LOS FACTORES QUE
LO INFLUYEN COMO HERRAMIENTAS EN EL
DESARROLLO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS EN
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS DE LIBERACIÓN
INMEDIATA**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

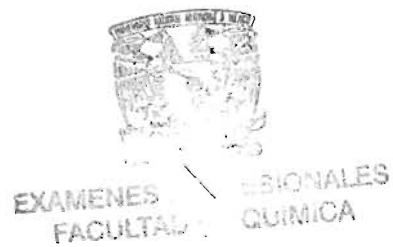
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

CIPRIÁN HERNÁNDEZ MARICELA RAMONA



MÉXICO, D.F.



2005

m344605



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo temático.

NOMBRE: MARICELA RAMONA CIPRIÁN HERNÁNDEZ

FECHA: 26/MAYO/2005

FIRMA: 

Presidente	Prof. MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS
Vocal	Prof. ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA
Secretario	Prof. MARTIN RUEDA ESPINOSA
1er. Suplente	Prof. IVAN ALEJANDRO FRANCO MORALES
2º. Suplente	Prof. CASIMIRO FRAUSTO CAMPOS

El presente trabajo se realizó en la Facultad de Química, U.N.A.M.



MARTIN RUEDA ESPINOSA
ASESOR DEL TEMA



MARICELA RAMONA CIPRIÁN HERNÁNDEZ
SUSTENTANTE

AGRADECIMIENTOS

Muchas gracias a mi asesor Martín Rueda por haberme guiado tan acertadamente en el desarrollo de este trabajo, por tu tiempo y disposición, por tu invaluable ayuda para hacer de este trabajo una realidad, por todo el aprendizaje, por impulsarme a hacer las cosas lo mejor posible para sentirme orgullosa y satisfecha con los resultados. Gracias por ayudarme a dar este paso final.

A las Maestras Socorro Alpizar y Ernestina Hernández por su amabilidad, colaboración y sugerencias para enriquecer y mejorar mi trabajo y por acceder a ser parte de mi jurado.

A la maestra Imelda Vargas por su asistencia en la búsqueda de información digital.

DEDICATORIAS

A Dios y a la Vida, por su infinita bondad y por la vida llena de bendiciones que me han regalado.

A mi Abuelita Engracia por haber sido una guía y una luz, por nunca faltarme su apoyo, amor y bendición.

A mi Padre porque me llevó de la mano desde mi primer día de clases en la escuela primaria y durante todos mis años como estudiante. Gracias por tus enseñanzas, por el tiempo para explicarme cosas (sobre todo matemáticas), para ayudarme a hacer mis tareas y resolver mis problemas. Porque sin tu respaldo, motivación y aliento no habría llegado hasta aquí. Gracias por tu amor y por creer en mí incondicionalmente.

A mi Madre porque sembró en mí la semilla del esfuerzo y la honestidad y por enseñarme a ganar las cosas por mi trabajo duro. Gracias también por tus oraciones.

A mis Hermanos Fabiola, Francisco y Benjamín por ser tan buenos compañeros de vida, por sus cuidados, por su apoyo en todo momento, por hacerme sentir orgullosa. Gracias por su ejemplo de hombres y mujeres que trabajan por conseguir lo que quieren, que luchan día a día por una vida de bien. Han sido mi inspiración en mi largo camino de convertirme en quién soy. Los amo.

Muy especialmente a un Ángel, mi sobrina Ana Paola, por ser una chiquitita muy hermosa y que amo mucho. Por ser un ser divino, lleno de luz y amor, por ser un ejemplo de valentía, fuerza y coraje pero a la vez un alma bondadosa y de inmensa nobleza. Gracias por tu amor y por ser mi inspiración.

A mis sobrinas Mariana y Mildred por ser las chispas de alegría en mi vida.

A Joshua por haber llegado a mi vida, porque tu amor ha sido una razón muy fuerte para seguir adelante, por compartir mis sueños y esperanzas y motivarme para alcanzarlos. Gracias por toda tu paciencia y por tu apoyo que han sido muy importantes en esta etapa de mi vida.

A toda mi familia tanto materna como paterna. A mis tías Ana Lilia, Irma, Leticia, mis tíos Rodrigo y Héctor, porque de muchas maneras y en muchas ocasiones han estado conmigo y me han apoyado. A mis primos y primas y a todos los demás porque seguramente alguna vez he recibido su ayuda.

A mi lista de amigos: Marling Cisneros, Arisbeth Aguilar, Citlali Flores, Karina Machorro, Fabiola Vargas, Jessica Villaseñor, Blanca Badillo, Joaquín Munguía, Nicandro Peña, David Rojas (donde quiera que estés), Carlos Boites, Martín López, Ismael Vázquez y todos los que involuntariamente olvide mencionar aquí. Gracias por compartir tantos buenos momentos y por contar con ustedes en muchos momentos de mi vida.

A Angélica Velázquez, no supe donde ponerte, si en mi familia o en mis amigos, porque has sido parte de los dos. Muchas gracias por estar conmigo en muchos momentos, por escucharme y aconsejarme, porque nunca escuche un NO de tu parte y por todos los momentos donde me diste fuerza y motivación. Gracias por todo tu apoyo y amor.

A todos mis maestros porque cada uno de ellos dejo algo en mi, una enseñanza, una creencia, una reflexión, una forma de hacer las cosas, una visión de la ciencia, de la vida y del universo, y con todas esas pequeñas piezas formé mis propios modelos.

A mi Universidad y Facultad amadas, por tener el honor de haberme formado en sus espacios y por el orgullo de pertenecer a ellas.

INDICE DE CONTENIDO

INTRODUCCION	8
---------------------	---

OBJETIVOS	9
------------------	---

CAPITULO I HISTORIA, CRITERIOS Y REGULACIONES DE LOS MEDICAMENTOS GENERICOS

1.1 Uso de Medicamentos Genéricos	10
1.2 Historia Legislativa y Regulatoria de Medicamentos Genéricos	10
1.2.1 Panorama Internacional. Estados Unidos	10
1.2.2 Panorama Nacional. México	11
1.3 Aspectos Regulatorios para Demostrar la Intercambiabilidad de Medicamentos Genéricos	12
1.3.1 Regulaciones en Estados Unidos	12
1.3.2 Regulaciones y Criterios en México	13
1.3.3 Procedimiento Legal para Obtener un Registro de GI	15

CAPITULO II BASE CIENTIFICA PARA LA BIOEQUIVALENCIA DE UN PRODUCTO GENERICO: BIODISPONIBILIDAD-DISOLUCION-BIOEQUIVALENCIA

2.1 Definiciones	17
2.2 Disolución	18
2.3 Teorías de Disolución	21
2.4 La Necesidad de la Prueba de Disolución. Correlación <i>in vivo-in vitro</i> (IVIVC)	23
2.5 Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB)	25
2.6 Comparación Matemática de Perfiles de Disolución	27
2.6.1 Criterio de Aplicación de f_2	30
2.6.2 Evaluación de Perfiles de Disolución	32
2.6.3 Cálculo del Factor de Similitud f_2	32

CAPITULO III FACTORES QUE INFLUYEN EN EL PROCESO DE DISOLUCION

3.1 Factores Relacionados con las Propiedades Físicoquímicas del Fármaco	37
3.1.1 Características de la Fase Sólida	37
3.1.2 Polimorfismo	37
3.1.3 Coprecipitación y/o Complejación	38
3.1.4 Características de la Partícula	39
3.2 Factores Relacionados con la Formulación del Producto	41
3.2.1 Excipientes y Aditivos	41
3.2.1.1 Diluentes	41
3.2.1.2 Aglutinantes y Agentes Granuladores	43

3.2.1.3 Lubricantes	44
3.2.1.4 Desintegrantes	46
3.2.1.5 Tensión Interfacial entre el Fármaco y el Medio de Disolución	46
3.2.1.6 Agentes Tensoactivos	48
3.2.1.7 Colorantes	49
3.3 Factores Relacionados a la Forma Farmacéutica	49
3.3.1 Métodos de Manufactura	49
3.3.2 Tamaño del Gránulo	52
3.3.3 Interacciones Principio Activo-Excipiente	52
3.3.4 Fuerza de Compresión	52
3.3.5 Desagregación	54
3.3.6 Almacenamiento de la Forma Farmacéutica	54
3.4 Factores Relacionados con la Técnica de Disolución. Aparato y Parámetros de Disolución	55
3.4.1 Características Generales de los Equipos de Disolución	55
3.4.1.1 Aparatos Utilizados en las Pruebas de Disolución	58
3.4.1.2 Breve Descripción de los Aparatos 1 y 2	59
3.4.2 Desarrollo del Método de Disolución	61
3.4.3 Factores Relacionados al Aparato de Disolución	64
3.4.4 Factores Relacionados con los Parámetros de Disolución	65
3.5 Factores Misceláneos	68

CAPITULO IV REPRODUCIBILIDAD DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN Y SU USO PARA EVALUAR LA ESTABILIDAD DE LOS PRODUCTOS	69
---	-----------

4.1 Reproducibilidad	69
4.2 Estabilidad	70

DISCUSIÓN	71
------------------	-----------

CONCLUSIONES	72
---------------------	-----------

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
-----------------------------------	-----------

INTRODUCCION

Un nuevo medicamento es usualmente introducido al mercado bajo la protección de una patente y a un precio que, al menos, recupere el costo de su desarrollo durante el tiempo de vida de la patente u otro arreglo de exclusividad. Los medicamentos son registrados bajo un nombre, nombre de propiedad o mercadeo, que es asignado por la compañía que lo desarrollo. Estas compañías y sus productos son referidos como *innovadoras*. Eventualmente, la protección de la patente contra la competencia se pierde, a menudo contra compañías o divisiones de compañías que se especializan en comercializar medicamentos cuya patente ha expirado. Estas compañías o divisiones son llamadas compañías *genéricas*. Ellas pueden presentar su solicitud ante el organismo regulatorio correspondiente para poder comercializar el mismo principio activo bajo su nombre genérico. El fabricante genérico esta exento de realizar pruebas clínicas para probar la eficacia y seguridad del principio activo porque esto ya ha sido bien establecido por la compañía que lo desarrollo y comercializo por primera vez. De cualquier modo, se requiere que pruebe que el medicamento que va a comercializar es equivalente al medicamento innovador.

El concepto de medicamento GI se reguló por primera vez en México, en marzo de 1998 al surgir la NOM-EM-003-SSA1-1998 en la cual se establecen los criterios y requisitos de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos y los requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados, que son los laboratorios que realizan dichas pruebas.

Resulta importante hablar sobre medicamentos genéricos, dados los tiempos en los que vivimos donde existe una gran demanda de los mismos por parte de los consumidores y en consecuencia se genera un campo de oportunidad y competencia para las industrias farmacéuticas.

Por la parte de la industria, existe un gran incentivo económico para el desarrollo de productos genéricos, especialmente para aquellos productos que son altamente exitosos. La compañía farmacéutica que lanzó el producto al mercado por primera vez mantiene el precio al nivel original para continuar el máximo flujo de dinero hacia adentro de la compañía. Esto le permite a las otras compañías desarrollar una forma farmacéutica y ganar la aceptación en el mercado, con el conocimiento de que aun vendiendo el producto a un precio que solo es una fracción del precio de venta del innovador, la compañía puede tener buenas ganancias.

Por la parte del consumidor, como resultado del uso de medicamentos genéricos, los pacientes se benefician con un acceso mucho mayor a alternativas genéricas seguras, eficaces y de un costo menor comparado con los productos innovadores.

Son estas las razones que hacen necesaria la investigación en el amplio campo de los medicamentos genéricos. El presente trabajo busca recopilar información útil durante la etapa de desarrollo de dichos medicamentos.

OBJETIVOS

- Proporcionar un panorama detallado del programa de medicamentos genéricos, los antecedentes que llevan a su implantación en nuestro país y cuales son los criterios y regulaciones que contempla.
- Conocer el proceso de disolución y los diferentes factores que lo afectan.
- Ilustrar cómo se calcula el factor de similitud f_2 y su uso para realizar la comparación de curvas de disolución durante la etapa de desarrollo de medicamentos GI, así como su utilidad en la evaluación de datos de estabilidad.
- El estudio de disolución como una herramienta en el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata que puedan ser aprobadas como medicamentos genéricos intercambiables.

CAPITULO I HISTORIA, CRITERIOS Y REGULACIONES DE LOS MEDICAMENTOS GENERICOS

Los medicamentos desempeñan una función esencial en el tratamiento de las enfermedades, el desarrollo científico y tecnológico aplicado a los medicamentos se enfoca por un lado, al desarrollo de nuevos fármacos cada vez más específicos y eficaces y por el otro a las formulaciones que garanticen eficacia y seguridad de los medicamentos existentes. En el ámbito mundial los medicamentos cada vez son más caros. Los laboratorios farmacéuticos se han preocupado por esto y han buscado formas de ofrecer calidad a costos menores. Una de estas formas ha sido la implantación de un Programa de Medicamentos Genéricos Intercambiables (GI) mediante el cual de manera gradual y constante se ponen a disposición del público medicamentos tan seguros y eficaces como los innovadores, a un costo accesible.

1.1 Uso de Medicamentos Genéricos

Para reducir el gasto farmacéutico, en la mayoría de los países, se ha fomentado el uso de medicamentos genéricos. Al momento de seleccionar un tratamiento adecuado para un paciente, hay que considerar la eficacia, la seguridad, la conveniencia y el costo del tratamiento. Por lo tanto la prescripción de genéricos es una medida complementaria que puede contribuir a un uso más eficiente de los medicamentos.

En algunos países se ha fomentado el registro y la prescripción de medicamentos genéricos. En el Reino Unido, por ejemplo, la prescripción de genéricos era de un 18.6% en el año de 1995 y actualmente es de un 60%. En Dinamarca, Alemania, Holanda y los Estados Unidos, los genéricos suponen entre un 40 y un 60 % del mercado ⁴³.

En los Estados Unidos cada vez que entra al mercado un medicamento genérico, el impacto sobre el precio del mercado es significativo y más cuando solo esta disponible un solo producto genérico de algún medicamento de marca, el costo de la versión genérica es aproximadamente 70% menor que el medicamento de marca ²⁵.

En España y Francia, la política de potenciación de los genéricos es más reciente y la cuota de mercado actual es de un 1.5% del volumen total de ventas. Se prevé que el mercado de genéricos aumente porque cada vez caducan mas patentes y se pueda llegar a un 6-8% en estos países ⁴³.

1.2 Historia Legislativa y Regulatoria de Medicamentos Genéricos

El programa de Medicamentos Genéricos Intercambiables es el resultado de acciones conjuntas entre el Gobierno de cada País, a través de su Ministerio o Secretaría de Salud, así como de la Industria Farmacéutica, con el objetivo de proveer a la población en general con medicamentos de calidad confiable y comprobada a un menor precio.

A continuación se describen los sucesos que llevaron a la creación de nuevas leyes que permitieran que otras compañías distintas a las que desarrollaban los productos innovadores, pudieran tener la alternativa de comercializar los mismos principios activos una vez que sus correspondientes patentes

expiraran. Siendo este el origen de los Medicamentos Genéricos, a través del tiempo este fue y ha sido seguido de numerosos acontecimientos en materia legal con la finalidad de asegurar cada vez más la calidad de los productos genéricos.

1.2.1 Panorama Internacional. Estados Unidos

A principios de la década de los 70's, la mayoría del territorio de los Estados Unidos, tenían leyes que no permitían la sustitución de un medicamento cuando este era prescrito por el médico por su nombre comercial. La mayoría de los médicos habían aprendido solamente los nombres comerciales de la mayoría de las sustancias activas, y estas leyes minimizaban la posibilidad de sustituir por un genérico el medicamento prescrito por su nombre comercial. La Asociación Farmacéutica Americana junto con otros grupos impulsaron la revocación de estas leyes y abrieron el camino para el crecimiento de la industria genérica. La falta de datos de bioequivalencia disponibles por la época condujo a la formación del Despacho de Drogas Genéricas en la FDA. Como resultado de los esfuerzos de estos grupos, la FDA produjo un libro, Drogas Aprobadas con Evaluaciones de Equivalencia Terapéutica, a finales de los años 60's. Este libro se convertiría después en el conocido libro naranja (Orange Book) por el color de la cubierta del libro. El libro ha sido publicado anualmente con actualizaciones mensuales. Los contenidos están disponibles en el sitio de Internet de la FDA.

En 1984, la iniciativa para el precio de competencia de fármacos y restauración de patentes fue aprobada. Esta acta, también conocida como Waxman-Hatch, fomentó la creación de nuevos fármacos por medio de procedimientos establecidos, extensiones de patentes y facilitó el proceso de aprobación por la FDA para medicamentos genéricos. Para realizar la primera meta, la ley creó un mecanismo para extender la protección de la patente para los fabricantes de medicamentos innovadores generalmente asegurando al menos 5 años de exclusividad en el mercado después de su aprobación. Para lograr la segunda meta, la ley estableció una Aplicación Abreviada para Nuevos Fármacos (Abbreviated New Drug Application, ANDA) para aquellas aplicaciones realizadas después de 1962. Los fármacos químicamente equivalentes a aquellos previamente aprobados mediante un proceso de aplicación completo, necesitaban solamente probar su bioequivalencia³⁶.

1.2.2 Panorama Nacional. México

En México, con la modificación de la Ley General de Salud en 1997 se sentaron las bases para que en 1998 el Reglamento de Insumos para la Salud incluyera los requisitos de incorporación de medicamentos al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables: GI, conteniendo el mismo principio activo, igual forma farmacéutica, concentración o potencia, vía de administración; que demuestre ser intercambiables mediante sus perfiles de disolución o estudio de bioequivalencia con respecto al medicamento innovador.

La Secretaría de Salud con fecha de 7 de mayo de 1999, emite la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a los que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.

Desde la publicación de la NOM-177-SSA1-1998 y hasta el 17 de Noviembre del 2004 (24ª actualización), se han incorporado al catalogo de medicamentos genéricos intercambiables, 2709 medicamentos divididos por grupos terapéuticos del cuadro básico y catalogo de medicamentos del Sector Salud. La figura No.1.1 muestra los porcentajes de medicamentos correspondientes a cada grupo terapéutico.*

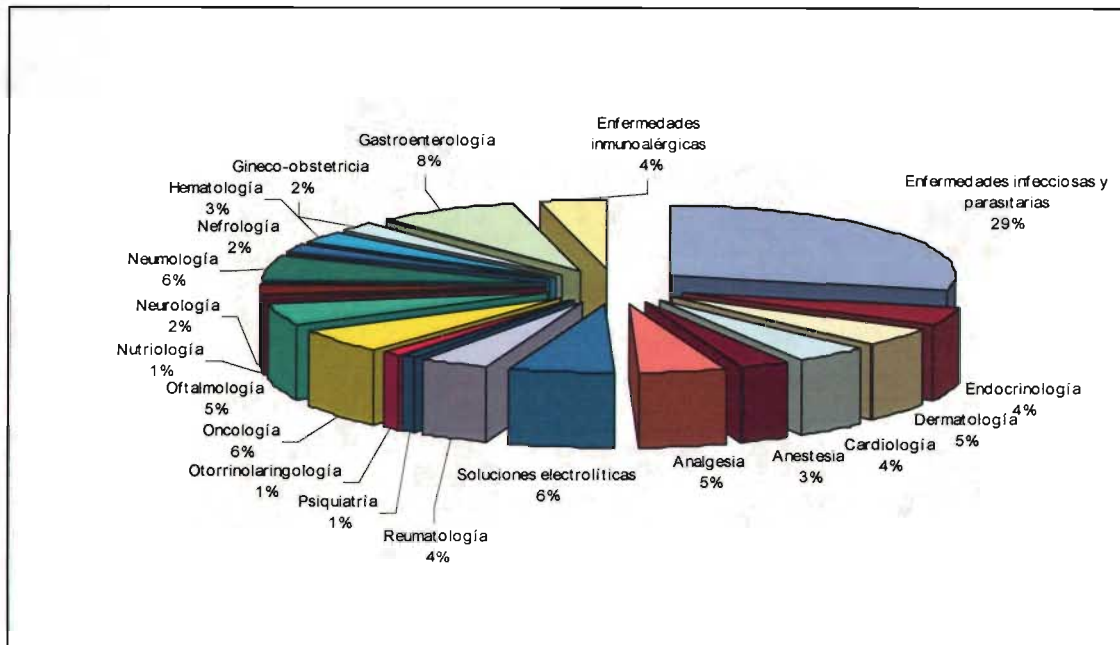


Figura 1.1 Medicamentos genéricos intercambiables por grupo terapéutico del cuadro básico y catalogo de medicamentos del sector salud.

Una de las expectativas para el desarrollo de los medicamentos Genéricos Intercambiables es lograr el acceso a la terapia a un precio inferior a los productos que ostentan una marca comercial, que son publicitados de forma cotidiana a médicos con practica clínica privada, donde se buscan destacarlos entre las diversas opciones y cuyo costo, aun siendo adecuado, ocasionalmente resulta poco accesible a la población de menores ingresos, además de que con la introducción de los Genéricos Intercambiables se abre la posibilidad de frenar la automedicación y fomentar la asistencia y consejo medico. Para los profesionales de la salud representa la alternativa económica al prescribir productos con alta calidad certificada ⁴⁴.

1.3 Aspectos Regulatorios para Demostrar la Intercambiabilidad de Medicamentos Genéricos

En esta sección se citarán las leyes, reglamentos y normas como marco legal donde están contenidas las pruebas y los requerimientos con que debe cumplir una forma farmacéutica a fin de demostrar que

* Elaborada a partir de los datos presentados en la pagina electrónica:
<http://www.salud.gob.mx/unidades/dgcis/gi/index61.htm>

es intercambiable y obtener el correspondiente registro ante la autoridad para así poder ser comercializada.

1.3.1 Regulaciones en Estados Unidos

Los principios en que se basa la evaluación de bioequivalencia y equivalencia terapéutica en los Estados Unidos han evolucionado a lo largo de muchos años, y fueron codificados en la “ley de restauración de competencia en el precio de drogas y restauración de plazos de patentes” de 1984. El principio fundamental es que un fármaco aprobado (generalmente la formulación del producto innovador) existe con características de calidad y desempeño reproducibles. Suponiendo que el fabricante de un producto genérico puede establecer la adecuada composición de ingredientes, manufactura y controles para un producto, y elaborarlo de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura (cGMP’s), el requerimiento regulatorio restante es documentar la bioequivalencia entre la formulación genérica y la innovadora. Al alcanzar tal objetivo (definido brevemente como “ausencia de diferencia significativa entre la velocidad y la extensión de la absorción entre el producto de *prueba* y el de referencia”) se considera innecesario repetir los estudios de eficacia y seguridad requeridos al producto innovador de referencia ³⁶.

Los puntos que requieren un tratamiento técnico-científico especial incluyen los siguientes:

1. Comparación entre las sustancias activas en las formulaciones: perfil de impurezas, grado de hidratación, polimorfismo.
2. Compatibilidad de los excipientes, incluyendo el potencial de interacciones fármaco-excipiente.
3. Determinación de perfiles de concentración del fármaco, cuando las concentraciones de fármaco o metabolito activo no son medibles en fluidos biológicos accesibles.
4. Selección del producto innovador apropiado.
5. Métodos estadísticos para evaluar bioequivalencia.
6. Bioequivalencia de nuevas formas farmacéuticas.

Un punto importante, es el papel de la prueba de disolución *in vitro*. Cuando se le emplea correctamente, esta prueba es un valioso método de control de calidad, en la evaluación lote a lote durante la manufactura. Esta prueba puede ser una guía útil para orientar el desarrollo de una formulación, empleado como un elemento predictor de biodisponibilidad *in vivo*, y como una forma de control post-aprobación. La FDA requiere la realización de nuevos estudios de biodisponibilidad *in vivo* –luego de la aprobación- en dos situaciones:

- Modificaciones del sitio de manufactura de una formulación de liberación controlada.
- Cambio sustancial en la formulación de un producto.

De cualquier modo, el estudio de disolución *in vitro* no es prueba suficiente de bioequivalencia para los propósitos de una Aplicación Abreviada para un Nuevo Fármaco (ANDA, siglas en Inglés) y no sustituyen a los estudios *in vivo* ^{20,21}.

1.3.2 Regulaciones y Criterios en México

En México, con la modificación de la Ley General de Salud en 1997, se sentaron las bases para que en 1998 el Reglamento de Insumos para la Salud, incluyera los requisitos de incorporación de medicamentos al catalogo de Genéricos Intercambiables. Finalmente, en mayo de 1999, se dieron a conocer las pruebas y procedimientos a cumplir para demostrar la intercambiabilidad y ganar el distintivo GI⁴⁴.

Reglamento de Insumos para la Salud, Artículo 75²⁸

Las especialidades farmacéuticas que deseen incorporarse al catalogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables deberán cumplir con los requisitos siguientes:

- I. Registro Sanitario vigente.
- II. Que la sustancia activa, forma farmacéutica, concentración, vía de administración, especificaciones farmacopeicas sean iguales a las del medicamento innovador o de referencia.
- III. Cumplir con las pruebas establecidas por el Consejo de Salubridad General y la Secretaría.
- IV. Que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad, sean equivalentes a los del medicamento innovador o producto de referencia.
- V. Estar incluidos en el Cuadro Básico de Insumos para el primer nivel y en el catalogo de Insumos para el segundo y tercer nivel.

Los criterios que se han seguido para designar el tipo de prueba a cada medicamento, están indicados en el “Acuerdo por el que se relacionan las Especialidades Farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catalogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles”, publicado por primera vez el 19 de marzo de 1998 en el Diario Oficial de la Federación y que cuenta con 24 actualizaciones hasta la fecha, siendo la última la de Noviembre de 2004. Los criterios así como el tipo de pruebas se mencionan a continuación²⁷.

PRUEBA A: Los medicamentos que no requieren someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia tales como:

- a. Las soluciones acuosas para uso parenteral, en las que se mantengan las condiciones del medicamento innovador;
- b. Las soluciones orales exentas de excipientes conocidos que modifiquen los parámetros farmacocinéticos;
- c. Los gases;
- d. Los medicamentos tópicos de uso no sistémico, cuya absorción no implique riesgo;
- e. Los medicamentos para inhalación en solución acuosa, y
- f. Los medicamentos para inhalación en suspensión, que demuestren que el tamaño de la partícula es equivalente con el innovador.

PRUEBA B: Todos los medicamentos sólidos orales, deberán someterse a pruebas de disolución, con excepción de los que se encuentren en alguno o más de los supuestos señalados en la siguiente fracción.

La prueba B será suficiente para sustentar la intercambiabilidad cuando el fármaco posea una alta solubilidad y permeabilidad, lo que llevara a una rápida disolución y/o exista una correlación *in vitro-in vivo*.

PRUEBA C: Los medicamentos que deberán someterse a pruebas de bioequivalencia, tales como:

- a. Los medicamentos sólidos orales, con fármacos que requieran para su efecto terapéutico de una concentración estable y precisa, por tener un margen terapéutico estrecho;
- b. Los medicamentos empleados para enfermedades graves;
- c. Los medicamentos de los cuales se tenga conocimiento, por reportes previos, que tienen problemas de biodisponibilidad, como es el caso cuando presentan una pobre absorción; un efecto de primer paso acentuado, metabolismo hepático mayor al 70%; eliminación presistémica; ventana de absorción y cinética no lineal;
- d. Los medicamentos que presenten propiedades fisicoquímicas adversas, como baja solubilidad, inestabilidad y otras similares;
- e. Los medicamentos que tengan una forma farmacéutica de liberación modificada;
- f. Los medicamentos que presenten una proporción elevada de excipientes respecto al principio activo;
- g. Los medicamentos que sean de administración tópica para efecto sistémico, como supositorios, parches transdérmicos, geles de aplicación en mucosas y otros similares;
- h. Las combinaciones fijas de principios activos para acción sistémica.

1.3.3 Procedimiento Legal para Obtener un Registro de GI

Existen dos vías para obtener la autorización de una presentación de genéricos intercambiables:

- I. Presentación adicional a un registro ya autorizado.
- II. Como un registro destinado para GI.

I. Requisitos para obtener una presentación de GI a un registro ya autorizado:

- a. Siempre que la especialidad farmacéutica se encuentre en el catalogo de medicamentos publicado por primera vez en el Diario Oficial de la federación, el 19 de marzo de 1998 y que cuenta con 24 actualizaciones hasta la fecha y sea susceptible de incorporarse como GI.
- b. Cumplir con la prueba de intercambiabilidad correspondiente "A", "B" o "C"

Prueba A: cumplir con el artículo 75 del Reglamento de Insumos para la Salud, con excepción de la fracción III.

Documentación requerida:

- Solicitud de modificaciones a las condiciones del registro.
- Pago de derechos correspondientes.
- Proyectos de marbete de la nueva presentación GI.

- Copia del oficio del registro, aviso del Responsable, licencia sanitaria y últimos marbetes autorizados.

Prueba B: cumplir con el artículo 75 del Reglamento de Insumos para la Salud, y para lo señalado en la fracción III deberá aplicarse la prueba de Perfil de Disolución.

Documentación requerida:

- Solicitud de modificaciones a las condiciones del registro.
- Pago de derechos correspondientes.
- Proyectos de marbete de la nueva presentación GI.
- Copia del registro del oficio, aviso del Responsable, licencia sanitaria y últimos marbetes autorizados.
- Perfil de disolución realizado por un tercer autorizado.

Prueba C: cumplir con el artículo 75 del Reglamento de Insumos para la Salud, y para lo señalado en la fracción III deberá aplicarse la prueba de Bioequivalencia.

Documentación requerida:

- Solicitud de modificaciones a las condiciones del registro.
- Pago de derechos correspondiente.
- Proyectos de marbete de la nueva presentación GI.
- Copia del registro del Oficio, aviso del Responsable, licencia sanitaria y últimos marbetes autorizados.

II. Requisitos para obtener el registro sanitario de un medicamento destinado para GI

- Solicitud del registro y pago correspondiente.
- Contar con licencia sanitaria de laboratorio de medicamentos para uso humano.
- Mostrar la información técnica y científica que demuestre:
 - a) Identidad y pureza.
 - b) Estabilidad del producto terminado.
 - c) Eficacia terapéutica y seguridad.
 - d) Proyecto de marbete para la presentación de GI.

Si el producto es de fabricación extranjera, además requiere:

- Certificado de libre venta de la autoridad sanitaria del país de origen.
- Certificado de que la empresa tiene el permiso para fabricar medicamentos y constancia de Buenas Prácticas de Manufactura.
- Si no es filial o matriz, carta de presentación.
- Si las pruebas de intercambiabilidad se realizan en otro país no serán aceptadas.

CAPITULO II BASE CIENTIFICA PARA LA BIOEQUIVALENCIA DE UN PRODUCTO GENERICO: BIODISPONIBILIDAD-DISOLUCION-BIOEQUIVALENCIA

El objetivo de las pruebas que se realizan a productos genéricos, no es establecer su utilidad clínica sino solo asegurar que el producto genérico o la nueva formulación tenga la misma biodisponibilidad relativa que el producto innovador o, en otras palabras que sea bioequivalente ³⁶.

2.1 Definiciones

Algunas definiciones incluidas en la NOM-177-SSA1-1998 ²⁸ son:

- **Medicamento:** Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y que se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.
- **Medicamento Genérico:** Producto farmacéutico terminado que se desarrolla, fabrica y comercializa después que la patente para el ingrediente activo ha expirado.
- **Medicamento Genérico Intercambiable:** Especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o estudios de biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, y se identifica con su denominación genérica.
- **Medicamento Prueba:** Medicamento proveniente de un lote fabricado a escala industrial o de un tamaño menor, siempre y cuando el equipo, el método de manufactura, la calidad y los perfiles de disolución se conserven, que cumple los estándares de calidad oficiales establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) y se fabrica conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993.
- **Medicamento Innovador:** Aquel medicamento que cuenta con la patente a nivel mundial.
- **Medicamento de Referencia:** Es aquel medicamento indicado por la Secretaria de Salud como tal, que cuenta con el registro de dicha dependencia, se encuentra disponible comercialmente y es seleccionado conforme a los siguientes criterios:
 - 1) Medicamento Innovador.
 - 2) En caso de no existir, cualquiera de los siguientes en el orden que aparecen:
 - i. Producto cuya bioequivalencia este determinada.
 - ii. Producto que cuente con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria y que haya demostrado su eficacia y seguridad.
 - iii. Producto con la correlación *in vivo- in vitro* establecida.

- **Equivalente Farmacéutico:** Es aquel que posee la misma sustancia activa con la misma concentración, la misma forma farmacéutica, que cumple con las especificaciones de la FEUM u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.
- **Alternativa Farmacéutica:** Productos que contienen la misma sustancia activa pero no necesariamente la misma dosis o no presentan la misma forma farmacéutica, o bien en diferente sal y cumplen con los estándares de calidad.
- **Perfil de Disolución:** Determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.
- **Prueba de Disolución:** Prueba física en la que se mide la capacidad que tiene, tanto el fármaco puro como el que esta contenido en una forma farmacéutica sólida para disolverse en condiciones controladas de temperatura y composición del medio.
- **Biodisponibilidad:** Se define como la cantidad y velocidad con que un fármaco inalterado llega a la circulación general a partir del medicamento en que fue administrado.
- **Bioequivalencia:** Equivalentes farmacéuticos en los cuales no se observa diferencia significativa en la velocidad y cantidad de fármaco absorbida cuando son administrados ya sea en dosis única o múltiple bajo condiciones experimentales similares. Si dos o más productos son bioequivalentes entre sí, deberían ser terapéuticamente equivalentes y pueden ser intercambiados por los profesionales del Sector Salud en su ejercicio profesional.
- **Formas farmacéuticas sólidas:**
 - ✓ **Cápsulas:** Son formas farmacéuticas en las que el fármaco esta incluido en un contenedor o cubierta soluble de gelatina. Las cápsulas de gelatina pueden ser duras o blandas. La idea fundamental de su empleo es que una cápsula representa una dosis, de uno o más fármacos, pueden ser de varias formas y capacidades. Los contenidos pueden ser sólidos, líquidos o de consistencia semisólida ¹⁶.
 - ✓ **Tabletas:** Son preparaciones sólidas que contienen una dosis por unidad, de uno o más fármacos adicionados o no de aditivos y que se obtienen por compresión uniforme de las partículas o moldeo ¹⁶.

Aunque la mayoría de las veces las tabletas son discoidales, también pueden ser redondas, ovales, oblongas, cilíndricas o triangulares. Pueden diferir mucho en tamaño y peso según la cantidad de principio activo que contienen y el método de administración.

En las tabletas la posología es inequívoca, versátil y razonablemente exacta. La diversidad de formas y denominaciones denotan variantes sea en la composición, el uso, el sitio de aplicación, la técnica de manufactura, etc. ²⁹

2.2 Disolución

La disolución es definida como el proceso por el cual una sustancia sólida entra en el seno de un disolvente para producir una disolución. En palabras más simples, la disolución es el proceso por el cual una sustancia sólida se disuelve. Fundamentalmente, esto es controlado por la afinidad entre la sustancia sólida y el disolvente ¹.

Las formas farmacéuticas sólidas y las formas farmacéuticas de dispersiones sólido-líquido al ser administradas, sufren un proceso de disolución en el medio biológico, seguido por la absorción del

principio activo en la circulación sistémica. En la determinación de la velocidad de disolución de los principios activos de las formas farmacéuticas sólidas bajo condiciones estandarizadas, deben considerarse un número de procesos fisicoquímicos además de los procesos involucrados en la disolución de sustancias químicas puras. Las características físicas de la forma farmacéutica, el mojado de la unidad de dosificación, la habilidad de penetración del medio de disolución, el proceso de hinchamiento, la desintegración y desagregación de la forma de dosificación son algunos de los factores que influyen las características de disolución del fármaco. Wagner propuso el esquema descrito en la figura 2.1 para los procesos involucrados en la disolución de formas farmacéuticas sólidas.

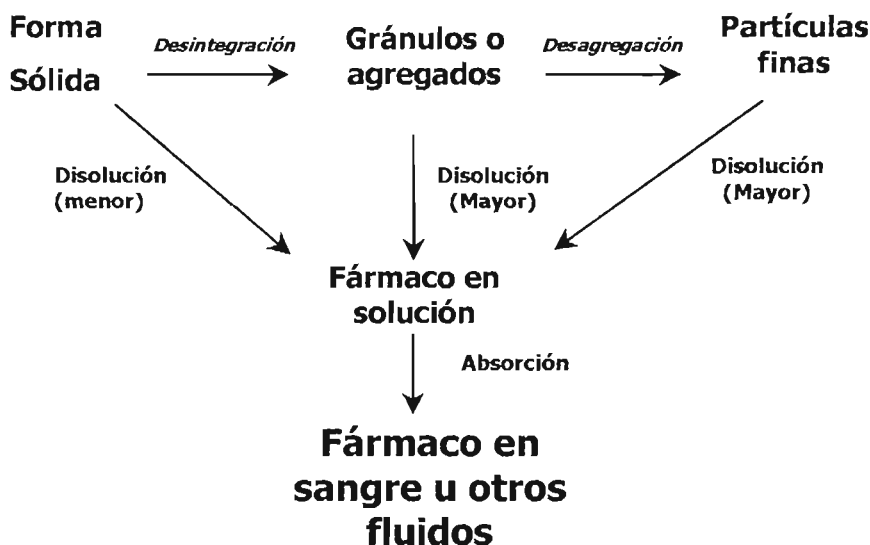


Figura 2.1 Ilustración esquemática del proceso de disolución de las formas farmacéuticas sólidas.

Este esquema fue modificado posteriormente para incorporar otros factores que preceden el proceso de disolución de las formas farmacéuticas sólidas. Cartensen propuso un esquema incorporando la siguiente secuencia:

1. Lapso inicial
2. Mojado de la forma sólida
3. Penetración del medio de disolución en la forma de dosificación
4. Desintegración
5. Desagregación de la forma de dosificación y degranulación
6. Disolución
7. Oclusión de algunas partículas del fármaco

Es evidente, en la figura 2.1 que la velocidad de disolución del fármaco puede ser el paso limitante antes de que el fármaco aparezca en la sangre. De cualquier modo cuando la forma de dosificación es puesta en el tracto gastrointestinal en forma sólida hay dos posibilidades para el paso limitante. La forma sólida puede disolverse y el fármaco en disolución puede pasar a través de las membranas del

tracto gastrointestinal. Los fármacos fácilmente solubles en agua tenderán a disolverse rápidamente, haciendo la difusión pasiva y/o el transporte activo del fármaco el paso limitante de la velocidad de absorción a través de las membranas gastrointestinales. Contrariamente, la velocidad de absorción de fármacos poco solubles en agua será limitada por la velocidad de la disolución del fármaco no disuelto o la desintegración de la forma de dosificación. Existen casos intermedios cuando la velocidad de absorción no esta claramente determinada por uno de los dos pasos pero es afectada por ambos. En estas circunstancias, ninguno de los pasos es limitante de la velocidad.

La velocidad con la que el fármaco aparece en la mucosa gastrointestinal varia dependiendo de la forma farmacéutica. Asumiendo que la disolución es el paso limitante, los fármacos administrados en forma de solución oral (por ejemplo: jarabes, elixires y soluciones) son los más rápidos en presentar el fármaco para su absorción, porque el paso de disolución es eliminado por la forma farmacéutica por sí misma. En consecuencia, la absorción más rápida para un fármaco dado se esperaría que fuera en una forma farmacéutica en solución. El orden de velocidad de absorción entre una variedad de formas farmacéuticas puede observarse en la figura 2.2.

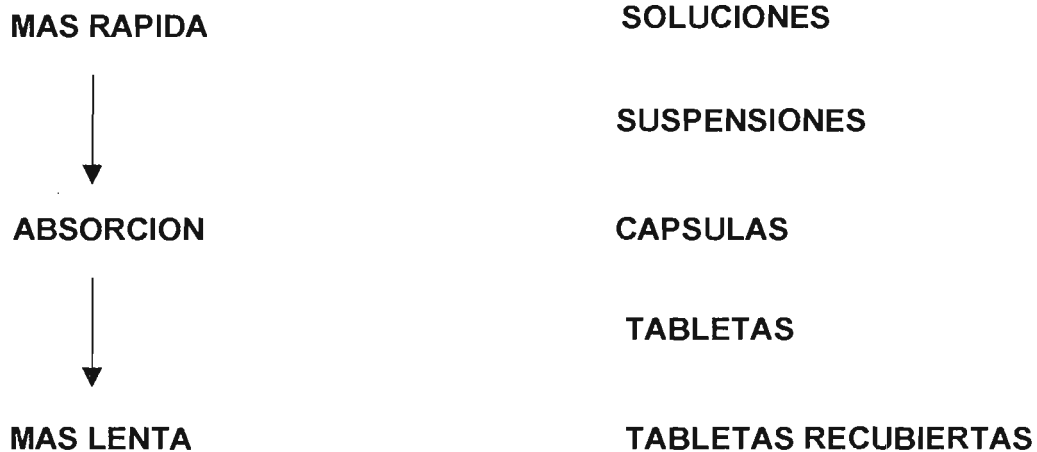


Figura 2.2 Orden de la velocidad de disolución y por lo tanto sus velocidades de absorción para varias formas farmacéuticas.

La velocidad de disolución de un fármaco puro se determina por la velocidad a la cual las fuerzas de atracción entre el soluto y el disolvente vencen las fuerzas cohesivas del sólido. Este proceso es el paso limitante cuando la liberación del soluto hacia la disolución es lento y el transporte hacia el seno de la disolución es rápido. En este caso, se dice que la disolución esta interfacialmente controlada. La disolución también puede ser controlada por la difusión, donde la interacción disolvente-soluto es rápida comparada con el transporte del soluto hacia el seno de la disolución. En el proceso de disolución controlado por la difusión, se postula que existe una capa estacionaria de soluto adyacente a la interfase sólido-líquido y que es comúnmente referida como la capa de difusión. La concentración de saturación del soluto se desarrolla en la interfase y decrece con la distancia a través de la capa de difusión³.

2.3 Teorías de Disolución ⁶

Las teorías de disolución se han derivado a partir de modelos que consideran las siguientes condiciones:

- A. La disolución de una partícula única de forma esférica, de un compuesto puro.
- B. El volumen del disolvente es entre cinco y diez veces mayor al de saturación; es decir, que la solución final es infinitamente diluida.

Estas condiciones permiten la obtención de expresiones matemáticas sencillas mediante las cuales se puede cuantificar el proceso cinético, a través de la denominada “constante de disolución”.

Las teorías de disolución más conocidas son:

1. Teoría de la capa estacionaria o de difusión. (Nerst y Brunner, 1904)

Esta teoría asume que el proceso de disolución involucra:

- Una primera etapa en la que las moléculas de sólido se solubilizan y equilibran instantáneamente en la interfase, formando una capa estacionaria inherente a la partícula que se disuelve cuya concentración es máxima o de saturación.
- Una segunda capa en la cual la transferencia de masa en la interfase hacia el seno del líquido se efectúa exclusivamente por difusión.
- Se considera que el coeficiente de difusión de las moléculas disueltas de soluto es independiente de su concentración.
- Se considera que el disolvente circula sobre la partícula sólida en una dinámica o régimen de flujo laminar, sin turbulencias (figura 2.3).

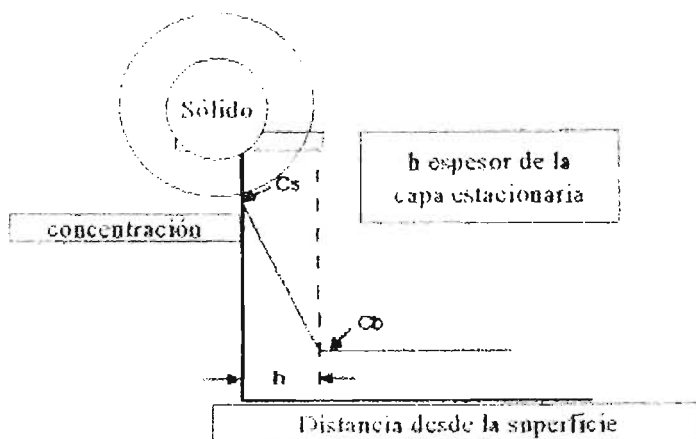


Figura 2.3 Esquema del modelo de la capa estacionaria de difusión ($x = 0$, $x = h$) propuesto por Nerst y Brunner, para explicar el proceso de disolución sólido en líquido.

2. Teoría de la renovación superficial o de penetración (Dankwerst, 1951)

Esta teoría establece que:

- No existe una capa estacionaria de saturación alrededor de las partículas sólidas.
- El flujo del disolvente alrededor de las partículas es del tipo turbulento.
- El líquido sobre la superficie del sólido es constantemente reemplazado por disolvente “fresco” o “limpio”.

El modelo propuesto por Dankwerst puede ser descrito como una capa muy delgada alrededor de la partícula sólida, de concentración menor a la de saturación, que es expuesta constantemente a disolvente que a su vez, tiene una concentración de soluto menor (disolvente “fresco”), en comparación a la que tiene la capa delgada. Según el modelo, el líquido en forma de remolinos, continuamente expone nuevas superficies del sólido; durante su tiempo de residencia en la interfase, estos paquetes de disolvente incorporan moléculas de soluto, de acuerdo a las leyes de difusión (figura 2.4).

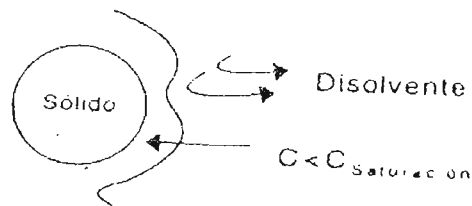


Figura 2.4 Esquema del modelo de renovación de superficie propuesto por Dankwerst, para explicar el fenómeno de disolución sólido en líquidos. Remolinos de disolvente desprenden moléculas de soluto y constantemente se renueva la superficie del sólido hacia el líquido, por lo que no existe una capa estacionaria de difusión.

3. Teoría combinada de Nerst-Dankwerst (Toor y Machelo, 1958)

Toor y Machelo propusieron que, el punto de unión entre la teoría de la capa estacionaria y la teoría de la renovación superficial, se establece a través del Numero de Schmidt (valor que permite determinar las condiciones de contacto entre el soluto y el disolvente). Valores pequeños de este numero están asociados a la teoría de la capa estacionaria y a una rápida velocidad de disolución, y altos valores para este numero, están asociados a bajas velocidades de disolución y patrones de flujo turbulentos (figura 2.5).

4. Teoría de la velocidad limitada de solvatación o de doble barrera (Nedich y Kildsig, 1972)

Esta teoría sugiere que las moléculas de soluto hidratadas, fluyen a través de un disolvente líquido estacionario. El disolvente actúa como una barrera porosa estacionaria en relación con el flujo del

soluto. Lo anterior aunado al paso limitante de deposición y escape de moléculas de soluto en la interfase, hace que a este modelo se le denomine también de la “doble barrera” (figura 2.6).

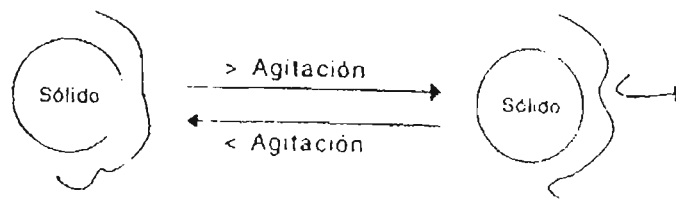


Figura 2.5 Esquema representativo de las teorías combinadas de Nerst y Dankwerst. En condiciones de flujo laminar del disolvente, predomina el modelo de la capa estacionaria de difusión. En condiciones de flujo turbulento, predomina el modelo de Dankwerst para explicar el proceso de disolución del sólido en el líquido.



Figura 2.6 Esquema del modelo de la doble capa propuesto por Nedich y Kildsig para explicar el proceso de disolución. Se forman corrientes de moléculas disueltas del soluto, las cuales viajan a través del disolvente, a semejanza de un sólido poroso, oponiéndose hasta cierta distancia, una barrera para el avance de las moléculas de soluto hacia el seno del líquido.

2.4 La necesidad de la Prueba de Disolución. Correlación *in vivo-in vitro* (IVIVC)

Desde hace muchos años se ha intentado establecer correlaciones directas entre los resultados de pruebas *in vitro* aplicadas a los medicamentos, respecto al comportamiento o resultado terapéutico de los mismos, al ser administrados al organismo.

En los últimos años, la cinética de disolución de sustancias sólidas ha suscitado gran atención, especialmente por su aplicación al estudio de medicamentos, relacionando este proceso con la biodisponibilidad de fármacos en el organismo animal y sobre todo en el ser humano ⁹.

El proceso de absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, después de la administración oral, depende, entre otros aspectos, de la liberación del principio activo del producto y de su disolución o solubilización en las condiciones fisiológicas. Debido a la naturaleza de estos

factores, la evaluación de la velocidad de disolución *in vitro* puede ser una predicción del comportamiento *in vivo*, siempre y cuando el paso limitante para la absorción sea la disolución ¹⁶.

Los excipientes de los medicamentos, el método de fabricación, la calidad de la materia prima, las condiciones de almacenamiento y el material de envase que se utiliza pueden generar cambios importantes en la disolución del principio activo y con esto en su biodisponibilidad y su bioequivalencia ²⁹.

Un gran número de estudios reportados en la literatura ha demostrado que si una prueba comparativa de los perfiles de disolución entre el medicamento de referencia y el de prueba, se diseña y se lleva a cabo de acuerdo con un procedimiento establecido, equivalentes farmacéuticos que muestran comportamientos semejantes en relación con sus características de velocidad de disolución, probablemente tendrán también una biodisponibilidad comparable (Figura 2.7) ¹².

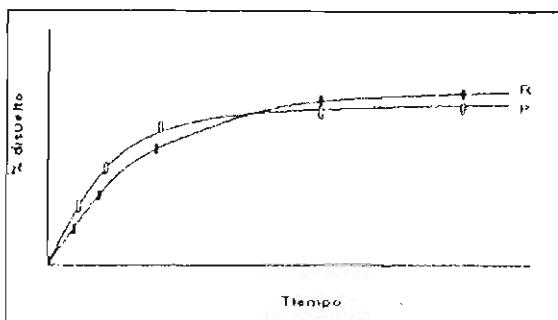


Figura 2.7 Comparación de perfiles de disolución.

En casos ideales los estudios de perfil de disolución de fármacos a partir de un medicamento relacionan los parámetros de disolución *in vitro* con parámetros *in vivo*, lo cual ayuda a pronosticar como los cambios de formulación o de proceso de fabricación del medicamento pudieran afectar la biodisponibilidad del principio activo ²⁹.

La correlación IVIV es un modelo predictivo que describe la relación entre propiedades *in vitro* de una forma de dosificación farmacéutica (usualmente el tiempo de liberación o disolución del fármaco) y su pertinente respuesta *in vivo* (concentración del fármaco en plasma o cantidad de fármaco absorbido) ³.

La prueba de disolución es una prueba *in vitro* que permite prever la disponibilidad de algunos principios activos para ser absorbidos por el organismo. Lo anterior debido a que no todas las pruebas de disolución se encuentran correlacionadas con datos *in vivo*, pero es una herramienta de control rutinario que permite lograr la producción uniforme de cada lote, entre lotes y entre marcas con el fin de tener medicamentos genéricos iguales o equivalentes. Además no se conocen problemas de bioequivalencia significativos médicamente cuando se disuelve el 75 % de un fármaco, en agua a 37 °C en 45 minutos, al usar uno ú otro aparato oficial a la velocidad usual ⁷.

El estudio y establecimiento de métodos de disolución *in vitro*, obedece a la necesidad de disponer de modelos experimentales que reflejen lo más fidedignamente posible las condiciones *in vivo*,

especialmente aquellas que pueden afectar la velocidad de disolución y, por tanto, la biodisponibilidad de los medicamentos en el organismo. También son útiles para predecir las características de absorción de fármacos, una vez establecidas las correlaciones IVIV correspondientes³⁸.

Por la estrecha relación existente entre la velocidad de disolución del principio activo *in vitro* y la absorción *in vivo*, se consideraba al estudio de disolución como el criterio necesario y suficiente para permitir la comercialización de un producto⁷.

Por lo general, una vez aprobada la bioequivalencia de 1 ó 2 lotes de una formulación de prueba con la de referencia, se procede al registro. Luego los lotes fabricados post-aprobación solo necesitan cumplir con el punto Q, propuesto por la farmacopea. Con respecto a este punto existen serias discrepancias y se considera inapropiado, se plantea que las especificaciones deben ser individuales para cada producto ya sea innovador o genérico de manera que cada formulación debe presentar las suyas propias, que no tienen que coincidir necesariamente con las que propone la farmacopea. De hecho muchos productos que cumplen con el control de calidad no poseen los requisitos de bioequivalencia.

Definiciones de IVIVC según la USP XXV y la FDA^{20,21}

De acuerdo con la USP, la correlación IVIV es el establecimiento de una relación entre una propiedad biológica o un parámetro derivado de una propiedad biológica producida por una forma dosificada, y una característica fisicoquímica de la misma forma dosificada.

Para la FDA, la correlación IVIV es mostrar una relación entre dos parámetros. Típicamente se obtiene una relación entre la velocidad de disolución *in vitro* y la velocidad de entrada al torrente sanguíneo *in vivo*.

A partir de estas definiciones y de la experiencia acumulada por muchos investigadores que han trabajado desde principios de la década de 1960 sobre este tema, se ha dividido la manera de obtener correlaciones en tres niveles, en orden descendente según su capacidad para predecir la curva plasmática completa que resultará de la administración de una forma dosificada dada. A continuación se definen los tres niveles propuestos:

Nivel A: Relación punto a punto entre la disolución *in vitro* y la velocidad de entrada *in vivo* del principio activo a partir de la forma dosificada.

Nivel B: Utiliza los principios del análisis de momentos estadísticos. Se comparan el tiempo medio de disolución *in vitro* (MDT) con el tiempo medio de residencia (MRT).

Nivel C: Esta categoría relaciona un punto de tiempo de disolución y un parámetro farmacocinético como AUC, C_{máx} y T_{máx}. (Figura 2.8)

Independientemente del nivel de correlación que se obtenga, lo que se desea obtener es, en primer lugar, una prueba de disolución que sirva como sustituto del estudio de biodisponibilidad durante el escalado o cambios en el sitio de manufactura y equipos, y, en segundo lugar, ajustar especificaciones de disolución para cada formulación en particular.

De esta manera, para obtener una correlación, es imprescindible desarrollar y validar un método de disolución que sea lo suficientemente sensible, como para detectar diferencias en las velocidades de disolución entre los distintos lotes, de forma tal que pueda ser utilizado como un sustituto del estudio *in vivo*. Se pueden diseñar estudios con diferentes aparatos, a distintos valores de pH, con diferentes velocidades de agitación, entre otros tantos factores.

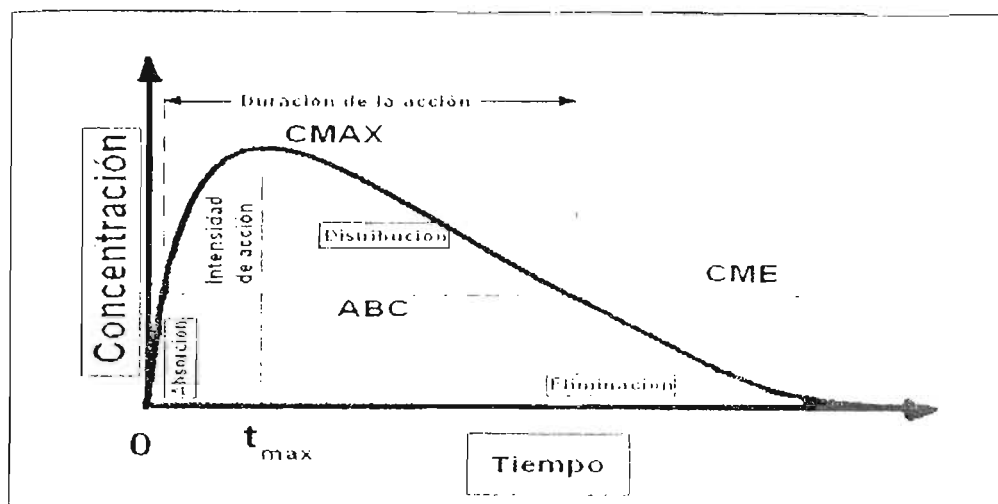


Figura 2.8 Parámetros evaluados en las pruebas de biodisponibilidad.

Posteriormente seleccionamos de entre todos los experimentos, el que rinda mejores resultados, es decir, que haya discriminación entre lotes y velocidades de disolución, teniendo en cuenta las variables críticas encontradas en la formulación en particular. Así, con el método de disolución elegido y los datos obtenidos en los estudios de bioequivalencia se obtienen las especificaciones de disolución *in vitro* que no es más que un intervalo de valores de porcentaje disuelto *in vitro*, en el cual pueden moverse los lotes de una formulación y aún así resultar bioequivalentes. De esta forma todos los lotes cuyos perfiles estén contenidos dentro de ese intervalo son aceptados para su comercialización y los que no, son rechazados.

2.5 Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB) ²

El sistema de clasificación biofarmacéutico nos ayuda a correlacionar la disolución del producto *in vitro* y su biodisponibilidad *in vivo*, esta propuesta se basa en el reconocimiento de que la disolución del fármaco y su permeabilidad gastrointestinal son parámetros fundamentales en el control de la velocidad y absorción del mismo. Cuando se combina con la disolución del producto medicamentoso el SCB toma en cuenta tres factores principales que gobiernan la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco a partir de formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata.

Basándose en la solubilidad y permeabilidad de los fármacos, en la literatura se recomienda el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB), Tabla 2.1.

Para formulaciones de liberación inmediata se considera:

Alta Solubilidad: cuando la dosis más alta del fármaco se disuelve en 250 mL de disolución amortiguadora a un intervalo de pH que va desde 1 hasta 7.5. Asegura que la solubilidad no limita la biodisponibilidad.

Alta Permeabilidad: Fármacos cuya absorción es mayor al 90 % con documentación de que no existe inestabilidad en el tracto gastrointestinal o aquellos cuya permeabilidad se ha determinado experimentalmente. Asegura que el fármaco en solución se absorbe completamente.

CLASE	SOLUBILIDAD	PERMEABILIDAD	CORRELACION IVTV
I	Alta	Alta	Correlación <i>in vitro-in vivo</i> si la velocidad de disolución es más lenta que la velocidad de vaciamiento gástrico, de otra forma sería limitada o no hay correlación. Se sustituye prueba en humanos por la disolución <i>in vitro</i> .
II	Baja	Alta	Se espera la correlación <i>in vitro-in vivo</i> si la velocidad de disolución <i>in vitro</i> es similar a la velocidad de disolución <i>in vivo</i> , a menos que la dosis sea muy alta.
III	Alta	Baja	La absorción (permeabilidad) es el paso determinante y no existe una correlación <i>in vitro-in vivo</i> o es limitada con la velocidad de disolución. La permeabilidad es limitada por lo que no se sustituye la prueba en humanos.
IV	Baja	Baja	No se espera una correlación <i>in vitro-in vivo</i> o es difícil hacer consideraciones. Hay problemas de absorción por lo que es necesario aplicar la prueba en humanos.

Tabla 2.1 Sistema de Clasificación Biofarmacéutico para productos de liberación inmediata.

El Caso I, es cuando el fármaco es bien absorbido y el paso limitante para su absorción es la disolución o vaciamiento gástrico si la disolución es muy rápida. En este caso el perfil de disolución tiene que ser perfectamente definido y reproducible para asegurar la biodisponibilidad. Para formas dosificadas de liberación inmediata que se disuelven muy rápidamente, la velocidad de absorción estará controlada por la velocidad del vaciamiento gástrico y no hay correlación con la velocidad de disolución. Esto sugiere que una especificación de disolución para formas dosificadas de liberación inmediata (IR) con un 85 % disuelto en menos de 15 minutos, es decir una simple prueba de disolución de un punto, es todo lo que necesita una forma farmacéutica con dichas características para asegurar su biodisponibilidad.

Para los fármacos pertenecientes a la Clase II, el perfil de disolución tiene que ser más claramente definido y reproducible. La absorción es comúnmente más lenta que en el Caso I por lo que a veces es necesario realizar el estudio de bioequivalencia en humanos.

Con los fármacos pertenecientes a la Clase III, la permeabilidad es el paso limitante en la absorción, por lo que es necesario, al igual que en el Caso II, realizar un perfil de disolución y un estudio de bioequivalencia.

Los fármacos Clase IV presentan problemas relativamente significativos para una liberación oral efectiva. Productos con estas características rara vez llegan al mercado.

2.6 Comparación Matemática de Perfiles de Disolución

La prueba de disolución es frecuentemente realizada como una técnica relativamente rápida y barata para evaluar una forma farmacéutica sólida antes de ser evaluada clínicamente. Aunque en algunos casos, los fármacos requieren evaluación utilizando pruebas de bioequivalencia en humanos, es muy

prudente tener una investigación exhaustiva con datos de disolución *in vitro*, esto maximizará el éxito en una posible prueba *in vivo*. Algunos otros productos pueden ser aprobados para su comercialización si el fármaco pasa la prueba de disolución aprobada y establecida por la FDA en Estados Unidos. En algunos casos, la bioequivalencia necesita comprobarse solo si “el producto no demuestra disolución adecuada comparado con un estándar”. Por lo tanto, es de gran interés para el profesional de las ciencias farmacéuticas el poder comparar perfiles de disolución ²⁶.

Existen varias teorías y modelos cinéticos que describen la disolución de productos de liberación tanto modificada como inmediata. Hay muchos modelos para representar los perfiles de disolución del fármaco donde F_t es una función de t (tiempo) relacionado con la cantidad de fármaco disuelto. La interpretación cuantitativa de los valores obtenidos en el ensayo de disolución puede ser facilitada por el uso de una ecuación genérica que traduce matemáticamente la curva de disolución en función de algunos parámetros relacionados con la forma farmacéutica. En ocasiones es difícil encontrar modelos teóricos que puedan describir el comportamiento de las curvas de disolución y se facilita más usar modelos empíricos. Así, las curvas pueden compararse usando una diversidad de métodos como son: modelos dependientes (ajuste de curva), análisis estadístico o modelos independientes ¹¹.

Existen al menos 10 métodos matemáticos y un número similar de otros métodos estadísticos que pueden ser utilizados para manejar los valores obtenidos en la realización de un perfil de disolución. En este trabajo sólo haré mención del llamado “pair wise” f_1 y f_2 , factor de diferencia y factor de similitud, propuestos por Moore y Flanner en 1996 y que han mostrado cierta facilidad para su utilización. De hecho, el factor de similitud ha sido adoptado por el Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER) de la FDA y por Unidad de Evaluación de Medicinas Humanas de la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (EMEA) como un criterio para evaluar la similitud de dos perfiles de disolución *in vitro* y está incluido en la “Guía de Formas Farmacéuticas Sólidas de Liberación Inmediata; Escalamiento y Cambios post-aprobación: Química, Manufactura y Controles, Disolución *In Vitro* y Documentación de Pruebas *In vivo* de Bioequivalencia”, comúnmente referido como SUPAC-IR.

Los factores f_1 y f_2 (o factores de ajuste) comparan la diferencia entre el porcentaje de fármaco disuelto por unidad de tiempo para un producto de prueba y uno de referencia, y son definidos por las siguientes ecuaciones ²⁶:

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^n [R_t - T_t]}{\sum_{t=1}^n R_t} \times 100\% \quad \text{Ec. 2.1}$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n w_t (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad \text{Ec. 2.2}$$

Donde R_t es el ensayo de referencia al tiempo t , T_t es el ensayo de prueba al tiempo t , n es el número de puntos y w_t es un factor opcional de peso.

La ecuación 2.1 es una perturbación de la fórmula de error relativo. Aproxima el porcentaje de error entre dos curvas. El error porcentual es cero cuando la prueba y la referencia son idénticas y aumenta proporcionalmente con la disimilitud entre los dos perfiles. Una gráfica del factor f_1 contra el error porcentual promedio es una correlación lineal como se muestra en la figura 2.9(a).

La ecuación 2.2 es una transformación logarítmica de la suma del error al cuadrado. Toma el promedio de las sumatorias de las diferencias entre los perfiles de la prueba y la referencia y ajusta los resultados entre 0 y 100. El factor f_2 es 100 cuando la prueba y la referencia son idénticas y se aproxima a 0 cuando son muy diferentes.

Una gráfica de f_2 contra la desviación promedio entre las curvas de disolución de la prueba y la referencia pueden ser descritas por una curva exponencial como se describe en la figura 2.9(b) ²⁶.

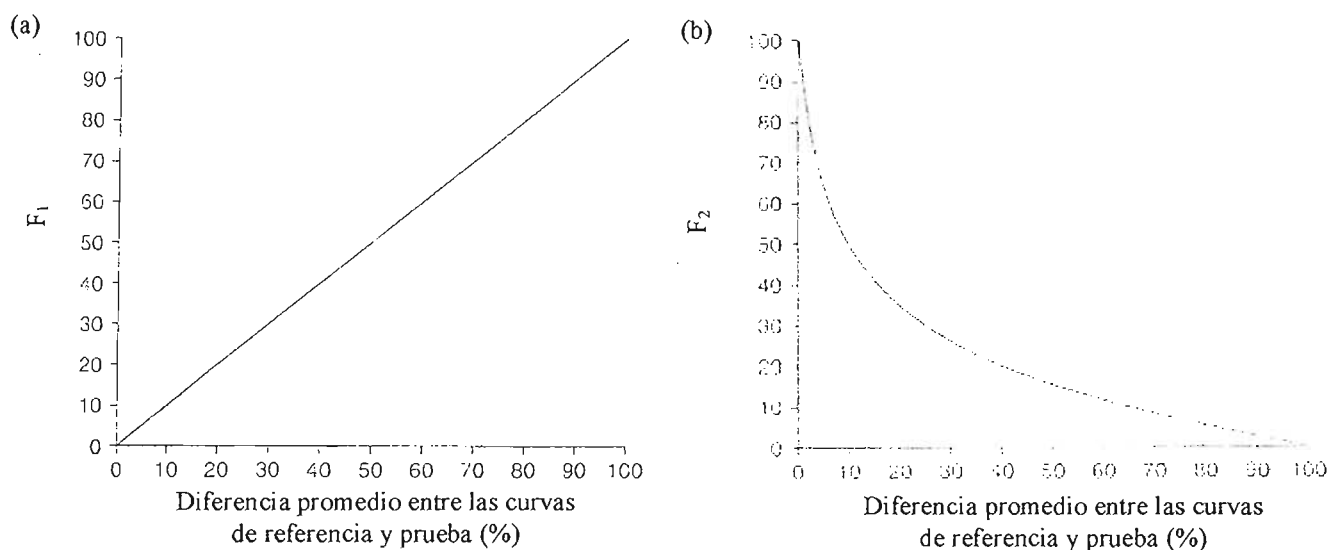


Figura 2.9 Relación de la distancia entre las curvas y factores de ajuste calculados.

Es importante tener en mente que estos factores solo nos permiten comparar curvas de disolución. La ecuación 2.2 solo puede ser utilizada para comparar curvas con una diferencia promedio entre R y T <100. Si la diferencia promedio entre estas es >100, la ecuación dará resultados negativos, si este es el caso, entonces se necesitan manipular los datos o normalizarlos.

La FDA y la EMEA definen al factor f_2 como sigue: Es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada de 1 mas la sumatoria de las diferencias promedio al cuadrado del por ciento de fármaco

disuelto del producto de prueba menos el de referencia. La ecuación difiere en que se omite el factor opcional de peso (w_i) y que usa valores de por ciento disuelto, quedando como sigue ¹²:

$$f_2 = 50 \times \log\left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad \text{Ec. 2.3}$$

3.6.1 Criterio de Aplicación de f_2

Para considerar los perfiles de disolución que son similares, el factor f_1 debe estar cerca de cero y el factor f_2 debe estar cerca de 100. En general, valores de f_1 menores a 15 (15-0) y valores de f_2 mayores a 50 (50-100) muestran la similitud de los perfiles de disolución. La FDA y la EMEA dicen que dos perfiles de disolución pueden ser declarados como similares si el f_2 está entre 50 y 100, así mismo se requiere probar al menos 12 unidades de dosificación.

Vemos entonces que el uso de f_2 es conveniente para fines prácticos pero hay que notar ciertos detalles. La primera parte de la curva, tiene una pendiente pronunciada, lo que significa que pequeños cambios en el eje X produce cambios grandes en el eje Y, dicho en otras palabras, cuando se registran cambios en la diferencia promedio de dos curvas, y este cambio está entre cero y 10 esto produce una variación de 50 unidades en f_2 , mientras que cambios en las diferencias de 90 unidades (10-100) produce un cambio en 50 unidades de f_2 . Quizá para nuestros fines, la parte más importante es el primer segmento de la curva, pues es donde deben ubicarse las curvas de interés para poder declararlas como similares. El problema entonces sería que estamos hablando de que para que las curvas sean similares no debe haber una diferencia promedio mayor al 10 por ciento, lo cual es un valor estrecho tomando en cuenta la variabilidad y el error inherente a los métodos. Esto es particularmente cierto cuando el valor está muy cercano a 50. En un estudio realizado con tabletas de Clorhidrato de Diltiazem ¹⁰, se obtuvo un valor de f_2 de 49.7, con una desviación estándar de 2.7 y un coeficiente de variación de 5.4% y con el cálculo del intervalo de confianza al 95% los valores se extendían de 48.8 a 50.6 con este valor no podía declararse una similitud pero no puede negarse que es un valor bastante próximo a 50 por lo que tampoco se puede declarar terminantemente que los perfiles de disolución no son iguales. Las razones implicadas para que esto suceda pueden ser errores relativos al método, en la parte de muestreo o en la parte analítica, lo que nos conduce a conclusiones incorrectas y cometer un error tipo II, que es declarar las curvas como diferentes, cuando en realidad no lo son. Por este motivo, es deseable obtener un f_2 al menos 10 unidades por arriba de 50 de esta manera tenemos un margen que nos permita absorber o contrarrestar los errores relativos al método. Es de gran importancia notar que una vez que hemos obtenido un valor igual o mayor a 60 es prácticamente infructuoso insistir en optimizar el perfil de manera que seamos capaces de obtener un valor más alto de f_2 , puesto que de valores de f_2 de 60 a 100, estaríamos hablando de lograr una diferencia promedio de las curvas de disolución de 6 puntos, la cual sería difícil de detectar debido a las variaciones inherentes al método de las cuales ya hemos hablado. La figura 2.10 muestra la relación de los valores de f_2 en función de las diferencias promedio de por ciento disuelto entre las curvas que se comparan.

Diversos autores han criticado el uso de f_2 diciendo que es un modelo que no dice nada acerca de la forma de la curva y que no toma en cuenta que los tiempos de muestreo pueden ser desiguales entre sí, lo que dicen, no puede permitir formular ninguna hipótesis estadística y que por lo mismo la

ocurrencia de falsos negativos y falsos positivos puede ser frecuente. Además, está calculado basándose en valores promedio lo que no refleja la dispersión de dichos valores en las curvas, coartando la posibilidad de hacer alguna inferencia estadística de la muestra hacia la población (el lote) ¹⁰.

Dif. Prom.	f_2	Dif. Prom.	f_2
0.00	100.00	5.00	64.63
0.20	98.97	5.50	62.60
0.50	96.74	6.00	60.74
1.00	92.47	6.50	59.05
1.50	86.55	7.00	57.53
2.00	82.53	7.50	56.02
2.50	78.05	8.00	54.68
3.00	75.00	8.50	53.35
3.50	71.78	9.00	52.15
4.00	69.24	9.50	50.97
4.50	66.71	10.00	49.85

Tabla 2.2 Valores de f_2 para diferencias promedio de 0 a 10.

CAMBIO EN LOS VALORES DE f_2 EN FUNCION A LA DIFERENCIA PROMEDIO DE LAS CURVAS DE DISOLUCIÓN

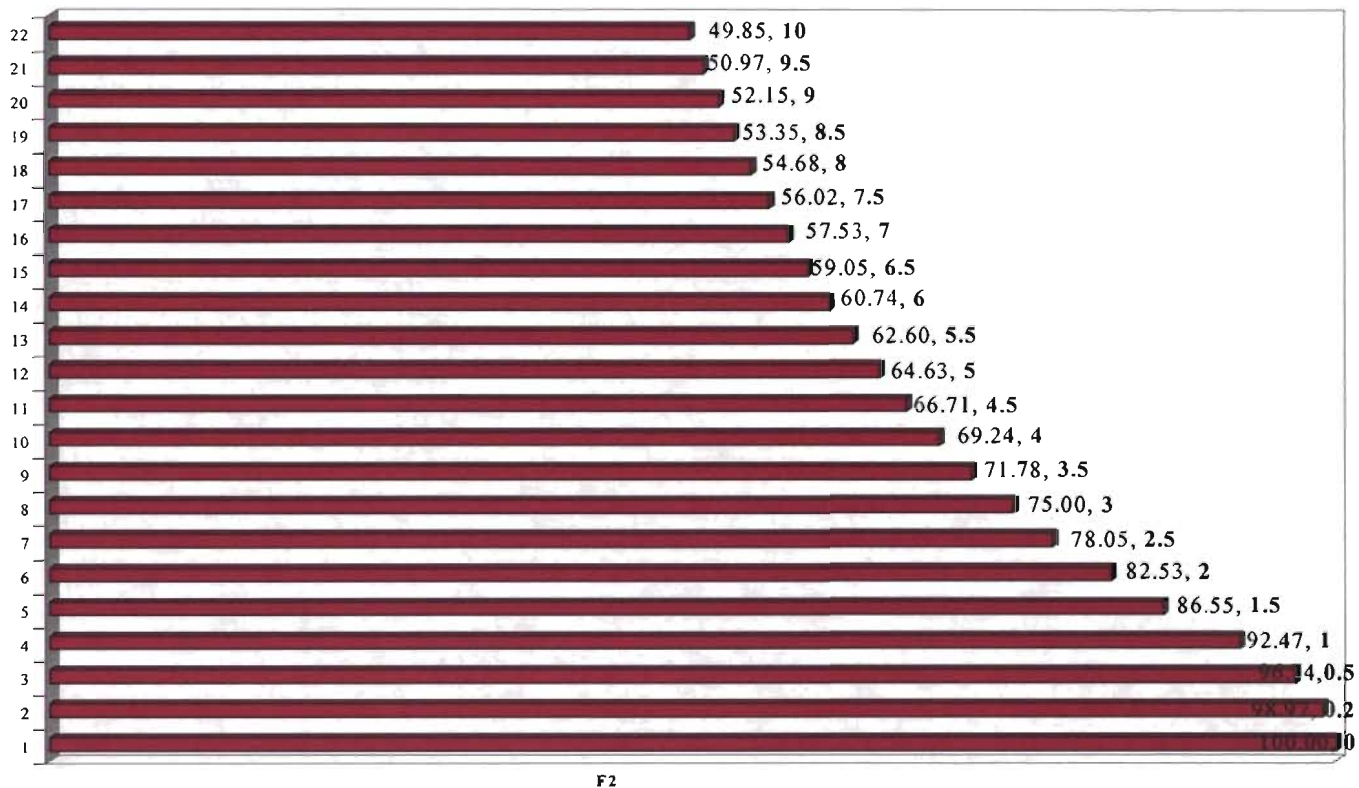


Figura 2.10 Cambio en los valores del factor de similitud en función al cambio en las diferencias promedio entre las curvas de referencia y de prueba.

2.6.2 Evaluación de Perfiles de Disolución ^{5,1}

Para este fin debe calcularse el por ciento de fármaco disuelto con respecto a la concentración nominal del fármaco.

- % disuelto a cada tiempo de muestreo por unidad de dosis.
- % disuelto promedio.
- Coeficientes de variación y desviación estándar.
- Elaborar gráfica de % disuelto promedio vs. tiempo.

Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f_2) definido en la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \log\{[1 + (1/n) \sum (R_t - P_t)^2]^{-0.5} \times 100\}$$

donde:

- n** = número de tiempos de muestreo.
- R_t** = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia.
- P_t** = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba.

La NOM-177-SSA1-1998 establece en su numeral 7.4.5. que si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto en el medicamento de referencia es mayor que lo establecido anteriormente, utilizar una prueba estadística científicamente sustentable.

2.6.3 Cálculo del Factor de Similitud f_2 ¹⁵

Ejemplo:

PERFIL DE DISOLUCIÓN

PRODUCTO: Furosemida 40 mg, Tabletas
APARATO: II (paletas)
MEDIO: Buffer de fosfatos pH 5.8
VOLUMEN: 900 mL
VELOCIDAD: 50 r.p.m.
TIEMPO: 60 minutos

	10min	20min	30min	45min	60min
1	52.70	74.40	82.20	87.30	90.40
2	51.90	74.30	84.00	90.20	92.80
3	50.50	77.00	87.60	93.60	94.60
4	51.40	76.50	85.80	91.00	93.30
5	47.90	77.00	86.60	93.80	96.40
6	51.80	73.80	83.10	89.50	91.20
7	58.30	76.80	85.80	92.70	96.00
8	52.30	77.90	87.20	92.90	95.10
9	52.40	76.30	85.50	92.30	95.10
10	51.80	71.90	81.90	88.90	92.50
11	55.90	72.90	82.30	89.70	92.80
12	52.80	73.10	84.40	91.80	95.00
Promedio	52.48	75.16	84.70	91.14	93.77
D.S.	2.58	1.98	2.01	2.04	1.89
C.V.	4.91	2.64	2.37	2.24	2.02

Tabla 2.3 Valores de por ciento disuelto del producto de prueba

	10min	20min	30min	45min	60min
1	56.90	83.00	92.50	97.50	99.60
2	57.30	81.70	91.90	97.20	99.30
3	55.20	78.20	86.00	91.20	94.00
4	55.40	81.30	89.50	94.40	96.70
5	57.40	82.60	91.30	96.10	98.50
6	63.60	86.30	93.90	98.50	100.40
7	60.60	84.60	91.70	96.60	98.80
8	61.10	85.00	92.70	98.30	100.80
9	57.70	85.20	93.50	98.40	99.30
10	52.30	81.10	89.90	95.50	97.30
11	54.30	84.20	91.20	96.00	98.50
12	55.00	84.80	93.30	98.30	100.50
Promedio	57.23	83.17	91.45	96.50	98.64
D.S.	3.20	2.30	2.19	2.12	1.91
C.V.	5.59	2.76	2.39	2.20	1.94

Tabla 2.4 Valores de por ciento disuelto del producto de referencia

Las gráficas correspondientes serían las siguientes:

Tiempo	0	10	20	30	45	60
Prueba	0	52.48	75.16	84.70	91.14	93.77
Referencia	0	57.23	83.17	91.45	96.50	98.64

Tabla 2.5 Valores promedio de por ciento disuelto de doce tabletas con respecto al tiempo.

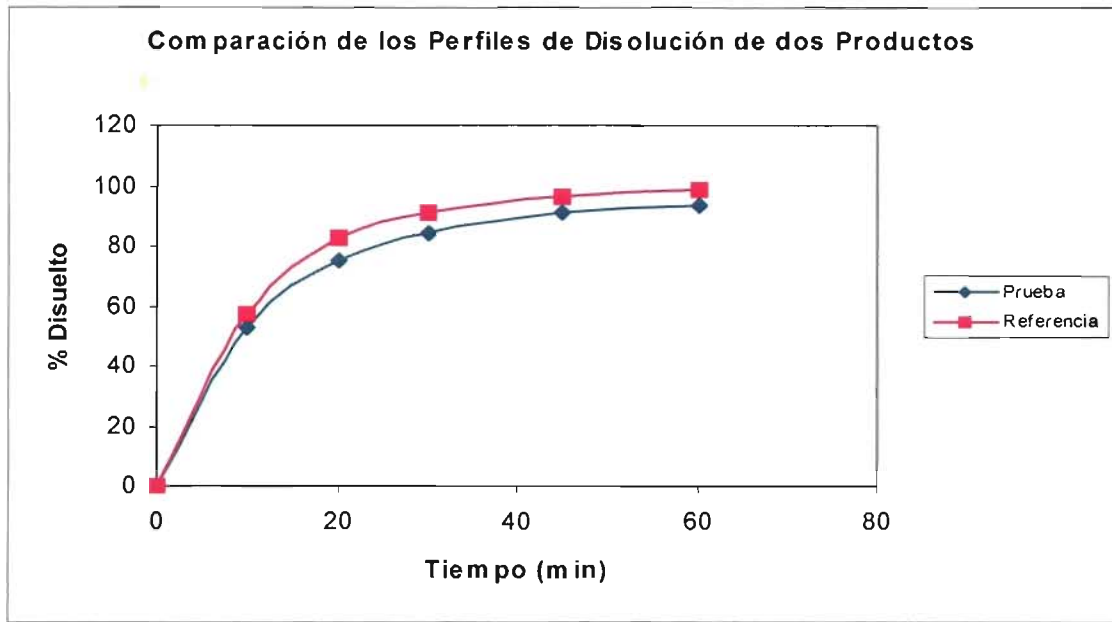


Figura 2.11 Gráfica de los perfiles de disolución de tabletas de Furosemida de dos productos diferentes. Prueba vs. Referencia.

Utilizando:

$$f_2 = 50 \log\{[1 + (1/n) \sum (R_t - P_t)^2]^{-0.5} \times 100\}$$

donde:

$$n = 5, 1/n = 0.2$$

n	1	2	3	4	5	Σ	Promedio
Rt - Pt	4.76	8.01	6.75	5.36	4.87	29.75	5.95
(Rt-Pt) ²	22.64	64.13	45.56	28.71	23.77	184.82	36.96
f₂	60.52						

Tabla 2.6 Datos para el cálculo del factor de similitud.

Un factor de similitud entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares, aunque este solo valor no sería suficiente para declarar la intercambiabilidad, pues para tal efecto la NOM-177-SSA1-1998 establece en su numeral **6.1.12.** que el estudio deberá realizarse tres veces y además se deberá cumplir con las pruebas de uniformidad de dosis y valoración, como lo marca la FEUM o alguna otra farmacopea reconocida internacionalmente ²⁷.

CAPITULO III FACTORES QUE INFLUYEN EN EL PROCESO DE DISOLUCION ³

El papel del proceso de disolución en la eficacia de una forma farmacéutica sólida (comprimido, cápsula, etc.) ha sido objeto de extensas investigaciones en las últimas décadas. El proceso de absorción de fármacos a nivel del tracto gastrointestinal está controlado con la velocidad con que estos se disuelven en los medios fisiológicos que allí se encuentran, ya que el mecanismo más generalizado de absorción es el de la difusión pasiva de las moléculas disueltas, especialmente bajo su forma no ionizada, a través del epitelio gastrointestinal ⁹. Estas observaciones han estimulado investigación en estudios de velocidad de disolución. Consecuentemente, con el paso de los años, los estudios de disolución se han convertido en la prueba más importante empleada no solo como un instrumento de control de calidad sino también en el desarrollo de formas farmacéuticas, formas farmacéuticas sólidas en particular.

Los datos de estudios de velocidad de disolución pueden ser muy útiles solo si los resultados de pruebas sucesivas son consistentes. La prueba de disolución debe rendir datos reproducibles aun cuando se realice en laboratorios distintos o por personal diferente. Para lograr alta reproducibilidad, todas las variables que influyen en la prueba deben ser claramente comprendidas y controladas en la medida de lo posible.

La velocidad de disolución es influenciada por muchos factores. La variedad de factores que pueden afectar la velocidad de disolución *in vitro* es considerable, y una gran parte de la literatura es dedicada a evaluar e identificar el grado en el que estos factores están implicados. Hanson, ha listado más de una docena de variables que influyen en la velocidad de disolución de un fármaco en una forma farmacéutica. Wagner, por otro lado, sugiere que los factores que afectan la velocidad de disolución de los fármacos en cápsulas y tabletas *in vitro* e *in vivo* son similares a aquellos que afectan el tiempo de desintegración de tabletas y cápsulas (tabla 3.1).

La variedad de factores que afectan la velocidad de disolución de un fármaco en una forma farmacéutica, caen en seis principales clases:

1. Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco.
2. Factores relacionados con la formulación del producto.
3. Factores relacionados con la forma farmacéutica.
4. Factores relacionados con la técnica de disolución. Aparato y parámetros de disolución.
5. Factores misceláneos.

Debe ser mencionado que esta es una clasificación simplificada con el propósito de entender la influencia de dichos factores en el proceso de disolución. Adicionalmente, en la mayoría de los casos más de un factor está concomitantemente en operación.

Tabla 3.1 *Factores que Influyen en la Velocidad de Disolución de Fármacos en Tabletas y Cápsulas*

Factores ambientales durante la disolución

1. Intensidad de la agitación, velocidad y tipo de fluido, factores geométricos
2. Gradiente de concentración (p.ej. la diferencia en la concentración entre la solubilidad del fármaco en el medio de disolución y la concentración promedio en el seno del fluido)
3. Composición del medio de disolución; pH, fuerza iónica, viscosidad, tensión superficial, etc., todos son importantes y están determinados por la composición del medio
4. Temperatura del medio de disolución

I. Factores relacionados a las propiedades fisicoquímicas del fármaco:

A. Factores que afectan la solubilidad

1. Polimorfismo
2. Estado amorfo y de solvatación
3. Acido libre, base libre, o forma de la sal
4. Complejación, soluciones sólidas o mezclas eutécticas
5. Tamaño de partícula
6. Tensoactivos

B. Factores que afectan el área disponible para la disolución

1. Tamaño de partícula
2. Variables de manufactura

II. Factores relacionados a la composición y método de manufactura

C. Tabletas

1. Cantidad y tipo de diluyente u otro adyuvante, tales como sales neutras
2. Tipo de método manufactura de tableta utilizado
3. Tamaño de gránulo y distribución del tamaño
4. Cantidad y tipo de tensoactivo y método de incorporación
5. Fuerza de compresión y velocidad de compresión

D. Cápsulas

1. Cantidad y tipo de diluyente u otro adyuvante, tales como sales neutras
2. Método usado para reducir el volumen (p.ej. granulación)
3. Tamaño del gránulo o del polvo y distribución del tamaño
4. Cantidad y tipo de lubricante y método de incorporación
5. Cantidad y tipo de tensoactivo y método de incorporación
6. Presión aplicada durante el llenado
7. Composición y propiedades de la superficie de la cápsula

III. Factores ambientales involucrados con las formas farmacéuticas

1. Humedad durante la manufactura
2. Condiciones de almacenamiento de la forma farmacéutica
3. Edad de las formas farmacéuticas

3.1 Factores Relacionados con las Propiedades Fisicoquímicas del Fármaco

Las propiedades fisicoquímicas del fármaco pueden jugar un papel muy importante en el control de la disolución de la forma de dosificación. Es bien sabido que la solubilidad del fármaco en un medio acuoso es el factor primario que determina la velocidad de disolución. De hecho, algunos estudios han concluido que los datos de solubilidad del fármaco pueden ser tomados como un predictor de la posibilidad de cualquier problema futuro de biodisponibilidad, un factor que debe ser tomado en cuenta en el diseño de la formulación.

3.1.1 Características de la Fase Sólida

Ha sido mostrado que las características de la fase sólida de los fármacos, tales como amorficidad o cristalinidad tienen un efecto significativo en la velocidad de disolución. Estudios numerosos han demostrado que las formas amorfas de un fármaco usualmente muestran mayor solubilidad y una más alta velocidad de disolución comparada con la mostrada por las formas cristalinas. Ejemplos de este comportamiento los presentan fármacos como: novobiocina, griseofulvina, fenobarbital, acetato de cortisona y cloramfenicol. De cualquier forma, Piccolo y Sakr mostraron que la velocidad de disolución de estolato de eritromicina amorfo es marcadamente mas bajo que el de la forma cristalina (Fig. 3.1)

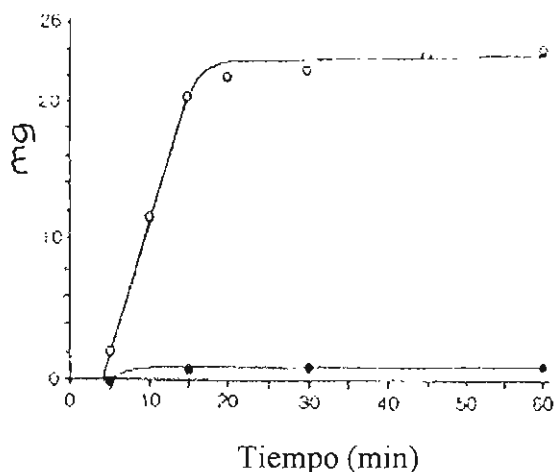


Figura 3.1 Disolución de Estolato de Eritromicina. ○, Forma Cristalina; ●, Forma Amorfa.

3.1.2 Polimorfismo

Se ha demostrado que las formas polimorfas de los fármacos inducen cambios en las características de solubilización y por ende en la velocidad de disolución de la sustancia en cuestión. Numerosos reportes han mostrado que el polimorfismo y los estados de hidratación, solvatación y/o complejación influyen marcadamente las características de disolución del fármaco.

Los perfiles de disolución de polimorfos de clorpropamida (CPM) fueron investigados empleando el método de canastilla giratorio según la USP XIX/NF XIV. Cuatro formas metaestables exhibieron disolución más rápida comparados con las formas estables. Las curvas de disolución correspondientes se muestran en la figura 3.2, las cuales demuestran la influencia del polimorfismo sobre la velocidad de disolución del fármaco. Otros fármacos que muestran el mismo comportamiento son: tolbutamida, fenilbutazona, eritromicina, ampicilina, cloranfenicol, griseofulvina anhidra y su solvato en cloroformo.

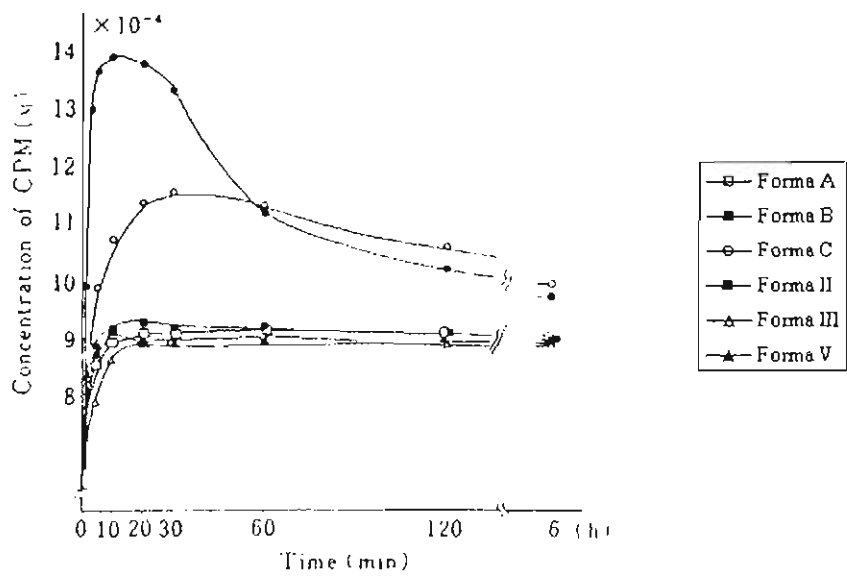


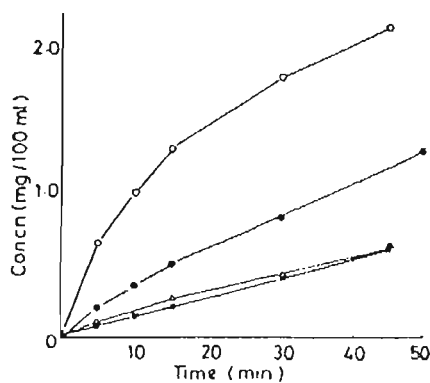
Figura 3.2 Perfiles de disolución de polimorfos de clorpropamida en 50 mL de solución amortiguadora de KCl-HCl (pH 2.0, 30°C).

3.1.3 Coprecipitación y/o Complejación

Numerosos reportes han mostrado que la coprecipitación con polivinil-pirrolidona (PVP) puede influenciar marcadamente la disolución de los fármacos. En la mayor parte de los casos, la coprecipitación tanto como la complejación es empleada para mejorar las características de disolución del fármaco. El mecanismo de este fenómeno ha sido cuestión de debate. Algunos autores proponen que la mejora en la disolución es debida a la formación de una fase energética amorfa. Otros autores lo atribuyen a un estado de dispersión molecular del fármaco. Aunque otros tantos declaran que la complejación con PVP genera un coacervado que es responsable de la aceleración en la velocidad de disolución.

Coprecipitados de Hidroflumetiazida-PVP han sido investigados, su velocidad de disolución fue comparada a la del fármaco puro y cristalino. El coprecipitado indica la existencia de un sistema de alta energía del fármaco en fase amorfa, en sistemas que contienen 40% de PVP. Adicionalmente, los datos de disolución sugirieron que la velocidad de disolución de este sistema es cuatro veces mayor que la de la forma cristalina. Los resultados de los perfiles de disolución de varios sistemas de

hidroflurometiazida-PVP se ilustran en la figura 3.3. Aunque la coprecipitación ha sido usada para mejorar las características de disolución de fármacos moderadamente solubles, también ha sido usada para retardar la velocidad liberación de fármacos como un método para prolongar la acción del fármaco.



○, Spray-dried with 20% PVP; ●, spray-dried with 5% PVP; △, mixture containing 20% PVP and spray-dried HDFT; ■, Mixture containing 20% PVP and crystalline HDFT

Figura 3.3 Perfiles de Disolución de Hidroflumetiazida (HDFT) en diferentes sistemas HDFT-PVP.

3.1.4 Características de la Partícula

De acuerdo con la teoría de Nernst-Brunner, la velocidad de disolución es directamente proporcional a la superficie de contacto del fármaco. Como la superficie de contacto aumenta conforme el tamaño de partícula disminuye, velocidades de disolución mas altas pueden ser alcanzadas a través de la reducción del tamaño de partícula. Este efecto ha sido subrayado por la velocidad de disolución superior observada después de la micronización de ciertos fármacos moderadamente solubles contrariamente a las formas de molienda regulares. De cualquier modo, al utilizar esta técnica debe tenerse en cuenta que lo que se necesita es aumentar el área efectiva de contacto. El área efectiva de contacto es el área disponible para el fluido de disolución. Si el fármaco es hidrofóbico y el medio de disolución tiene propiedades pobres de mojado, la reducción del tamaño de partícula puede conducir a la reducción del área efectiva de contacto y por lo tanto una velocidad de disolución menor, como se muestra en la figura 3.4. Este parámetro ha sido grandemente investigado con el propósito de mejorar la velocidad de disolución de fármacos pobremente solubles, como se ilustra en la figura 3.5.

El mecanismo por el cual la reducción en el tamaño de partícula mejora la disolución es usualmente a través de la mejora de la solubilidad del fármaco. Se asume que la solubilidad del fármaco es independiente del tamaño de partícula. De cualquier forma, la solubilidad del fármaco y el área de contacto pueden ser correlacionadas por la ecuación de Ostwald-Freundlich:

$$\ln C_s = \frac{2M\gamma}{\rho RT r} = \frac{\alpha}{r} \quad \text{Ec. 3.1}$$

donde C_s es la solubilidad del fármaco, M es el peso molecular, ρ es la densidad, γ es la tensión interfacial o la energía libre de la superficie del sólido, T es la temperatura, R es la constante de los gases, y r el radio de la partícula.

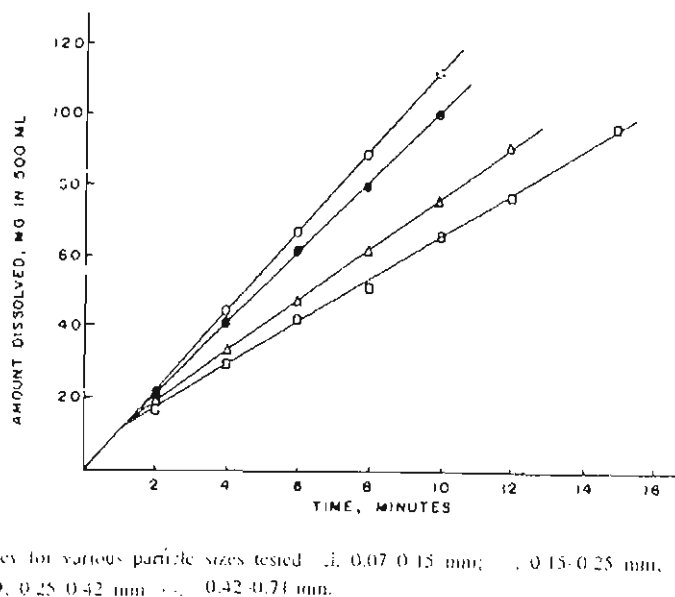


Figura 3.4 Efecto del tamaño de partícula en la disolución de fenobarbital.

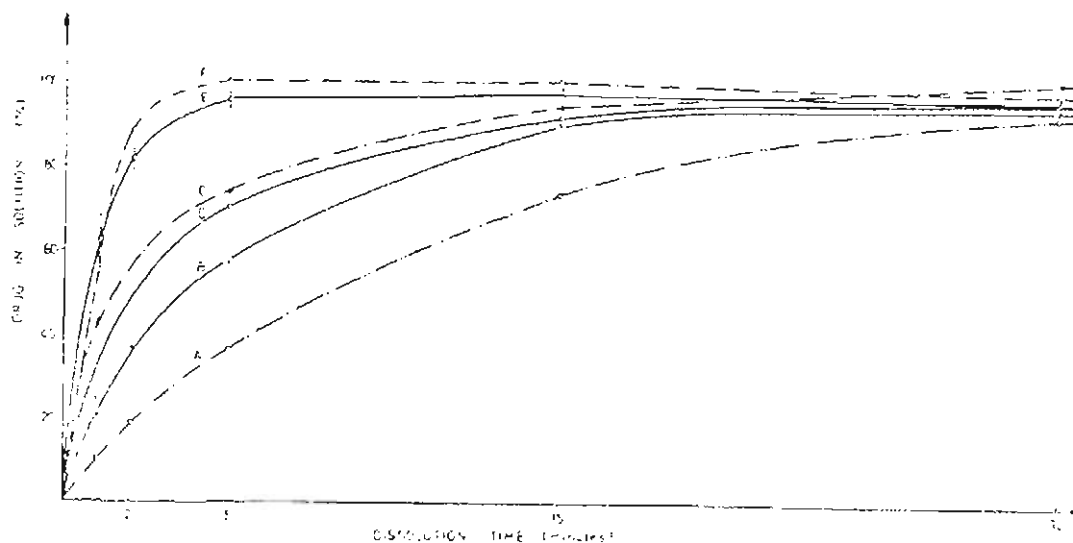


Figura 3.5 Cambio en la velocidad de disolución de metronidazol en agua como resultado del cambio en el tamaño de partícula. A, 400-500 μm ; B, 125-200 μm ; C, 2.4 μm (0.05% solución acuosa de Colato sódico); D, 44 μm ; E, 1.75 μm ; F, <1.0 μm .

La ecuación 3.1 implica que la solubilidad es inversamente proporcional al radio de la partícula. Consecuentemente, es más apropiado ver a C_s como la solubilidad de las micropartículas y C_s' como la solubilidad de las macropartículas como es dado en la siguiente ecuación:

$$C_s = C_s' e^{\alpha/r} \quad \text{Ec. 3.2}$$

Esta expresión es indicativa del hecho de que a menos que las partículas sean reducidas a microniveles, esto no afectara a la solubilidad apreciablemente.

Otras características de la partícula que también afectan la velocidad de disolución son la forma y la densidad. Estas propiedades afectan indirectamente la superficie de contacto mediante la modificación del disolvente fresco que entra en contacto con el sólido.

3.2 Factores Relacionados con la Formulación del Producto

Una variedad de factores concernientes a la formulación del producto farmacéutico pueden influenciar directamente a la velocidad de disolución del ingrediente activo contenido en el mismo. Una vez que estos factores están completamente caracterizados, esta información puede ser usada para lograr los perfiles de disolución deseados. Esta información entonces, es empleada en el desarrollo de formas farmacéuticas óptimamente efectivas .

3.2.1 Excipientes y Aditivos ^{29,3}

Además del componente activo o terapéutico las tabletas contienen una cantidad de materiales inertes. Estos últimos se conocen como excipientes o aditivos a los que se les puede clasificar de acuerdo a la función que cumplen en una tableta determinada.

El primer grupo contiene los materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias de la formulación. Estos materiales son: 1) diluentes, 2) aglutinantes y 3) deslizantes y lubricantes.

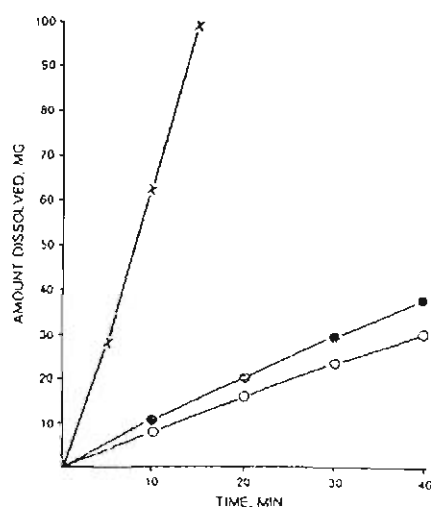
El segundo grupo de aditivos que contribuye a impartir características físicas deseables a la forma farmacéutica comprende a los: 1) desintegrantes, 2) colorantes, y en el caso de tabletas masticables 3) saborizantes y agentes edulcorantes.

Aunque a estos materiales añadidos se les califica de inertes cada vez es más evidente que existe una relación importante entre las propiedades de los excipientes y aditivos y las formas farmacéuticas que los contienen. Estudios de preformulación han revelado que influyen sobre la estabilidad, biodisponibilidad y los procesos en los cuales se producen las formas de dosificación.

3.2.1.1 Diluentes

Son utilizados para aumentar el volumen de tal forma que la tableta tenga tamaño practico para comprimirla. Entre los más utilizados se encuentran: fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, almidón y azúcar en polvo.

Diluentes comunes tales como el almidón en varios grados, utilizados en la preparación de tabletas y cápsulas, se ha observado que tienen una cierta influencia en la velocidad de disolución de un fármaco. Levy y colaboradores realizaron estudios sobre la influencia del almidón sobre la velocidad de disolución de tabletas de ácido salicílico, las cuales fueron manufacturadas utilizando un proceso vía seca de doble compactación. Un incremento de aproximadamente tres veces en la velocidad de disolución fue observado cuando el contenido de almidón fue incrementado de 5 % a 20 % en la formulación (Fig. 3.6). Esta observación fue atribuida a una desintegración mejorada y más completa. Posteriormente, se sugirió que las finas partículas de almidón forman una capa en la superficie de la partícula hidrofóbica del fármaco. Esta asociación almidón-fármaco, resulta en una impartición de carácter hidrofílico al gránulo y por ende un aumento en el área de contacto efectiva y en la velocidad de disolución.



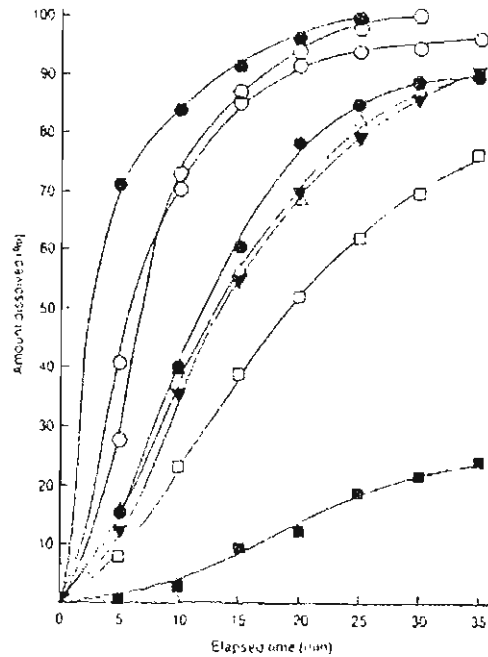
○, 5%; ●, 10%; x, 20% starch in granules

Figura 3.6 Efecto de aditivos (almidón) en la velocidad de disolución de tabletas de ácido salicílico.

Mientras un producto está en desarrollo, es importante considerar el efecto de las propiedades de las partículas diluentes así como también la dilución de principio activo en los excipientes (proporción excipiente/principio activo) en la velocidad de disolución. Kornblum y Hirschorn evaluaron los efectos de la dilución con excipientes sobre la velocidad de disolución. Los datos obtenidos demostraron la importancia de la proporción excipiente/principio activo para la obtención de una velocidad de disolución óptima. Empleando un compuesto de quinazolina como sustancia de prueba, se encontró que la velocidad de disolución aumentó conforme la proporción excipiente/principio activo aumentó de 3:1 a 7:1 a 11:1.

Chowhan y Chi prepararon cápsulas de un cierto fármaco mezclado con estearato de magnesio y alguno de dos: almidón de maíz o almidón pregelatinizado. Las cápsulas se comportaron de manera diferente. El tiempo de desintegración y la velocidad de disolución de las cápsulas que contenían almidón pregelatinizado no se vieron afectados cuando el polvo se mezcló con estearato de magnesio. Bajo condiciones similares, las cápsulas que contenían almidón de maíz mostraron un incremento en la desintegración y una disminución en la velocidad de disolución cuando el tiempo de mezclado con

estearato de magnesio fue incrementado, como se muestra en la figura 3.7. Estos resultados sugieren que las interacciones principio activo-excipientes y excipientes-excipientes son los factores principales que influyen en ambos, el tiempo de desintegración y la velocidad de disolución.



○, 25 min of mixing without MgS; ●, 53 min of mixing without MgS. After 25 min of mixing of drug, cornstarch, and lactose, MgS was added and mixed for ○, 2 min; ●, 5 min; ○, 10 min; ▼, 20 min; ▢, 28 min. ▣, Machine-compacted capsules containing powder were mixed for 25 min without MgS and for 28 min after the addition of MgS.

Figura 3.7 Efecto del tiempo de mezclado antes y después de la adición de estearato de magnesio (MgS) sobre la disolución del principio activo contenido en una cápsula.

3.2.1.2 Aglutinantes y Agentes Granuladores

Imparten a la formulación una cohesividad que asegura que la tableta se mantenga intacta después de comprimirla y mejora las cualidades de fluidez mediante la formación de gránulos de la dureza y tamaño que se desean. Los aditivos que se suelen usar como cohesivos son: almidón, gelatina y azúcares como sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza y lactosa.

Varios investigadores han reportado que los aglutinantes y/o agentes granuladores incorporados en tabletas y otras formas farmacéuticas sólidas pueden influenciar marcadamente las características de disolución de la forma farmacéutica. Los investigadores Solvong y Finholt han mostrado que las tabletas de fenobarbital que se granulan con solución de gelatina presentan una velocidad de disolución en el jugo gástrico humano mayor que aquellas que se preparan usando carboxy metil celulosa sódica o polietilenglicol 6000 como aglutinantes, como se muestra en la figura 3.8. Esta

observación fue atribuida al hecho de que la gelatina imparte características hidrofílicas a la superficie hidrofóbica de la partícula de fármaco, mientras que el PEG 6000 forma un complejo con solubilidad pobre y la carboxi metil celulosa sódica es convertida a su forma ácida en el pH gástrico, que es la menos soluble.

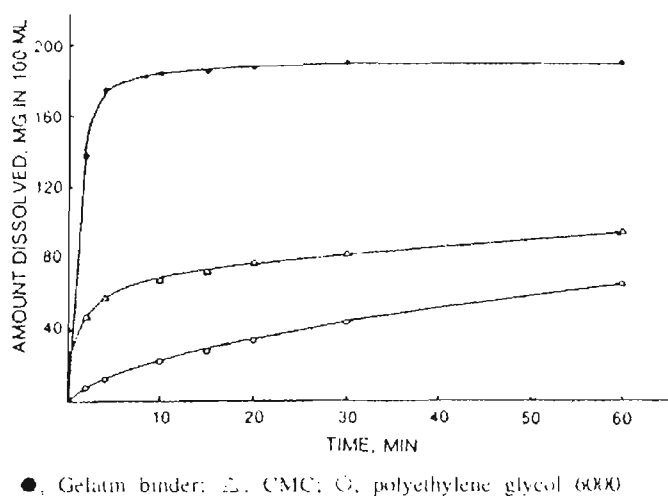


Figura 3.8 Influencia de aglutinantes sobre la velocidad de disolución de tabletas de fenobarbital.

Existen varios estudios donde se reporta el uso de gelatina como aglutinante y dicho uso es satisfactorio en todos los casos. Además existe otro número de estudios comparativos donde se emplea gelatina en varias concentraciones, encontrándose que la velocidad de disolución aumenta conforme la concentración de gelatina aumenta hasta un 2%, después de este punto el efecto se invierte resultando en una disminución de la velocidad de disolución. Otros aglutinante como acacia también ha dado resultados satisfactorios, mientras que polímeros como etil celulosa e hidroxil etil celulosa han resultado en formulaciones con características pobres de disolución.

Otro estudio interesante es el de los investigadores Later y Suren, que evaluaron el efecto de mucílago de almidón y Luviskol VA 64 (un polímero de vinilo) utilizándolos como aglutinantes en la manufactura de tabletas de amilobarbital. Luviskol dio tabletas con velocidades de disolución grandes, independientemente de la fuerza de compresión. Mientras que las tabletas preparadas con mucílago de almidón produjeron tabletas con velocidades de disolución lentas que además presentaron dependencia con la fuerza de compresión.

3.2.1.3 Lubrificantes

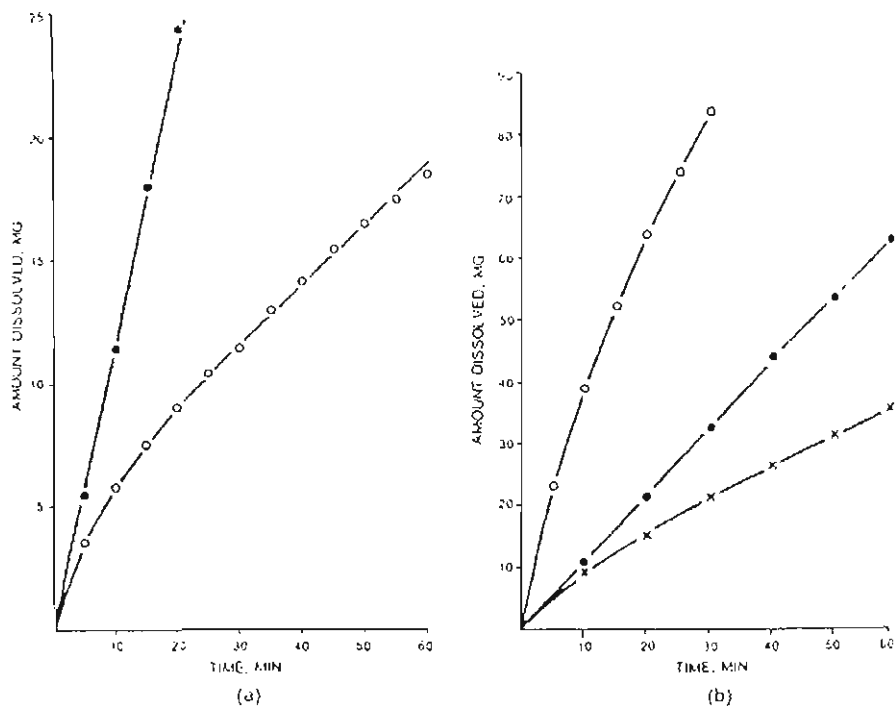
Los lubricantes impiden que el material de las tabletas se adhiera a la superficie de las matrices y punzones, reduce la fricción de las tabletas de la cavidad de la matriz y puede mejorar la fluidez de la granulación en la fabricación de tabletas.

En la mayoría de los casos los lubricantes son materiales hidrófobos. La mala elección o las cantidades excesivas de estos pueden hacer que las tabletas se impermeabilicen, de modo que se desintegran mal y el fármaco no se disuelve.

La mezcla prolongada del lubricante en una granulación puede influir mucho sobre la dureza, tiempo de desintegración y desempeño de disolución de las tabletas resultantes.

Los lubricantes más comúnmente utilizados, caen la mayor parte de ellos en la categoría de moléculas hidrofóbicas. Consecuentemente, el tipo, la naturaleza y la cantidad de lubricante utilizado pueden afectar la velocidad de disolución.

Varios estudios han documentado la observación anterior. Los efectos de varios lubricantes han sido estudiados, tal es el caso del uso de estearato de magnesio y lauril sulfato de sodio como lubricantes en tabletas de ácido salicílico. Los resultados obtenidos fueron que el estearato de magnesio tiende a retardar la disolución debido a su naturaleza hidrofóbica, mientras que el lauril sulfato de sodio mejora la velocidad de disolución debido a sus características hidrofílicas, a sus cualidades como agente tensoactivo que crea un microambiente donde el pH aumenta y rodea al ácido débil lo que incrementa las propiedades de mojado y resulta en una mejor penetración del disolvente dentro de las tabletas. La figura 3.9 ilustra el efecto de los lubricantes sobre la velocidad de disolución.



(a) ○, 3% MgS; ●, no MgS; (b) x, 3% MgS; ●, no MgS; ○, 3% sodium lauryl sulfate

Figura 3.9 Efecto del cambio en la concentración de lubricantes sobre la disolución de tabletas de ácido salicílico.

3.2.1.4 Desintegrantes

Son todas aquellas sustancias o mezcla de sustancias que se añaden a una tableta para facilitar su disgregación o desintegración después de haber sido administrada.

Varios estudios que han sido realizados con la intención de observar el efecto de los agentes desintegrantes sobre la velocidad de disolución han demostrado que estos tienen en verdad un efecto sobre dicho proceso, a este respecto lo que se puede decir es que el efecto dependerá del tipo y la cantidad del agente utilizado así como del momento de su incorporación. Por ejemplo, un estudio realizado en tabletas conteniendo Copagel como desintegrante, agregándolo antes y después de la granulación, resultó que cuando el Copagel se agregaba antes de la granulación la velocidad de disolución obtenida era lenta y cuando este se agregó después de la granulación la velocidad de disolución no fue lenta.

3.2.1.5 Tensión Interfacial entre el Fármaco y el Medio de Disolución

Las propiedades de la interfase entre el fármaco y el medio de disolución pueden convertirse en un factor decisivo considerando la velocidad de disolución. Las características pueden ser modificadas mediante la adición de agentes que actúen en la interfase facilitando el proceso.

Los investigadores Finholt y Solvong estudiaron el efecto del Polisorbato 80 sobre la velocidad de disolución del fármaco Fenacetina que es relativamente hidrofóbico, probando varias concentraciones de Polisorbato 80. Adicionalmente, trataron de encontrar la relación entre la tensión superficial del medio y el tiempo necesario para que 100 mg del fármaco (T100) se disuelvan. El medio empleado fue HCl 0.1N.

Se probaron incrementos en la concentración de Polisorbato 80 desde 0 a 0.01 % resultando un incremento significativo en la velocidad de disolución. Aunque concentraciones más altas que 0.01 % mostraron un efecto casi insignificante. La tensión superficial fue determinada a 20°C. Los tiempos necesarios para solubilizar 100 mg de Fenacetina en mezclas diferentes de HCl-Polisorbato también fueron determinadas. La relación entre la concentración de Polisorbato 80 y T100, y la concentración de Polisorbato y la tensión superficial del medio de disolución, resultaron en curvas prácticamente superpuestas, indicativas de una relación lineal entre la tensión superficial del medio de disolución y los valores para T100. Estas observaciones son ilustradas por la figura 3.10.

Las solubilidades de Fenacetina en HCl 0.1N conteniendo 0, 0.001, 0.01 y 0.1 de Polisorbato 80 se encontraron prácticamente iguales, indicando que prácticamente no hay influencia del agente tensoactivo sobre la solubilidad del fármaco, aunque si hay una influencia sobre la velocidad de disolución, y este efecto puede ser atribuido a la disminución de la tensión superficial del medio de disolución debido al efecto del agente tensoactivo.

En este mismo estudio se determinó el valor de tensión superficial del jugo gástrico humano, utilizando para ello 27 sujetos bajo condiciones de estimulación de la secreción por Histamina. Se concluyó que la tensión superficial del jugo gástrico humano es casi independiente del pH y de la velocidad de secreción, teniendo un valor de 35 y 50 dyn/cm.

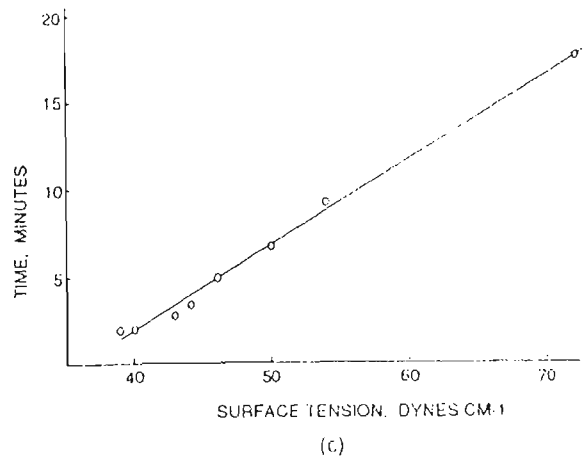
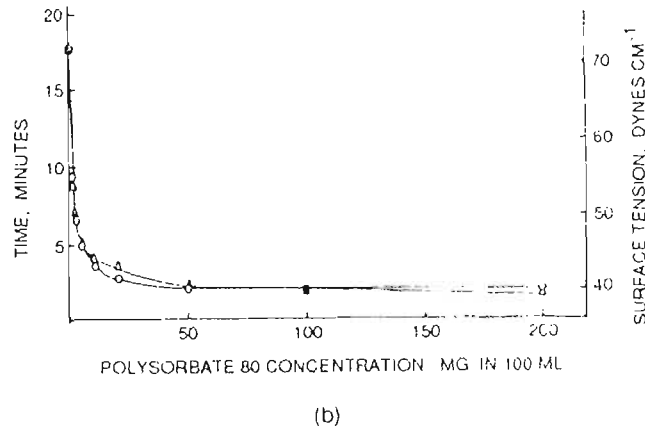
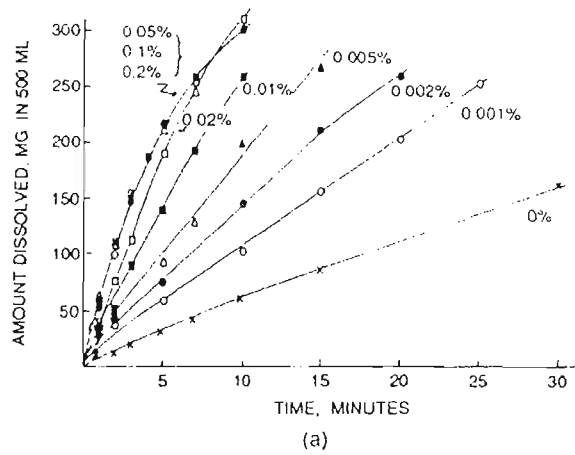


Figura 3.10 Efecto de la tensión interfacial entre el fármaco y el medio de disolución sobre la velocidad de disolución de Fenacetina. a) Cambio en la concentración de Polisorbato en el medio de disolución. b) Relación entre la concentración de Polisorbato en el medio de disolución y el tiempo requerido para disolver 100 mg de Fenacetina; y la relación entre la concentración de Polisorbato en el medio de disolución y la tensión superficial del mismo. O, tiempo; Δ , tensión superficial. c) Relación entre la tensión superficial, el medio de disolución, y el tiempo necesario para disolver 100 mg de Fenacetina.

3.2.1.6 Agentes Tensoactivos

Los fármacos que son prácticamente insolubles en medio acuoso (<0.01 %) son de un creciente interés terapéutico, particularmente porque limitan su uso debido a los problemas de biodisponibilidad que presentan cuando son administrados oralmente. Se ha sugerido que fármacos con solubilidad pobre pueden ser incorporados a la formulación adicionando agentes tensoactivos para mejorar su velocidad de disolución.

Existe un estudio en donde se utilizaron mezclas de almidón con lauril sulfato de sodio y Polisorbato 80, además se estudiaron las diferencias del método de incorporación de los ATA's al almidón sobre las características de desintegración y velocidad de disolución de la forma farmacéutica. Ambas características resultaron mejoradas con la adición de los ATA's, siendo aun mejor el desempeño utilizando Polisorbato 80 que el observado con SLS.

En otro estudio se observó el efecto de varios ATA's sobre la velocidad de disolución de tabletas de tres esteroides con diferentes grados de solubilidad acuosa. A una concentración por debajo de 0.2 %, no se mostró ningún efecto apreciable ni sobre la tensión superficial del medio ni sobre la solubilidad. De cualquier forma, si se observó un incremento en la velocidad de disolución de las tabletas.

Gibaldi y Colaboradores, estudiaron la influencia de lauril éter polioxietileno (lauril-éter-POE-23), un agente tensoactivo no iónico sobre la velocidad de disolución de tabletas de ácido benzóico. La velocidad de disolución del ácido benzóico se incrementó conforme se incrementó la concentración de lauril-éter- POE-23 como se muestra en la figura 3.11. Concluyeron que la velocidad de disolución de un sólido en una solución micelar no es proporcional a la solubilidad de un compuesto en el medio de disolución.

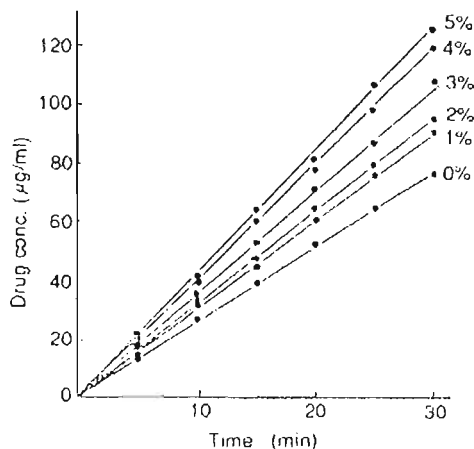


Figura 3.11 Influencia de la concentración (% m/v) de un agente tensoactivo (lauril-éter-POE-23) en la disolución de ácido benzóico en agua, empleando el método de discos gíricos a 100 r.p.m.

3.2.1.7 Colorantes

Mejoran el aspecto de la forma farmacéutica, mantienen un control del producto durante su preparación y también sirve para facilitar su identificación al usuario. No hay estudios con relación a este componente.

3.3 Factores Relacionados a la Forma Farmacéutica

Varios factores relacionados con la forma farmacéutica sólida que influyen el proceso de disolución han sido identificados. Se han documentado los efectos de varios procesos de formulación y manufactura como variables que afectan la velocidad de disolución así como la biodisponibilidad. Aunque la magnitud y la significancia de dichos factores deben ser determinadas individualmente para cada producto ya sean cápsulas o tabletas³.

3.3.1 Métodos de Manufactura

Existen tres métodos generales para preparar tabletas por compresión²⁴:

- 1) método de granulación vía húmeda (figura 3.12)
- 2) método de granulación vía seca (figura 3.13)
- 3) compresión directa (figura 3.14)

Las siguientes figuras ilustran los pasos que componen cada método.

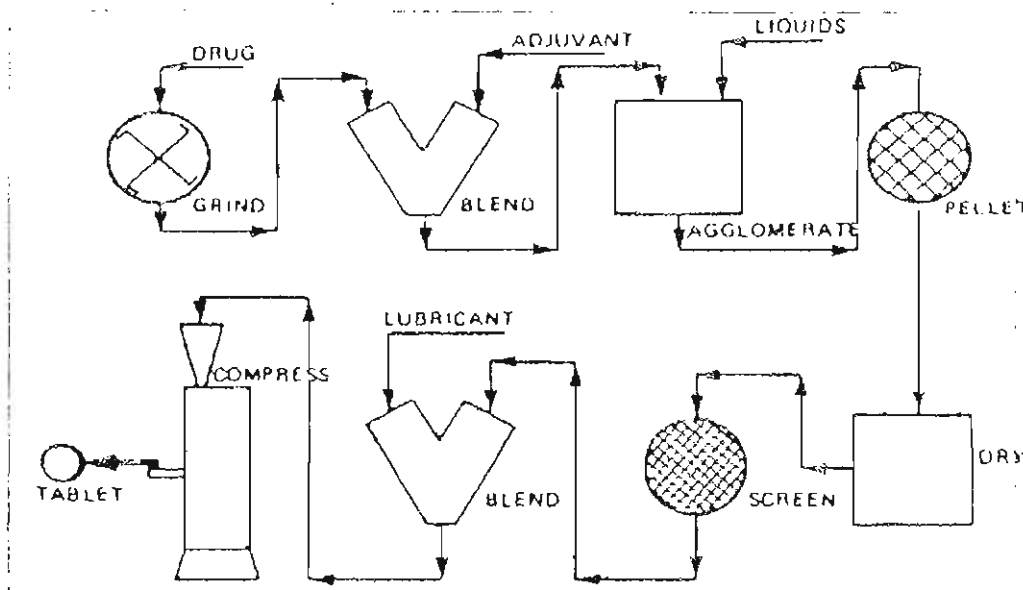


Figura 3.12 Compresión de tabletas por vía húmeda

Los métodos de producción en gran escala que se usan para la preparación de las formas farmacéuticas sólidas, requieren la presencia de otros materiales además de los componentes activos.

Se pueden incluir en la formulación aditivos para mejorar el aspecto físico y la estabilidad o bien para contribuir a la desintegración después de su administración. Estos componentes presuntamente inertes así como los métodos de producción empleados, influyen en algunos casos sobre la liberación del fármaco ⁴.

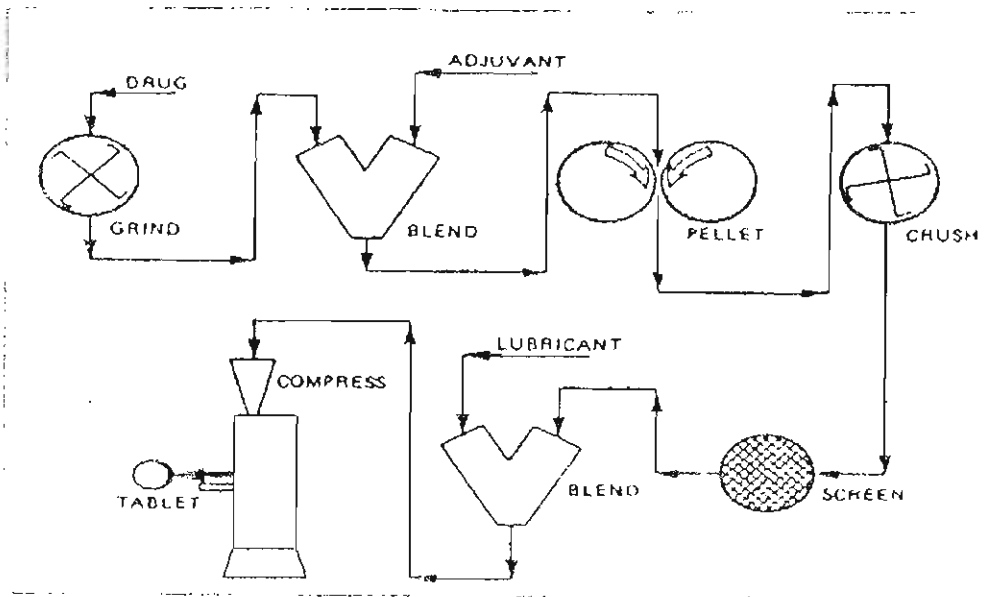


Figura 3.13 Compresión de tabletas por vía seca

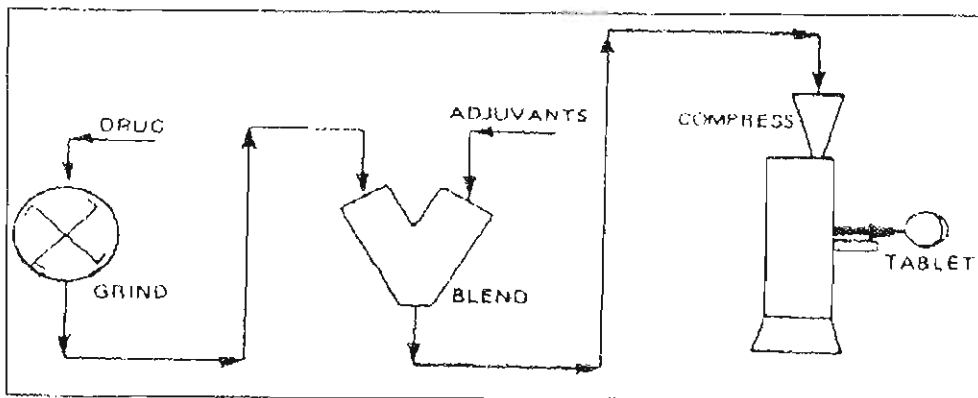


Figura 3.14 Compresión directa

Después de la compresión, las tabletas deben poseer una cantidad de atributos adicionales como aspecto, dureza, capacidad para desintegrarse, características de disolución y uniformidad apropiadas, las cuales también son influidas por el método de preparación y por los excipientes que hay en la formulación ²⁵.

Un número grande de estudios reportados en la literatura han mostrado que el proceso de granulación puede influenciar marcadamente la velocidad de disolución de las tabletas resultantes. La granulación vía húmeda, ha mostrado mejorar la velocidad de disolución de fármacos con solubilidad muy baja

mediante la impartición de propiedades hidrofílicas a la superficie de los gránulos. Adicionalmente el uso de diluentes tales como almidón, lactosa spray-dried, y celulosa microcristalina tiende a incrementar la hidrofílicidad de los ingredientes activos y por ende a mejorar la disolución. Consecuentemente, la granulación vía húmeda era considerada superior comparada con los métodos de granulación vía húmeda o el método de doble compresión. La figura 3.15 muestra el efecto de los diferentes métodos de granulación sobre la velocidad de disolución de las tabletas.

Finholt condujo una investigación extensiva observando los efectos de la granulación vía húmeda con gelatina y granulación vía seca de tabletas de fenobarbital en sus características de disolución. Ambas formulaciones contenían la misma cantidad de fármaco, diluyente y lubricante. Una rápida velocidad de disolución fue exhibida por ambos procedimientos, provista por la adecuada incorporación del almidón cuando la granulación vía seca fue utilizada. Un proceso de disolución mucho más lento fue observado, usando la misma vía pero granulando sólo el fármaco e incorporando el almidón posteriormente.

Debe mencionarse que con la ventaja de nuevas máquinas tableteadoras y materiales, se hace más evidente que la formulación cuidadosa y la secuencia de mezclado apropiada y tiempo de adición de los diferentes ingredientes son las variables directas que afectan las características de disolución de las tabletas, y no el método de granulación per se. De cualquier modo, hay evidencia significativa indicando que los procedimientos de manufactura empleados pueden influenciar la velocidad de disolución de las tabletas³.

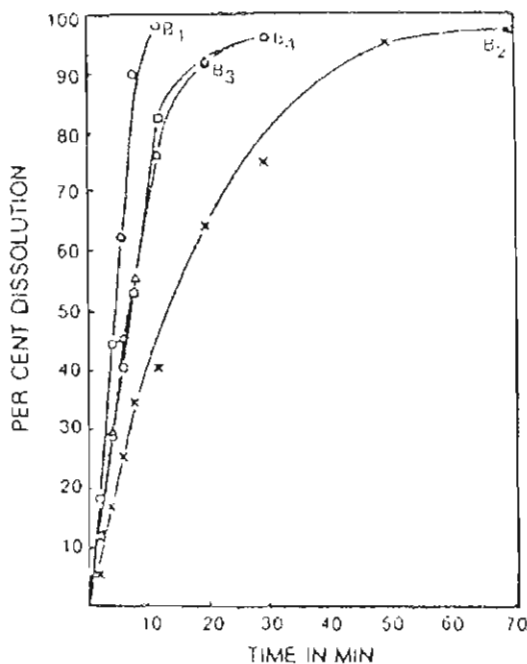


Figura 3.15 Influencia del proceso de manufactura (método de granulación) en la velocidad de disolución de las tabletas. B₁, compresión directa con lactosa spray-dried; B₂, granulación vía húmeda con etil celulosa y lactosa; B₃, mucilago de acacia y lactosa; B₄, pasta de almidón y lactosa.

3.3.2 Tamaño del Gránulo ⁴

El tamaño del granulo no juega un papel importante en el comportamiento de la disolución de la forma farmacéutica. Es la naturaleza del granulo lo que puede influenciar la velocidad de disolución de la forma farmacéutica. Se ha mostrado que el tamaño del gránulo probablemente tendrá una pequeña influencia en la velocidad de disolución si los gránulos son relativamente suaves y se desintegran fácilmente. De cualquier forma, si hay gránulos mas duros y se desintegran más lentamente, el tamaño del gránulo será de importancia y un incremento en el tamaño causará una disminución en la velocidad de disolución.

Yen preparó tabletas de triametereno partiendo de gránulos de distintos tamaños y posteriormente realizó pruebas de disolución para cada uno de ellos. Se encontró que la velocidad de disolución aumentaba conforme el tamaño del gránulo disminuía cuando estos contenían terra alba o glicina eran los diluentes. Pero cuando se utilizó almidón como diluyente no se observó ningún efecto del tamaño del gránulo sobre la velocidad de disolución. Este efecto entonces, se atribuyó a la naturaleza suave de los gránulos que contenían almidón. Levy preparó tabletas de ácido salicílico por el método de doble compresión. Encontró que la velocidad de disolución de las tabletas incrementó cuando el tamaño del gránulo disminuía. Aunque este aumento en la velocidad de disolución no era estrictamente proporcional al aumento correspondiente en el área superficial aparente de los gránulos.

3.3.3 Interacciones Principio Activo-Excipiente ³

Conocer las interacciones físicas de los excipientes y el principio activo utilizados en una forma farmacéutica es esencial para el desarrollo de una forma farmacéutica efectiva. Estas interacciones pueden ocurrir dentro de una operación unitaria como molienda, mezclado, secado y/o granulación resultando en un cambio en el patrón de disolución de la forma farmacéutica en cuestión. Este tema se ha explorado dada la importancia de los efectos de los aditivos sobre la disolución.

Existen varios estudios que demuestran la interacción principio activo - excipiente. Dos de estos estudios han hecho notar la importancia de las interacciones existentes en formas farmacéuticas que utilizan desintegrantes como almidón (almidón de papa o glicolato de almidón) y estearato de magnesio, siendo este un lubricante muy comúnmente utilizado. Se observó que el tiempo de desintegración se vio afectado, sufriendo un aumento en el tiempo de desintegración y por lo tanto un retraso en la velocidad de disolución. Este aumento fue atribuido a la formación de una película de lubricante durante la etapa de mezclado.

En general, de los estudios existentes puede decirse que la observación es que un tiempo prolongado de mezclado del principio activo con excipientes conteniendo estearato de magnesio puede resultar en un incremento en el tiempo de desintegración y por ende una disminución en la velocidad de disolución.

3.3.4 Fuerza de Compresión

Existe poca investigación con relación a la influencia de las variables de proceso sobre la velocidad de disolución de las formas farmacéuticas, y la poca que existe trata principalmente del efecto de la

fuerza de compresión que es el reflejo de la consolidación o compactación. En 1953, Higuchi y Colaboradores, realizaron estudios de la física de la compactación de tabletas, y con esto demostraron la influencia de la fuerza de compactación sobre propiedades como la densidad aparente, porosidad, dureza, tiempo de desintegración y tamaño de partícula promedio en las tabletas. Los efectos que son comúnmente observados son la unión de partículas entre sí y rompimiento de las partículas en una o en muchas piezas conforme la fuerza de compactación aumenta. En el primer caso la velocidad de disolución parece disminuir cuando la presión aumenta. En el último caso la velocidad de disolución tiende a aumentar cuando la presión aumenta. En muchos casos estos dos factores actúan competitivamente, lo que en últimas puede resultar en la disminución de la penetrabilidad del disolvente y así una disminución en la velocidad de disolución. Dependiendo en cual de los factores domine se pueden establecer diferentes correlaciones entre la fuerza de compresión y la velocidad de disolución, como se ilustra en la figura 3.16. Adicionalmente, la alta compresión puede inhibir las propiedades de mojado de la tableta debido a la formación de una capa muy firme que parecería estar sellada por el lubricante que se generaría bajo las condiciones de alta presión y temperatura que acompañan a una fuerza de compresión alta ⁴.



Figura 3.16 *Varios tipos de correlaciones observadas entre la fuerza de compresión aplicada durante la fabricación de las tabletas y la velocidad de disolución.*

Ganderton et al. Examinaron la velocidad de disolución de tabletas de Penindiona fabricadas por el método de granulación vía húmeda. A bajas presiones las tabletas tenían buena penetración por el medio de disolución pero no se desintegraban lo suficiente lo que resultaba en una velocidad de disolución lenta. A presiones relativamente altas, la penetración por el disolvente aún era fácil pero la liberación de burbujas de aire causó mucho más retardo en la velocidad de disolución. Con un aumento aún mayor que el anterior en la presión se produjeron tabletas mucho más duras y densas que eran penetradas mucho más difícilmente lo que al final resultó en una velocidad de disolución bastante disminuida. Estos efectos se muestran en la figura 3.17.

Debe decirse que es muy difícil predecir el efecto que la fuerza de compresión producirá ya que la fuerza de compresión es independiente de las propiedades del fármaco, diluyente y aglutinante usados ³.

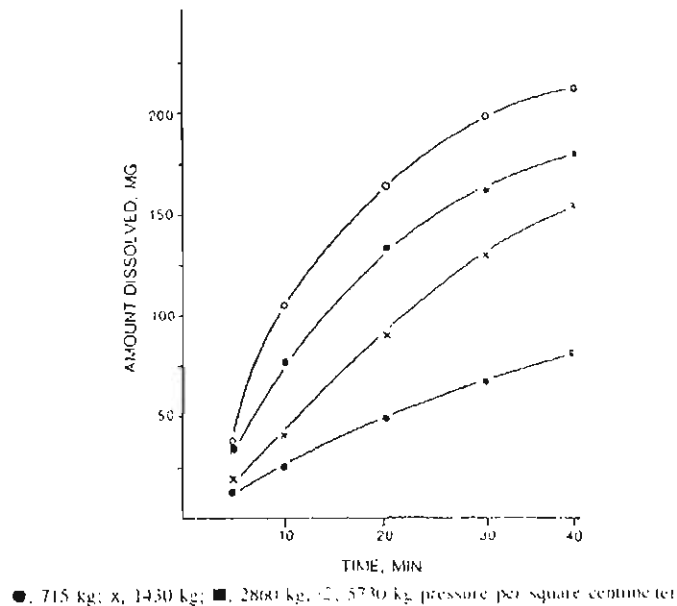


Figura 3.17 Influencia de la pre-compresión en la velocidad de disolución de tabletas de ácido salicílico.

3.3.5 Desagregación

La desagregación es en muchos casos un prerequisite para la disolución, en estas condiciones este es un factor que puede controlar la velocidad de disolución. Puede existir una correlación muy estrecha entre la desagregación y las concentraciones plasmáticas del principio activo, como mostró un estudio de cuatro lotes de cápsulas comerciales de cloranfenicol. La formulación que exhibió velocidades más altas de absorción y desagregación fue la que se disolvió más rápido in vitro⁴.

3.3.6 Almacenamiento de la Forma Farmacéutica³

El almacenamiento bajo condiciones menos que óptimas si no es que adversas es un fenómeno común en muchas partes del mundo. Además con frecuencia se seleccionan los materiales de empaque menos adecuados. Esto puede ser un factor que con el tiempo afecte la calidad y desempeño de la forma farmacéutica. Puede esperarse que con el tiempo las formas farmacéuticas sólidas presenten una velocidad de disolución disminuida. Aunque se ha encontrado también que sucede lo contrario, siendo muy raro que ocurra de cualquier manera. En muchos otros casos no hay ningún efecto con el paso del tiempo. En la figura 3.18 se muestra la relación entre la edad de las tabletas y el tiempo necesario para solubilizar 100 mg de Fenacetina, en tabletas preparadas con gelatina (I), PEG 6000 (II) y carboximetil celulosa (III).

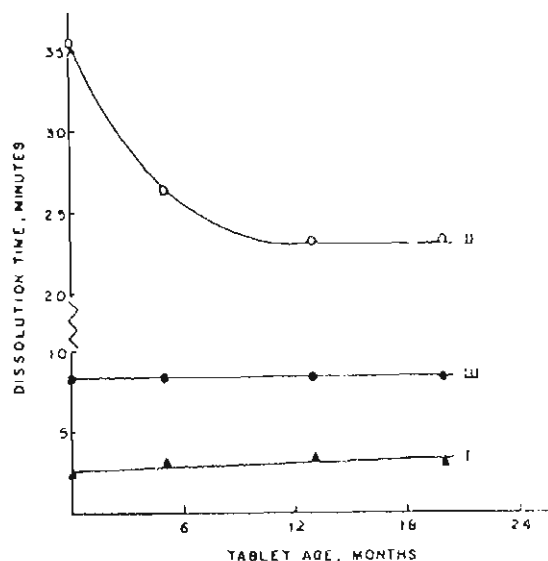


Figura 3.18 Tiempo necesario para disolver 100 mg de Fenacetina como función de la edad de las tabletas.

3.4 Factores Relacionados con la Técnica de Disolución. Aparato y Parámetros de Disolución

Numerosas y avanzadas técnicas son empleadas hoy en día para estudiar la solubilidad de los compuestos así como la disolución de los distintos productos farmacéuticos. La mayoría de estas técnicas involucran el uso de aparatos mecánicos. Estos aparatos están sujetos a un número de factores que pueden pasar inadvertidos pero que al final pueden influenciar en los resultados obtenidos de ahí que sea importante tenerlos presentes y considerarlos.

3.4.1 Características Generales de los Equipos de Disolución ¹²

Todos los equipos tienen en común, un baño María para proporcionar la temperatura fija durante el período de prueba. Las farmacopeas establecen pruebas por sextuplicado, por lo cual los equipos constan de seis plazas para colocar en cada una de ellas una forma de dosificación. También se encuentran en el mercado, disolutores de ocho o doce plazas. También constan de módulos que controlan la velocidad de agitación y la temperatura, siempre que es posible se trata de que estos módulos sean independientes del cuerpo principal del disolutor, para evitar problemas de vibración.

Sistema de Disolución

Contiene los siguientes componentes:

- 1.1) Estación de disolución
- 1.2) Sistema de muestreo
 - 1.2.1) manual
 - 1.2.2) automatizado
 - i. sistema presión/vacío
 - ii. bomba peristáltica
 - iii. sistema eléctrico
- 1.3) Sistema de filtración
- 1.4) Sistema de cuantificación
 - i. UV-VIS
 - ii. HPLC

1.1) ESTACION DE DISOLUCION

Consta de las siguientes partes:

- 1) Estructura o cuerpo del disolutor. Se encuentra diseñado con un sistema tubular y una base sólida y rígida, normalmente recubierta con algún material para evitar la corrosión (por ejemplo: polifluorocarbono), resistente a la vibración interna y externa, de tal forma que mantiene la presión de la alineación de la verticalidad de sus ejes y vasos
- 2) Módulo de control de la temperatura. Su función es mantener la temperatura del medio de disolución contenido en los vasos en forma constante y homogénea durante el tiempo de uso del equipo, con una desviación no mayor a $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ con respecto a la temperatura seleccionada.
- 3) Módulo de control de velocidad. Su función es mantener la velocidad en el motor en forma constante para mover los ejes del módulo de transmisión. Las velocidades a controlar no deberán tener diferencias mayores al 4 % de las r.p.m. programadas.
- 4) Módulo de transmisión de ejes. Es el módulo encargado de mover mecánicamente los ejes por medio de un sistema de engranes y bandas dentadas en conjunto con el motor.

En la figura 3.19 se muestra un moderno equipo de disolución, en la imagen podemos observar cada una de las partes anteriormente descritas.

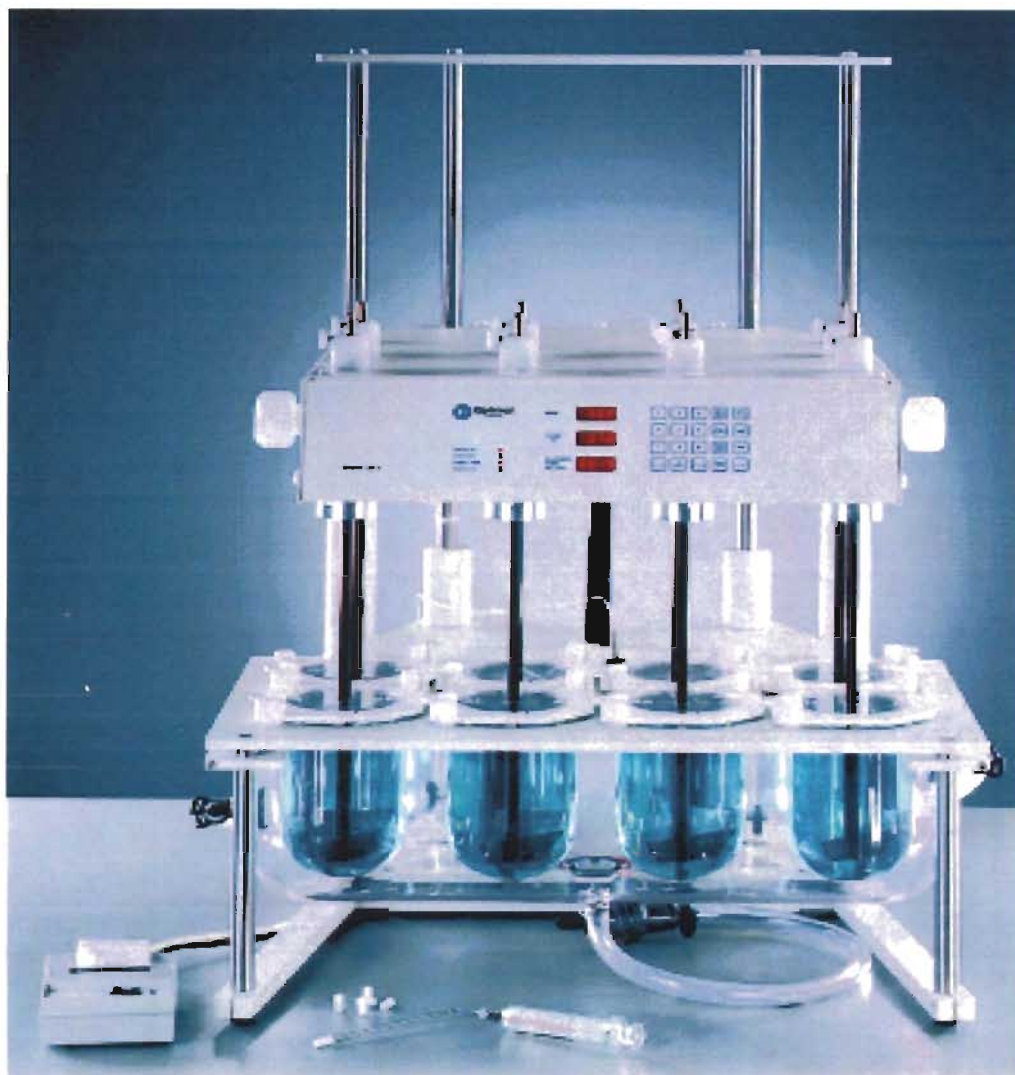


Figura 3.19 Aparato de disolución. Pharma-alliance, Disolutor modelo DT1.

1.2) SISTEMA DE MUESTREO

1.2.1) Manuales. En estos sistemas los químicos analistas toman la muestra de cada vaso de acuerdo con las condiciones señaladas por la FEUM. La principal desventaja es que al realizarse el perfil de disolución se requiere el empleo de mucho tiempo por parte del analista y por lo mismo disminuye el número de análisis diarios y se incrementa la posibilidad de errores en la toma de muestra y en la manipulación de la misma.

1.2.2) Automatizados. Estos sistemas se basan en la toma automática de la muestra de disolución mediante tomadores colocados dentro de los vasos y a través de los cuales es transportada la muestra por medio de una fuerza de succión que se origina de diferentes modos, siendo los principales:

- i. Sistema de presión/vacío. Trabajan con el auxilio de una bomba de vacío. En este sistema no hay pérdida de volumen en el medio.
- ii. Bomba peristáltica. En este sistema de muestreo hay una pérdida de volumen del medio y se requiere de una calibración mensual del volumen de flujo.
- iii. Sistema electrónico. Se basa en la succión de la muestra generalmente por medio de jeringas calibradas con una precisión y exactitud volumétrica.

1.3) SISTEMA DE FILTRACION

La filtración es un requerimiento en la prueba de disolución. La filtración es una operación que puede interferir en la determinación de la disolución, causada por el efecto del material filtrante sobre el principio activo. No existe un filtro estándar para todas las aplicaciones. Cada método debe ser evaluado individualmente para establecer la estrategia de filtración más apropiada.

El filtro con un tamaño de poro nominal no mayor a 1 mm, debe ser inerte, sin causar la absorción significativa del ingrediente activo de la solución, no debe contener materiales extraíbles por el medio de disolución y no debe interferir con los procedimientos analíticos prescritos.

1.4) SISTEMA DE CUANTIFICACION

Los sistemas de cuantificación más utilizados son los UV-VIS que a través de una medición de absorbancia permiten generar datos cuantitativos del porcentaje disuelto del fármaco en el medio de disolución. Una de las ventajas de este tipo de detección es que permite obtener resultados rápidamente, sobre todo si se encuentra acoplado al disolutor.

El otro sistema de cuantificación que le sigue en frecuencia de utilización es el que utiliza cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) con cualquier tipo de detector (principalmente el UV-VIS). Es muy sensible y permite conocer más información del producto que al utilizar un sistema UV-VIS solamente. Además por ser una técnica de separación permite cuantificar mezclas de fármacos en concentraciones pequeñas. La principal desventaja de realizar disoluciones por HPLC la encontramos en casos en los que se evalúan perfiles de disolución ya que al tener más número de muestras por prueba se incrementa el tiempo de análisis total¹⁸.

3.4.1.1 Aparatos Utilizados en las Pruebas de Disolución

A continuación se mencionan los aparatos de disolución existentes.

1. Canastillas
2. Paletas
3. Cilindros recíprocos
4. Celda de flujo continuo
5. Paleta sobre disco
6. Cilindro giratorio
7. Discos recíprocos

3.4.1.2 Breve Descripción de los Aparatos 1 y 2 ¹⁷

Aparato 1. Los equipos comerciales de disolución por lo general constan de un baño de agua y de seis unidades de prueba, donde cada una está constituida por:

- Un vaso cilíndrico con tapa.
- Un eje transmisor.
- Un regulador de velocidad de rotación.
- Una canastilla.

El vaso cilíndrico debe ser de vidrio o de otro material inerte y transparente, de fondo esférico, de 160 mm a 175 mm de alto y de 98 mm a 106 mm de diámetro interno con capacidad para 1000 mL; la tapa debe estar ajustada para retardar la evaporación y permitir la inserción de un termómetro, así como la toma de muestra. El vaso firmemente ajustado, debe estar parcialmente sumergido en el baño de agua, el cual debe tener un ligero movimiento constante y mantener la temperatura del medio de disolución a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Es conveniente que el aparato permita la observación de la muestra. El eje transmisor mide de 6.3 mm a 6.5 mm o de 9.4 mm a 10.1 mm de diámetro, debe ser de acero inoxidable tipo 316 y girar suavemente sin bamboleo. Debe estar colocado en el centro del vaso, de tal manera que no quede a más de 2.0 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso. El regulador de velocidad de rotación, debe mantener la velocidad constante de acuerdo a lo indicado para cada producto (generalmente entre 25 r.p.m. y 150 r.p.m.) y con una variación de ± 4.0 por ciento. La canastilla consta de dos partes: la parte superior está unida al eje transmisor del movimiento y es de acero inoxidable tipo 316 con un orificio de 2.0 mm de diámetro; se ajusta a la parte inferior por medio de tres grapas para permitir que se coloque la muestra en el interior de la canastilla y la sostenga firmemente, permitiendo que gire en forma concéntrica al eje del vaso durante la rotación; generalmente es de acero inoxidable tipo 316, soldado, formando un cilindro de $36.8 \text{ mm} \pm 3.0 \text{ mm}$ de alto por $22.2 \text{ mm} \pm 1.0 \text{ mm}$ de diámetro externo, con un borde angosto de hoja de metal alrededor de la tapa, de $5.1 \text{ mm} \pm 0.5 \text{ mm}$ de ancho, de malla número 40. La distancia entre el fondo del vaso y la canastilla, debe mantenerse constante a $25 \text{ mm} + 2.0 \text{ mm}$ durante la prueba (Figura 3.20). En algunos casos es conveniente usar una canastilla con un recubrimiento de oro de $2.5 \mu\text{m}$ de espesor.

Aparato 2. Los equipos comerciales de disolución por lo general constan de un baño de agua y de seis unidades de prueba, donde cada una está constituida por:

- Un vaso cilíndrico con tapa.
- Un eje transmisor.
- Un regulador de velocidad.
- Una hélice.

El vaso, el baño de agua, el regulador de velocidad y el eje transmisor siguen las mismas especificaciones que para el Aparato 1, excepto que diámetro del eje transmisor debe ser de 9.4 mm a 10.1 mm. La hélice agitadora es una paleta de $4 \text{ mm} \pm 1.0 \text{ mm}$ de espesor y de $19 \text{ mm} \pm 0.5 \text{ mm}$ de alto en forma de sección de un círculo de radio de $41.5 \text{ mm} \pm 1.0 \text{ mm}$ y cuerdas paralelas subtendidas de $42 \text{ mm} \pm 1.0 \text{ mm}$ y de $74.5 \text{ mm} \pm 0.5 \text{ mm}$, quedando la sección más pequeña hacia abajo. La distancia de la base de la paleta al centro del círculo imaginario es de $35.8 \text{ mm} + 1.0 \text{ mm}$. La línea central de la cuchilla pasa a través del eje transmisor de tal manera que la sección de 42 mm de la

misma quede perpendicular al eje transmisor al final del mango (Figura 3.21), formando una unidad que puede estar recubierta con un polímero de fluorocarbono o de cualquier otro material inerte. Durante la prueba se debe mantener una distancia de $25 \text{ mm} \pm 0.2 \text{ mm}$ entre la cuchilla y el fondo del vaso.

Para mantener la muestra en el fondo del vaso y evitar que flote, se puede utilizar una espiral de material no reactivo.

Estas descripciones son de los aparatos comúnmente utilizados en la prueba de disolución, donde generalmente solo se prueban seis unidades de dosificación, pero también existen aparatos con ocho vasos que permiten incluir un estándar y un blanco para tener más control del estudio, siendo la anterior descripción de estructura, constitución y funcionamiento, válida para estos otros aparatos.

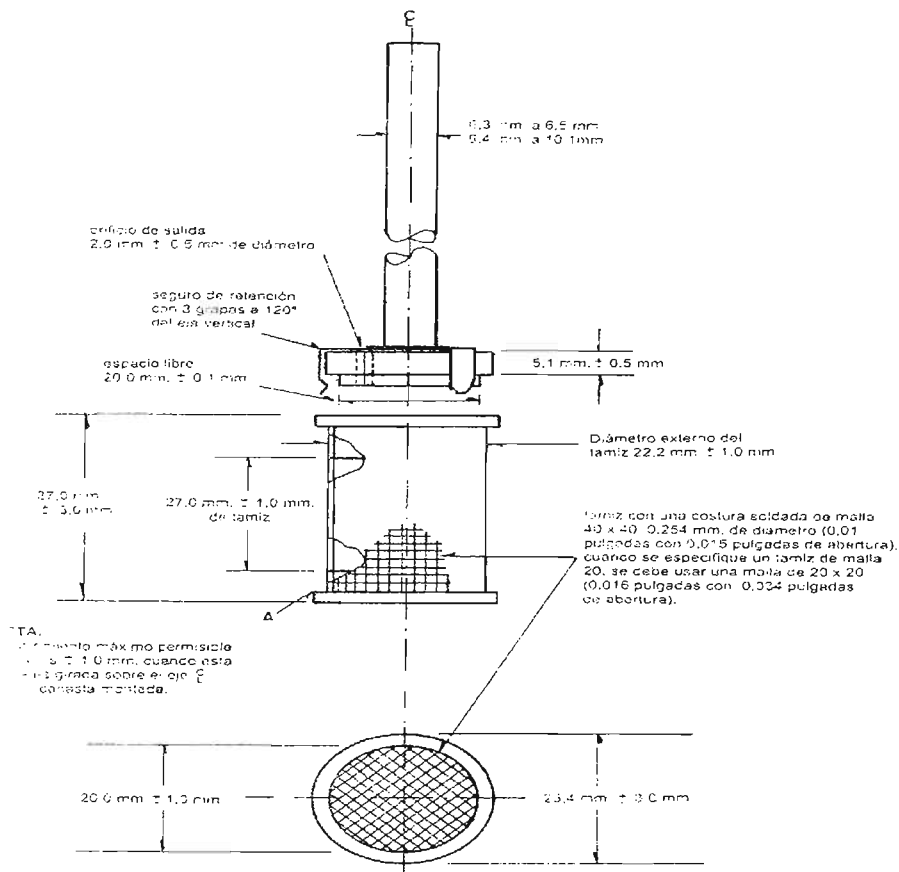


Figura 3.20 Canasta del Aparato 1.

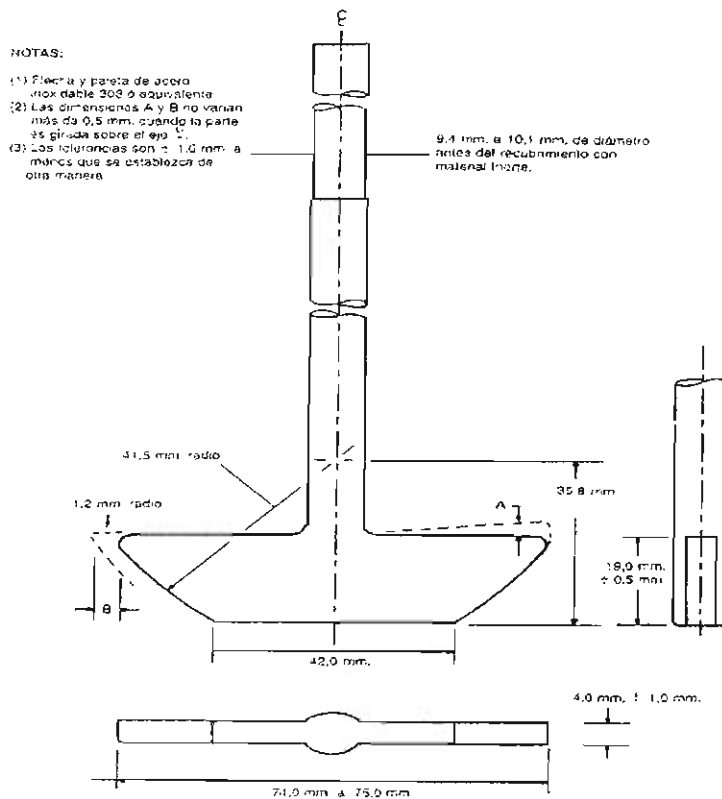


Figura 3.21 Paleta del Aparato 2.

3.4.2 Desarrollo del Método de Disolución ^{1,37}

Para contar con un método que nos permita evaluar los estudios de disolución que se deseen practicar a una forma farmacéutica dada podemos optar por buscar en fuentes bibliográficas ya que puede haber un método establecido, estas fuentes serían:

- ◆ FEUM
- ◆ USP
- ◆ BP
- ◆ Guías de FDA

Si no es el caso donde ya haya un método de disolución confiable reportado entonces, un método nuevo debe ser diseñado, para ello existe información y recomendaciones útiles de donde podemos partir.

Generalmente los estudios de disolución se conducen a 37°C, los aparatos y los procedimientos deben apegarse a aquellos establecidos por las Farmacopeas.

El medio de disolución debe estar desgasificado, preferentemente debe ser agua pero si las características del principio activo lo exigen, entonces se pueden utilizar soluciones de pH ácido (HCl) o soluciones amortiguadoras de un intervalo de pH de 4-8. El volumen usado normalmente es de 500-1000 mL pero en ciertas ocasiones puede ser tan grande como 2000mL para fármacos que tienen limitaciones de solubilidad. La cantidad de medio utilizada no debe ser menor a tres veces lo requerido para formar una solución saturada.

La selección del aparato depende de las características de la forma farmacéutica, pero debe tenerse en cuenta que el aparato debe proporcionarnos la manera de trabajar apropiadamente, es decir, podemos colocar la forma de dosificación correctamente en un punto, el aparato debe funcionar adecuadamente y debe proporcionar un patrón de flujo hidrodinámico adecuado, además de la calibración apropiada usando tabletas desintegrantes (Prednisona) y no desintegrantes (Acido acetilsalicílico). Más adelante en este capítulo se mencionan todas las variables que hay que cuidar para tener un correcto funcionamiento y control del aparato de disolución. En este punto, la USPXXIV-NF, nos dice que típicamente el aparato I es preferido para cápsulas o para formas farmacéuticas que tienden a flotar o a desintegrarse lentamente, mientras que el aparato II se usa preferentemente para tabletas.

Como los aparatos tienden a perder su poder de discriminación cuando son operados a altas velocidades, las velocidades de agitación que comúnmente se recomiendan (compendiales) son 50 y 100 r.p.m., aunque se pueden evaluar diferentes velocidades para encontrar la más apropiada para la forma farmacéutica de interés. Se recomienda usar 100 r.p.m. para el aparato I y 50 r.p.m. para el aparato II.

El tiempo de la prueba usualmente es de 30 a 60 minutos, debiendo tener como mínimo 5 tiempos de muestreo, pues este es un número que nos permite caracterizar la curva de disolución, se deben tener dos puntos en la meseta y los demás en la fase ascendente y de inflexión.

En resumen, los siguientes puntos deben tenerse en cuenta al diseñar un método de disolución.

- ◆ Características físicoquímicas del principio activo
- ◆ Solubilidad en agua y otros disolventes
- ◆ Efecto del pH en la solubilidad o en la constante de ionización
- ◆ Efecto de la temperatura en la disolución
- ◆ Estabilidad de la solución
- ◆ Tamaño de partícula del activo
- ◆ Efecto ion común-fuerza iónica

En cuanto a la forma farmacéutica se debe considerar

- ◆ Tableta o cápsula
- ◆ Cantidad de fármaco a liberar
- ◆ Mecanismo de disolución: inmediata, retardada o controlada

Otros factores clave:

- ◆ Composición del medio y volumen (500-1000mL)
- ◆ Manejo de la muestra
- ◆ Velocidad de agitación
- ◆ Selección del aparato de disolución. Existen algunos estudios de donde se puede sugerir que aparato es el más adecuado para el análisis de las principales formas farmacéuticas, tal como se muestra en la tabla 3.2. a reserva una vez más de que una cierta formulación obtenga mejores correlaciones usando algún otro aparato.
- ◆ Medio de disolución: HCl 0.001- 0.1N (pH ácido) o solución amortiguadora (pH 4 a 8)
La NOM-177-SSA1-1998 establece seleccionar al menos 5 tiempos de muestreo (excepto el tiempo cero) que permitan caracterizar la curva, únicamente se tendrán dos puntos en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos en la fase ascendente y de inflexión. Cuando el 85.0% del principio activo se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 minutos, no es necesario caracterizar la curva ascendente, pero los tiempos de muestreo deben estar suficientemente espaciados a lo largo del perfil de disolución.
- ◆ Utilizar una curva de calibración de la sustancia de referencia para calcular por interpolación la concentración de fármaco disuelto.

FORMA FARMACEUTICA	METODO	NO. APARATO
TABLETAS DE LIBERACION INMEDIATA	PALETAS	2
TABLETAS CON CAPA ENTERICA	CILINDRO RECIPROCANTE	3
TABLETAS DE LIBERACION MODIFICADA	FLUJO CONTINUO	4
	BIO-DIS	3
CAPSULAS	CANASTILLA	1
SUPOSITORIOS	FLUJO CONTINUO	4
	SISTEMA DE DIALISIS	
	CANASTILLA GIRATORIA MODIFICADA (MALLA MAS GRANDE)	6
PARCHES TRANSDERMICOS	PALETA SOBRE DISCO	5
	CILINDRO GIRATORIO	6
	DISCO RECIPROCANTE	7
MICROESFERAS	FLUJO CONTINUO	3
SUSPENSIONES	PALETAS	2
	SISTEMA DE DIALISIS	
POLVOS	CILINDRO GIRATORIO	6
UNGÜENTOS	SISTEMA DE DIALISIS	

Tabla 3.2 Relación Forma Farmacéutica – Método de Disolución.

3.4.3 Factores Relacionados al Aparato de Disolución

Como se mencionó anteriormente la prueba de disolución se puede ver afectada por el uso de los aparatos mecánicos que se utilizan con este fin. Los factores relacionados a este respecto a los que se hace mención en la literatura ^{1,3} son los siguientes:

- ❖ Excentricidad del agitador. Los compendios en uso especifican que los vástagos de agitación deben rotar suavemente sin causar un bamboleo significativo. Los efectos causados por la excentricidad que uno puede esperar son la inducción y propagación en las condiciones hidrodinámicas y en los patrones de flujo, que en su momento pueden influenciar el comportamiento de la disolución del producto en cuestión.
- ❖ Vibración. La velocidad compendial especificada es de 100 r.p.m. Aunque hay otras velocidades que se recomiendan para ciertos principios activos. Existen controles de velocidad pero se ha visto que no son confiables en su totalidad. La vibración puede efectuar un cambio en los patrones de flujo del medio de disolución. Adicionalmente, puede introducir energía extra al sistema en cuestión. Los dos efectos pueden resultar en cambios significativos en la velocidad de disolución.
- ❖ Intensidad del agitador. Se puede afirmar con un alto grado de certeza que el grado de agitación es una de las variables más importantes a considerar en la prueba de disolución. La velocidad de rotación en los agitadores de los aparatos I y II producen un patrón de flujo que resulta en una interfase sólido – líquido muy cambiante entre el medio de disolución y la forma farmacéutica.
- ❖ Alineación del agitador. No cabe duda que una mala alineación de los ejes de los vástagos con respecto al eje del vaso de disolución causa alteraciones en los patrones de flujo causando hasta una variación de +/- 25 % en la velocidad de disolución.
- ❖ Disturbios del patrón de flujo. Con el fin de que los datos de disolución sean reproducibles y confiables, el patrón de flujo debe ser consistente entre las distintas pruebas. La geometría y alineación del instrumento de agitación, la vibración externa, la velocidad rotacional son los factores que principalmente influyen los patrones de flujo. Además, algunos estudios han mostrado que las dimensiones del vaso de disolución, la geometría de la paleta o la canastilla o la posición de muestreo, pueden introducir ciertos patrones de flujo.
- ❖ Sistemas de muestreo, posición y filtros. Los sistemas de muestreo que generalmente constan de una sonda con un filtro en la punta y que además son algo grandes pueden causar cambios en la hidrodinámica del sistema y afectar así la velocidad de disolución. Se han realizado estudios donde se observó que hay cambios significativos entre el muestreo automatizado y el manual. Se encontró que el muestreo fue mejor utilizando una sonda microcapilar con un filtro pequeño. Por otra parte el material del que está hecho el filtro debe ser adecuado dependiendo las características del fármaco que nos interese estudiar, el filtro debe saturarse del fármaco para evitar pérdidas durante el muestreo. Además el lugar de muestreo recomendado es a no menos 1 cm de la pared del vaso y no más de 2.5 cm y a la mitad de la parte inferior de la canastilla o paleta y la superficie del medio de disolución.
- ❖ Posición de la forma farmacéutica. Es importante que la forma farmacéutica quede acomodada de la misma manera, es decir, al fondo y en medio de la canastilla (si es el caso) yaciendo en una de sus caras, en el caso de tabletas. Si no se ponen en una forma adecuada esto puede inducir alguna alteración o cambio en el patrón de flujo y por ende afectar la velocidad de disolución.
- ❖ Tipo de aparato. Uno de los factores más prominentes que puede influenciar en el desempeño de la prueba de disolución es el tipo de aparato utilizado ya que cada uno de ellos tiene una mecánica diferente y condiciones de trabajo diferentes. Consecuentemente parámetros como tipo y

velocidad de agitación y tipo de medio de disolución pueden diferir de aparato en aparato. Existe un estudio donde se compararon tres tipos de aparato utilizando una sola formulación, se observó que uno de ellos presentaba más variación que los otros dos pero los resultados de la disolución mostraron una buena correlación, a partir de este estudio lo único que se puede concluir es que el aparato más adecuado no se puede seleccionar a priori.

3.4.4 Factores Relacionados con los Parámetros de Disolución

En fuentes bibliográficas como Banakar y Abdou^{3,1} se considera que los parámetros de la prueba de disolución con los cuales se trabaja en ella también pueden afectar la velocidad de disolución. Así podemos generar la siguiente lista con una breve descripción de efectos:

- ❖ Temperatura. La solubilidad es un fenómeno dependiente de la temperatura, por ello este parámetro debe ser debidamente controlado. Algunos estudios realizados comprueban que la temperatura afecta la velocidad de disolución aumentándola en la mayoría de los casos (Figura 3.22). Por otro lado es importante que el nivel del baño este al mismo nivel que el medio de disolución contenido en los vasos, y los vasos deben taparse para evitar la evaporación del medio.
- ❖ Medio de disolución. La constitución, naturaleza y algunas otras características del medio de disolución tienen una influencia significativa dentro del desempeño de la prueba de disolución. Por ello dependiendo de las características del principio activo en cuestión deberá elegirse el medio de disolución adecuado, además la funcionalidad y la economía también deben ser considerados.
- Gases disueltos. Todos los líquidos están en equilibrio con el gas del medio ambiente que los rodea. A ciertas condiciones de presión y temperatura una porción del gas puede disolverse en el medio de disolución. Este hecho puede resultar en que con la agitación este gas se libere como burbujas de aire que alteran el patrón de flujo o interfieren en la interfase sólido – líquido. En algunos medios, como el agua destilada, el contenido de gas disuelto puede también variar el pH.
- Composición y pH. La velocidad de disolución puede verse influida por la composición del medio y el pH del mismo. En un estudio donde se probó la influencia de sales como cloruro de sodio, dextrosa y sulfato de sodio se encontró que el medio que contenía sulfato de sodio, éste disminuyó la velocidad de disolución. Así mismo, se han realizado estudios para observar la influencia del medio y se ha encontrado que a pH's bajos (como es el caso de la condición in vivo) la desintegración se aumenta y por ende la velocidad de disolución (Figura 3.23). De cualquier manera lograr las condiciones in vivo en un laboratorio no es algo fácil.
- Viscosidad. La velocidad de disolución en medios de disolución de viscosidad alta tiende a disminuir. En estudios reportados la observación fue que la velocidad de disolución disminuye rápidamente para los valores más bajos de viscosidad aparente y después se estabiliza como se muestra en la figura 3.24.
- Almacenamiento. En ocasiones se preparan cantidades grandes de medio de disolución para utilizarse posteriormente, se debe tener mucho cuidado de guardarlo en recipientes libres de iones pues estos pueden causar variaciones. Además es muy importante evitar cualquier evaporación que puede ser acompañada por cambios en el pH además de causar posibles errores de cálculos que producirán resultados erróneos.

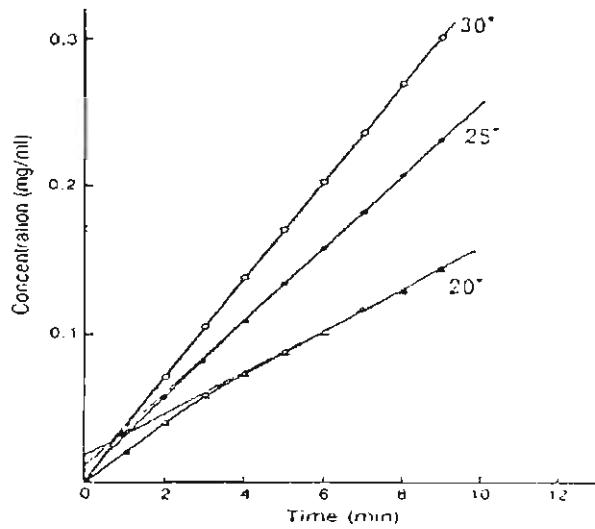


Figura 3.22 Influencia de la temperatura en la velocidad de disolución de tabletas.

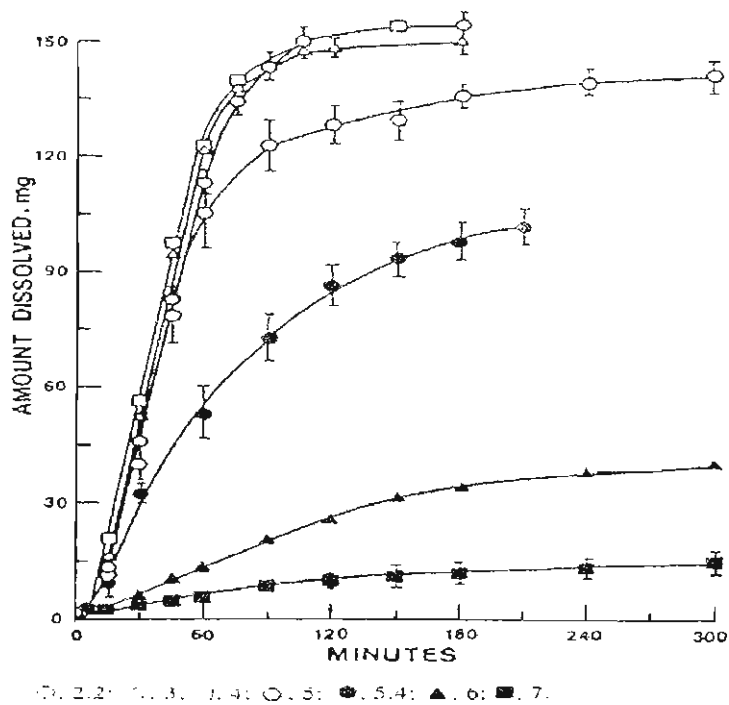


Figura 3.23 Perfiles de disolución de Clorhidrato de Papaverina en pellets de liberación controlada, utilizando medio de disolución de amortiguadores ácido cítrico – fosfatos a varios valores de pH.

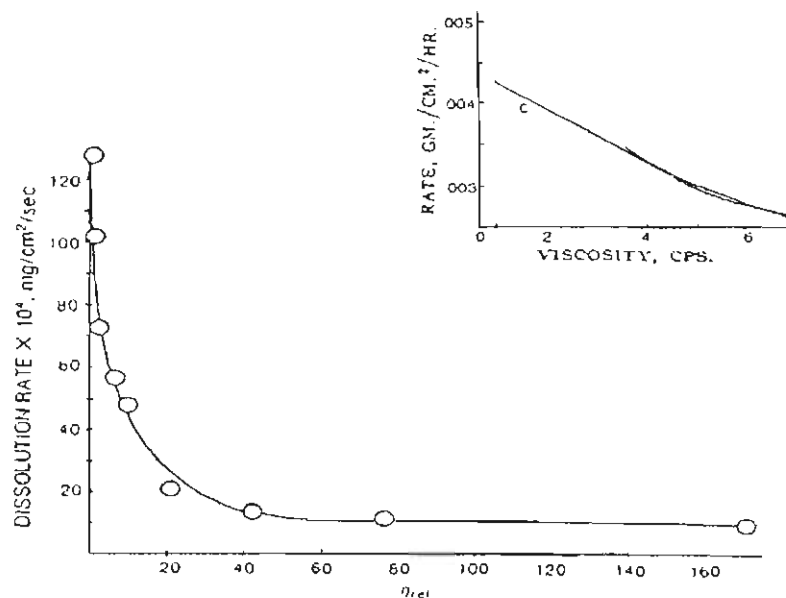


Figura 3.24 Efecto de la viscosidad en la velocidad de disolución de ácido benzoico en soluciones de metil celulosa.

La siguiente tabla resume los factores relacionados con el aparato y parámetros de disolución que afectan la prueba de disolución.

Tabla 3.3 Variables Aleatorias que Influyen en la Prueba de Disolución

Variable	Máximo Permitido	Exceso comúnmente visto	Efecto del exceso	Métodos de control
1. excentricidad	+/-2 mm (compendio) +/-3/4 mm (optima)	2-5 mm	+4-8 %	Enderezar paletas; utilizar puntos de guía de paletas amplios
2. Vibración	0.1 mil	0.2- 0.9 mil	+5-10 %	Eliminar fuente de vibración
3. Alineación	1.5° a perpendicular	2-7°	+2-25 %	Ajustar alineamiento
4. Centrado	+/-2 mm (compendio)	+/-2-6 mm	+/-2-13 %	Centrar individualmente los vasos
5. Velocidad de agitación	+/-4 %	+/-10 %	Lineal	Usar un mejor control
6. Gas disuelto	Desgasificado	Burbujas	+/-50%	Desgasificar el medio
7. pH del medio	0.00	+/-0.05	+/-10 %	Checar la solución amortiguadora, desgasificarla. Calibrar el pHmetro.
8. Contaminación del medio	ppm	Íones, tensoactivos	Substantial	Preparación cuidadosa del medio
9. Evaporación	Ninguna	2-5 %	Lineal	Cubrir los vasos
10. Temperatura	+/-0.05 (compendio) +/-0.01 (optima)	1-2°	Lineal	Monitorear cada uno de los vasos; permitir un equilibrio adecuado
11. Patrón de flujo	Sin interferencia	Turbulencia en sondas	Substantial	Remover sondas
12. Posición de muestreo	compendio	+/-0.5 cm	Pequeño	Hacerlo con cuidado
13. Filtros	Ninguna adsorción	Bloqueo considerable	Significativo	Usar filtro de flujo bidireccional; checar adsorción.
14. Detección	Usar estándar	Interferencia	Considerable	Usar estándar de referencia
15. Absorción	Ninguna	Considerable	Significante	Checar materiales

3.5 Factores Misceláneos

Según Banakar ³ además de los factores que se han discutido anteriormente hay algunos otros que pueden influir la velocidad de disolución y que no se pueden incluir en las categorías discutidas pero aún así es importante mencionarlos, y puede resumirse de la siguiente manera.

- ❖ Adsorción. En la mayoría de los casos, las formas farmacéuticas son incorporadas junto con excipientes. Muchos de estos ingredientes son capaces de adsorber el principio activo y aún el tracto gastrointestinal podría ser un sitio de adsorción. En un estudio realizado utilizando un fármaco ligeramente soluble se incluyó un adsorbente, se encontró que este modificó la velocidad de disolución y fue capaz de aumentarla. En otro estudio realizado muy recientemente, se utilizaron Ketoprofeno y Griseofulvina, cargándolos a un aerogel de sílica, se demostró que la velocidad de disolución del primero aumentó en 500% y la de Griseofulvina en 450% con respecto a sus formas cristalinas. Este aumento se atribuye a un incremento en el área efectiva de contacto de los fármacos. Esta técnica puede incrementar significativamente la velocidad de disolución de fármacos poco solubles en agua ³⁵.
- ❖ Absorción de agua. Cambios en las propiedades físicas de las tabletas pueden producirse si hay penetración de agua, esto puede suceder particularmente si hay absorción del agua del ambiente, esto puede resultar en la disminución de la densidad relativa de las tabletas y consecuentemente un tiempo de desintegración aumentado, estos cambios son irreversibles, por lo que se debe poner especial atención al material de empaque que se seleccione para almacenar las tabletas garantizando que se brinde la protección adecuada, especialmente para aquellos que contengan celulosa microcristalina.
- ❖ Humedad. Se ha encontrado que la humedad tiene gran influencia sobre las características de disolución de la forma farmacéutica. Diversos estudios encontraron que la velocidad de disolución disminuía a causa de exponer las formas farmacéuticas a condiciones altas de humedad o exposición prolongada a ella. Así, la humedad debe ser un factor controlado durante la fabricación y el almacenaje de la forma farmacéutica así como durante la realización de la prueba de disolución.
- ❖ Errores de detección. Se ha señalado que los dos errores más comunes que conducen a variaciones o desacuerdos interlaboratorio son fallas en el uso de estándares y vibración en los equipos. Se debe cuidar que el método analítico sea el correcto, que no haya interferencias de los excipientes u otras sustancias y minimizar las variaciones utilizando los mismos equipos y los mismos analistas así como la correcta verificación de los equipos y calibración de los instrumentos. Estas precauciones son fundamentales para conducir a determinaciones e interpretaciones apropiadas de los datos.

CAPITULO IV REPRODUCIBILIDAD DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN Y SU USO PARA EVALUAR LA ESTABILIDAD DE LOS PRODUCTOS

En la industria Farmacéutica las pruebas de disolución *in vitro* son uno de los requerimientos primarios de los organismos regulatorios (como la FDA o la SSA) que son realizados para asegurar y comprobar que el producto cumple las especificaciones de identidad, pureza, potencia, reproducibilidad y estabilidad ¹⁹.

4.1 Reproducibilidad

Las pruebas *in vitro* de disolución que están establecidas en las diferentes Farmacopeas así como por las diferentes autoridades reguladoras (en los distintos países del mundo) son fuertes intentos para hacer posible que los productos farmacéuticos que se obtengan sean más reproducibles, en lo que respecta a las pruebas *in vitro*. Las variables más significativas que influyen en las velocidades de disolución se han discutido con detalle en el capítulo anterior, siendo estos:

1. Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco
2. Factores relacionados con la formulación del producto
3. Factores relacionados con la forma farmacéutica
4. Factores relacionados con el aparato y la técnica de disolución
5. Factores misceláneos

Todos y cada uno de los factores contenidos en las categorías citadas arriba fueron discutidos a fondo en el capítulo III.

Es muy importante mencionar que muchos de estos factores se encuentran interrelacionados, lo que frecuentemente dificulta su análisis individual, aunque en la literatura pueden encontrarse una infinidad de ejemplos para cada caso (ejemplos que no pudieron ser incluidos en este trabajo por razones de espacio y tiempo) aunque el presente trabajo puede servir como aportador de un panorama general de utilidad en los campos de formulación y desarrollo.

A pesar de la relación fundamental entre la velocidad disolución y la biodisponibilidad, hay suficientes evidencias, como se ha mostrado aquí, de que el diseño de una prueba de disolución sólo puede hacerse considerando las características de la forma farmacéutica de interés. Aunque cabe la posibilidad de que una misma prueba de disolución pueda ser aplicable para dos formas farmacéuticas con características similares.

Después de controlar los varios factores que influyen las pruebas de disolución, se pueden diseñar pruebas apropiadas que asegurarán la calidad del producto lote a lote. Las pruebas *in vitro* son consideradas menos variables, más fáciles de controlar y más sensibles de detectar diferencias entre los productos de prueba y referencias (si es que las hay) ⁵.

4.2 Estabilidad

Así, otro uso que podemos dar a los perfiles de disolución es el poder evaluar datos de estudios de estabilidad y precisamente en este caso también es de gran utilidad el cálculo del factor de similitud, f_2 .

Para ilustrar lo anterior, en un estudio se utilizaron tabletas formuladas con hidroxipropilcelulosa en finas partículas y se sometieron a estudios de estabilidad acelerada por un periodo de 12 meses, los perfiles de disolución fueron realizados a diferentes tiempos y condiciones, como se muestra en la tabla 4.1.

La figura 4.1 muestra que los perfiles de disolución de las tabletas están casi superpuestos, a primera vista es difícil advertir si ha habido un cambio, la resolución de la gráfica no permite discriminar entre las curvas. Utilizando los datos del factor de similitud, es posible observar diferencias cuantificables. Se observa que hay una tendencia (como se esperaría) en donde las condiciones más extremas tienen una influencia más grande sobre el perfil de disolución, haciendo evidentes los cambios y conduciéndonos a conclusiones adecuadas²⁶.

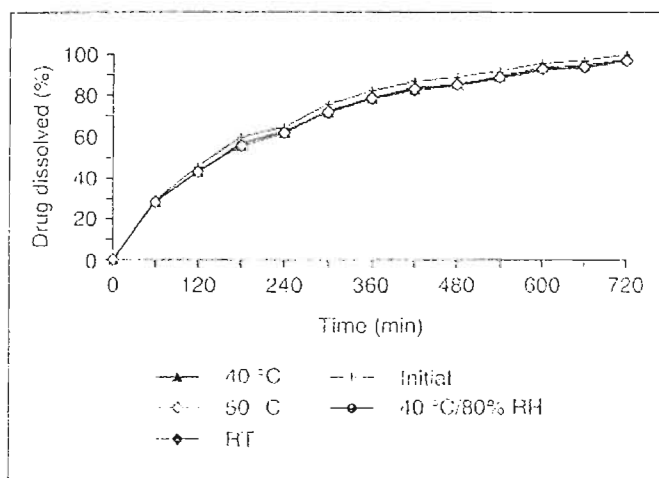


Figura 4.1 Perfiles de disolución de tabletas de liberación controlada después de un año de estudio de estabilidad.

Time (min)	Stability Condition				
	Initial	RT	40 °C	40 °C/ 80%RH	50 °C
60	29.8	28.8	28.0	28.1	27.6
120	45.3	43.8	43.0	43.4	42.9
240	64.7	62.3	62.0	61.7	61.7
480	87.6	85.2	84.9	83.9	84.0
720	97.7	96.6	96.3	95.0	95.7
f_1	0.0	2.4	3.4	4.0	4.1
f_2	100.0	85.6	80.5	77.0	77.0

Tabla 4.1 Uso de factores de ajuste para comparar el cambio en el perfil de disolución de tabletas de liberación controlada después de un año de estudio de estabilidad.

DISCUSIÓN

Como hemos visto la velocidad de disolución es influenciada por muchos factores. La variedad de factores que pueden afectarla es considerable por lo que muchos investigadores se han dedicado a estudiarlos y debido a esto existe mucha información en la literatura acerca de cada uno de ellos.

Las formas farmacéuticas sólidas, como es el caso de tabletas, aún gozan de amplia popularidad en su uso. Las tabletas son formas farmacéuticas que contienen sustancias medicinales y que son usualmente preparadas añadiendo excipientes farmacéuticos adecuados. Debido a su naturaleza, el principio activo debe dispersarse uniformemente dentro de los otros componentes de la formulación. Consecuentemente, se hace notar que las propiedades fisicoquímicas de la formulación tendrán influencia sobre el comportamiento de la disolución.

Es importante tener en cuenta con que tipo de tabletas se está trabajando, recordemos que existen dos rutas por las que el fármaco se hace presente en el medio de disolución. La tableta puede desintegrarse o puede no desintegrarse como se mostró en el esquema 2.1.

La velocidad de disolución depende de un número grande de factores, en primer lugar citaríamos las características fisicoquímicas como el tipo de fármaco, sus polimorfos, su cristalinidad, y la cantidad de éste contenido en la forma farmacéutica. Seguido de esto, encontramos los factores que se relacionan con el resto de los componentes de la formulación (excipientes y aditivos), en este punto factores como el mojado de la forma farmacéutica, la habilidad de penetración del medio de disolución, el hinchamiento, la desintegración, son críticos durante el proceso de disolución. Como hemos estudiado, el mojado y la habilidad de penetración del medio de disolución en la forma farmacéutica podrán modificarse con la adición (ya sea a la forma farmacéutica o al medio de disolución) de agentes tensoactivos que disminuyen la tensión superficial del medio y disminuyen el ángulo de contacto. También se verán afectadas por el uso de lubricantes, sustancias que en su mayoría son hidrofóbicas. El hinchamiento y la desintegración dependerán del tipo de desintegrante usado, así como de su cantidad y el momento de su adición durante la manufactura de la forma farmacéutica.

Además, se ha documentado la influencia de factores como el método de manufactura sobre la velocidad de disolución, acompañado de otros más como la fuerza de compresión, tamaño del gránulo o las interacciones principio activo-excipiente. Es esencial para el formulador tener conocimiento de estos factores y analizarlos para que se puedan seleccionar tanto el método adecuado como los excipientes apropiados, esto resultará en que la formulación tenga un desempeño óptimo.

En cuanto a la técnica y a los parámetros de disolución, también es mucho lo que puede mencionarse, siendo importante destacar que las condiciones de la prueba como la velocidad de agitación, pH ó temperatura, ciertamente afectarán la velocidad de disolución. Adicionalmente; condiciones como formación de burbujas en el medio de disolución, son una barrera que impide la interacción entre la forma farmacéutica y el medio de disolución.

Para alcanzar una alta reproducibilidad entre los diferentes estudios de disolución que se realicen hay que entender todos estos factores profundamente y estudiarlos en su conjunto y para la forma farmacéutica en particular, esto nos permitirá lograr un grado de control en ellos.

CONCLUSIONES

Las pruebas de disolución son usadas para muchos propósitos en la industria farmacéutica: en el desarrollo de nuevos productos, en el control de calidad, y también en la estimación de la liberación del principio activo a partir de la forma de dosificación, para evaluar la variabilidad interlote y en algunos casos, para predecir la biodisponibilidad y como sustituto de la prueba de bioequivalencia.

Los estudios de disolución in vitro, son importantes ya que permiten establecer el perfil de disolución de los fármacos puros (disolución intrínseca), así como el del fármaco ya integrado a la forma farmacéutica (disolución aparente). Cuando la solubilidad es baja ($<5\text{mg/mL}$), la adecuada formulación o elección de excipientes, puede favorecer la disolución del principio activo. Para este efecto aquí se ha revisado el efecto de los factores que influyen la velocidad de disolución, encontrándose que existen 5 categorías en donde se agrupan dichos factores, siendo estas, las siguientes:

1. Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco: polimorfos, características de fase sólida y características de las partículas.
2. Factores relacionados con la formulación del producto, excipientes como, diluentes, aglutinantes, lubricantes, agentes tensoactivos.
3. Factores relacionados con la forma farmacéutica: método de manufactura, tamaño del gránulo, fuerza de compresión.
4. Factores relacionados con la técnica y los parámetros de disolución: aparato de disolución, vibración, velocidad de agitación, temperatura, tipo de medio, pH.
5. Factores misceláneos: detección, absorción de agua, adsorción del principio activo en alguno de los excipientes y por último la humedad.

Por otro lado, el factor de similitud f_2 , es una herramienta simple que nos proporciona medios efectivos para comparar curvas de disolución, con lo que podemos observar como afectan ciertas variables en estudio al perfil de disolución, comparar datos de estabilidad así como la uniformidad lote a lote.

El presente trabajo recopila y resume la información más relevante en cuanto a las regulaciones existentes para medicamentos genéricos, la teoría de disolución y los factores que la afectan, el conocimiento y análisis de estos factores podrán llevar al desarrollo de la forma farmacéutica óptima, que nos permita igualar el perfil de disolución del medicamento genérico que estemos desarrollando con el perfil de disolución del medicamento de referencia.

Así, este trabajo es una referencia útil y confiable para el profesional de la ciencia farmacéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abdou H.M. Dissolution. Bioavailability and Bioequivalence. Easton, P.A. Mack Printing Company, 1989.
2. Amidon Gordon L., Lennernäs Hans, Shah Vinod P. and Crison John R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: The Correlation of *in Vitro* Drug Product Dissolution and *in Vivo* Bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 1995; 12(3):413-420.
3. Banakar Umesh. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. Marcel Dekker Inc., New York, 1992.
4. Banker Gilbert and Rhodes Christopher. *Modern Pharmaceutics*. 3ª Edición, Marcel Dekker Inc., New York, 1996.
5. Bin Cheng and Jun Shao. Profile Analysis for Assessing *In Vitro* Bioequivalence. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 2002; 12(3): 323-332.
6. Cárdenas Hilda y Cortés Alma.R. Aspectos Biofarmacéuticos de la Evaluación de Medicamentos. Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, México, D.F., 1996.
7. Carrión Dayamí, González Carlos, Olivera Lourdes y Correa Armando. Bioequivalencia. Introducción a la Correlación *in vivo-in vitro*. Parte I. *Revista Cubana de Farmacia*, 1999; 33(2):137-142.
8. *Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables*, Secretaría de Salud, 24ª actualización, Noviembre de 2004.
9. Cid Cárcamo Edison. *Cinética de Disolución de Medicamentos*. Washington D.C., 1981.
10. Costa Paulo. An Alternative Method to the Evaluation of Similarity Factor in Dissolution Testing. *International Journal of Pharmaceutics*, 2001; 220(1):77-83.
11. Costa Paulo and Sousa Lobo Jose M. Modeling and Comparison of Dissolution Profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001; 13:123-133.
12. Dighe S.V. *Development of Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*. Easton, PA: Mack Printing Company, 1989.
13. *Disolución y Espectrofotometría*. Memorias del Curso. CANITEC, Marzo, 2003.
14. Dressman J. and Amidon G. Dissolution Testing as Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms. *Pharmaceutical Research*, 1998; 15(1):11-22.
15. *Evaluación de Medicamentos Genéricos*. Memorias del curso. Centro AF de Estudios tecnológicos y U.N.A.M. Asociación de Egresados AEFESZ, QFB, 2002.
16. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 7ª edición. Suplemento 1, 2000, pp. 1721-1745.
17. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 8ª edición. Pp. 392-395.
18. *Fundamentos de Cromatografía de Líquidos*. Memorias del Curso. CANITEC, enero, 2003.
19. Genaro Alfonso R. et al. *Remington: Ciencia y Práctica de la Farmacia*. 20ª Edición, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1998.
20. *Guía para la industria*. Exención de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia *in Vivo* para formas Posológicas Orales Sólidas de Liberación Inmediata en Base a un Sistema de Clasificación Biofarmacéutico. FDA, Agosto de 2000.
21. *Guidance for Industry*. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. U.S. Department of Health and Human Services. FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER).
22. Legorreta Díaz Teresa. *Propuesta de Metodología para la Evaluación de Medicamentos Genéricos*. Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, U.N.A.M., 2003.

23. Ley General de Salud. Decreto por el que se reforma, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de mayo de 1997.
24. Lieberman Herbert and Lachman Leon. Pharmaceutical Dosage Forms. Volumen 1, 2ª Edición, Marcel Dekker Inc., New York, 1989. Pp. 131-193.
25. Meyer G.F. History and Regulatory Issues of Generic Drugs, Transplantation Proceedings, 31 (suppl 3A), 10S-12S, 1999.
26. Moore Jeffrey and Flanner Henry. Mathematical Comparison of Dissolution Profiles. Pharmaceutical Technology, 1996; 20(6):64-74.
27. NOM-177-SSA1-1998, 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. Diario Oficial de la Federación, 7 de mayo de 1999.
28. Reglamento de Insumos para la Salud. Diario Oficial de la Federación del 4 de Febrero de 1998.
29. Remington Joseph P. Remington Farmacia. Vol. 1 y 2. 17ª Edición, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1987. Pp. 892-911 y 2178-2211.
30. Rodríguez Juan Manuel. Automatización en la Disolución de Medicamentos. Memorias de la Conferencia. CANIFARMA, abril, 2003.
31. Rodríguez Juan Manuel. Medicamentos Genéricos. Memorias del Curso. ABC Instrumentación. Enero, 2000.
32. Roquero Pedro, Talanquer Vicente e Irazoque Glinda. ¿Cuándo Moja? ¿Cuándo No?. Educación Química, 1992; 3:214-220.
33. Shein-Chung Chow and Jun Shao. On the Assessment of Similarity for Dissolution Profiles of Two Drug Products. Journal of Biopharmaceutical Statistics, 2002; 12(3):311-321.
34. Skelly J.P., Amidon G.L., Barr W.H., Benet L.Z., Carter J.E., Robinson J.R. et al. *In vitro* and *in vivo* Testing and Correlation for Oral Controlled/modified Release Dosage Forms. Journal of Controlled Release, 1990; 14(1):95-106.
35. Smirnova Irina, Suttiruengwong Supakij, and Arlt Wolfgang. Feasibility Study of Hydrophilic and Hydrophobic Silica Aerogels as Drug Delivery Systems. Journal of Non-Crystalline Solids, 2004; 350:54-60.
36. Swarbrick J. and Boylan J. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 2ª Edición, Marcel Dekker Inc., New York, 2002.
37. United States Pharmacopeia and National Formulary XXIV. Pp. 2051-2052.
38. Walterson J.O. In vitro Validation of Dissolution Test. Report Pre-Conference Bio-International 94. Pre-Conference Satellite Symposium on *in vitro-in vivo* Correlation; 1994 June 14; Munich, International Pharmaceutical Federation, 1995:259-260.
39. Zuñiga Cortés Martha Angélica. Parámetros Analíticos Considerados en la Evaluación de Medicamentos Genéricos. Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, U.N.A.M.

PAGINAS WEB CONSULTADAS

40. <http://www.ssa.gob.mx>
41. <http://www.fda.gov/cder>
42. <http://www.pharmaportal.com.ar>
43. <http://www.geocities.com/esalac/genericos.html>
44. <http://morgan.ia.unam.mx/usr/humanidades/192/ARTICULOS/RAMIREZ.html>