



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO
GENÉRICO INTERCAMBIABLE (GI),
ESTUDIO DE EQUIVALENCIA QUÍMICA DE
COMPRIMIDOS.**

**I N F O R M E
D E L A
P R Á C T I C A
P R O F E S I O N A L**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

JONATHAN GUILLERMO PEREA PACHECO.



MÉXICO, D.F.

2008.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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

PROFESORES

Presidente	Atonatiu Edmundo Gómez Martínez.
Vocal	Efrén Hernández Baltazar.
Secretario	Enrique Amador González.
1º. Suplente	Liliana Aguilar Contreras.
2º. Suplente	Iván Alejandro Franco Morales.

Sitio donde se desarrolló el tema:
Bioterio 5º. Piso Edificio "A". Facultad de Química. UNAM

Asesor del Tema

M.V.Z. Atonatiu Edmundo Gómez Martínez.

Supervisor Técnico

M. en Biotecnología. Rubén Rosas Santos.

Sustentante

Jonathan Guillermo Perea Pacheco.

AGRADECIMIENTOS.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México** y a la **Facultad de Química** por haberme dado una educación de excelencia y una formación profesional envidiable a la que somos pocos los afortunados a aspirarla.

Gracias a mis sinodales, **Efrén Hernández Baltazar** y **Enrique Amador González** por haberme brindado su apoyo, dedicación y tiempo para la revisión de este trabajo.

A mis asesores **Atonatiu Edmundo Gómez**, **Ruben Rosas** y **Ruth Bustamante** por su paciencia y dedicación y por todo el apoyo que recibí para la realización de este trabajo. Muchas gracias.

A mis padres; **Guillermo e Irene**, por todo el apoyo que me han brindado durante toda la vida y por haberme dado una educación profesional que es la mejor herencia que pudieron dejarme. Por todo el cariño y amor que siempre me han dado, por perdonar mi mal carácter, por consolarme en los momentos de tristeza, por los sabios consejos que siempre me han llevado al buen camino y por muchas cosas más. Solo quiero que sepan que toda la vida les estaré agradecido por ser los mejores padres del mundo los amo papá y mamá.

A mis hermanos; **Ale, Lalo y Pamela** por su apoyo y cariño, por siempre estar conmigo y preocuparse por mí, por sus buenos deseos los quiero mucho.

A **Viridiana Cortés** por todo el apoyo que me diste para la realización de este trabajo que representa la culminación de un ciclo. Por todos los momentos lindos que pasamos juntos y por estar a mi lado. Recuerda que siempre puedes contar conmigo. Te adoro.

A mi **Familia** porque siempre estuvieron detrás de mí para recordarme que siempre hay que cerrar ciclos en la vida y el título profesional es uno de ellos para no ser uno más de los que se queda en el camino.

A todos y cada uno de mis **Amigos** por estar conmigo en los momentos difíciles y apoyándome para salir adelante y por compartir momentos buenos y malos gracias a todos.

Finalmente solo quiero que sepan que esto es para todos ustedes y les agradezco infinitamente su apoyo.

Mil gracias.



ÍNDICE.

LISTA DE ABREVIATURAS.....	1
LISTA DE FIGURAS.....	2
LISTA DE TABLAS.....	3
I. INTRODUCCIÓN.....	4
II. OBJETIVO.....	6
III. INFORMACIÓN GENERAL.....	7
3.1. MEDICAMENTO.	7
3.2. FORMAS FARMACÉUTICAS.	8
3.3. CARACTERÍSTICAS DE UN MEDICAMENTO.....	12
3.4. NORMAS OFICIALES MEXICANAS.	13
3.5. PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN.	14
3.6. ANÁLISIS DE UN MEDICAMENTO.	15
3.7. CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS.	17
3.7.1. MEDICAMENTOS INNOVADORES.	18
3.7.2. MEDICAMENTOS GENÉRICOS.	20
3.7.3. MEDICAMENTOS GENÉRICOS INTERCAMBIABLES.	22
3.8. FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO GI.	25
3.8.1. FACTIBILIDAD DEL PROYECTO.	26
3.8.2. ETAPA DE FORMULACIÓN Y DESARROLLO ANALÍTICO.....	27
3.8.2.1. DESARROLLO FARMACÉUTICO.....	27
3.8.2.2. DESARROLLO ANALÍTICO.....	28
3.8.3. ESTUDIO DE ESTABILIDAD.....	31
3.8.4. ESCALAMIENTO Y OPTIMIZACIÓN DE PROCESOS.....	32
3.8.5. ETAPA DE VALIDACIÓN.....	32
3.8.6. TRANSFERENCIA ANALÍTICA Y TECNOLÓGICA.....	33
3.8.7. REGISTRO DEL MEDICAMENTO GI.	34
3.9. INFORMACIÓN DE PENTOXIFILINA.	37



3.9.1. USO CLINICO Y FARMACOLOGIA.	37
3.9.2. CRITERIOS PARA DETERMINAR EL TIPO DE PRUEBA DE INTERCAMBIABILIDAD.	37
3.9.3. CLASIFICACIÓN BIOFARMACEUTICA.	41
3.9.4. REQUISITOS DE LA PRUEBA <i>IN VITRO</i>	42
IV. ACTIVIDADES DESARROLLADAS.	44
4.1. PERFILES DE DISOLUCIÓN.	44
V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.	60
VI. CONCLUSIONES.	64
VII. BIBLIOGRAFÍA.	65



Lista de abreviaturas.

NOM	Norma Oficial Mexicana.
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación.
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
USP	Farmacopea de los Estados Unidos.
NF	Formulario nacional
EPh	Farmacopea Europea.
BP	Farmacopea Británica.
GI	Medicamento Genérico Intercambiable.
BPF	Buenas Prácticas de Fabricación.
FDA	Administración de alimentos y medicamentos.
INPI	Instituto Nacional de la Propiedad Intelectual.
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura.
CIPAM	Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación
%	Símbolo de porcentaje.
°C	Símbolo de grados Celsius.
%Hrel	Porcentaje de Humedad Relativa.
Hrel	Humedad relativa.
F2	Factor de similitud.
COFEPRIS	Comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios.
pH	Potencial de Hidrogeno.
h	Horas.
rpm	Revoluciones por minuto.
mL	Mililitros.
IVIVC	Correlación in vivo in vitro.
±	Símbolo de mas menos.
Log	Logaritmo.
∑	Sumatoria.
SSA	Secretaria de Salud.
AMEGI	Asociación mexicana de genéricos intercambiables.



Lista de Figuras.

Figura 1. Etapas involucradas en el desarrollo de un medicamento Gl.....	25
Figura 2. Disolutor automatizado.	29
Figura 3. Diagrama de flujo de criterios para determinar el tipo de prueba de intercambiabilidad.....	40
Figura 4. Perfil de disolución del medicamento de referencia.....	49
Figura 5. Perfil de disolución de Medicamento de Prueba Formula A....	50
Figura 6. Perfil de disolución de Medicamento de Prueba Formula B....	52
Figura 7. Perfil de disolución de Medicamento de Prueba Formula C....	53



Lista de Tablas.

Tabla 1. Clasificación de formas farmacéuticas	9
Tabla 2. Calculo de promedio de porcentaje liberado por unidad de dosis y coeficiente de variación de cada una de las Formulas de Prueba (A, B y C).....	55
Tabla 3. Calculo de factor de similitud del medicamento de Referencia vs Medicamento de Prueba Formula A.....	56
Tabla 4. Calculo de factor de similitud del medicamento de Referencia vs Medicamento de Prueba Formula B.....	57
Tabla 5. Calculo de factor de similitud del medicamento de Referencia vs Medicamento de Prueba Formula C.....	58



I. INTRODUCCIÓN.

La salud es un mundo lleno de oportunidades para cualquier país, más aún si se considera que la Organización Mundial de la Salud (OMS) compromete a todos los gobiernos que conforman la Organización de Naciones Unidas (ONU) a prestar a su población un servicio de salud oportuno y de calidad. Los medicamentos son una herramienta muy valiosa no sólo porque ayudan a combatir enfermedades, sino porque también representan una fuente de ingresos que dan respaldo político y económico a una nación.

En la actualidad, el desarrollo de nuevos medicamentos se lleva a cabo en países con un alto nivel económico debido a que se requiere de una gran inversión para obtener, estudiar y evaluar los beneficios y los riesgos que un nuevo fármaco puede aportar al campo de la medicina moderna. Es por esta razón que un nuevo medicamento es tan costoso y a veces tan difícil de conseguir ya que, en la mayoría de los casos, todo el dinero invertido debe de ser recuperado en un porcentaje mucho mayor al capital inicial.

En nuestro país, debido a la sobrepoblación y a la mala administración en las dependencias gubernamentales, el rezago en materia de salud es evidente. No obstante, existe el compromiso de proporcionar servicios de salud competentes donde una prioridad es el abastecimiento de medicamentos eficaces, en cantidades suficientes y a precios accesibles según las necesidades de la población. Partiendo de este marco económico y social es que surge el concepto de medicamento genérico intercambiable, producto farmacéutico cuyo desempeño es comparable al medicamento innovador y que además de prevenir y combatir enfermedades, impulsa a la Industria Farmacéutica Nacional a que incursione en este mercado donde las ganancias económicas serán un reflejo del crecimiento tecnológico industrial que cada empresa obtenga al aceptar tomar este reto.



La necesidad de crear un sistema de salud eficaz y confiable en nuestro país ha sido el motivo principal para promover e impulsar la fabricación de medicamentos que además de cumplir con los requisitos de calidad que la Secretaría de Salud exige, tengan un comportamiento semejante al que presentan los medicamentos de patente en cuanto a su funcionalidad a nivel fisiológico-farmacológico.

Bajo este marco socioeconómico nace el concepto de medicamento genérico intercambiable, el cual encierra dentro de su denominación no sólo el cumplimiento de una disposición legal de carácter obligatorio, sino el de poseer y dominar un conocimiento amplio sobre este tipo de productos. De esta forma se vuelve una exigencia para toda industria interesada en seguir fabricando medicamentos para su distribución a nivel nacional e internacional el difundir y capacitar a su personal en todo lo referente a este tipo de medicamentos.



II. OBJETIVO.

Dar a conocer la importancia de la prueba de equivalencia química (perfiles de disolución) en el desarrollo de un medicamento genérico intercambiable (GI) durante la práctica profesional en Laboratorios Zerboni S.A. en el Departamento de Investigación y Desarrollo.



III. INFORMACIÓN GENERAL.

3.1. MEDICAMENTO.

Un **Medicamento**, por definición, es un producto que se forma a partir de la mezcla de uno o varios fármacos con uno o varios excipientes y que se presenta en una forma farmacéutica definida, dosificada y que facilita el ingreso al organismo. Una vez que forma parte de un medicamento, el fármaco recibe el nombre de "*Principio activo*" como indicativo de que éste es la sustancia responsable del efecto terapéutico esperado.¹

Un **Fármaco** es cualquier sustancia que se caracteriza por sus propiedades físicas y químicas, pero su principal cualidad es que presenta una actividad terapéutica comprobada al modificar el funcionamiento del organismo. Los fármacos se pueden obtener a partir de reacciones químicas en el laboratorio (fármacos sintéticos) o bien a partir de fuentes naturales como lo son las plantas y los microorganismos (fármacos naturales). Debido a que los fármacos como tal son sustancias capaces de producir tanto efectos benéficos como nocivos, éstos pueden de ser mezclados con otro tipo de sustancias para obtener un producto que además de ser agradable para el paciente sea benéfico para la salud.¹

Un **Excipiente** es cualquier sustancia que se caracteriza por sus propiedades físicas y químicas, actúan en la mayoría de los casos como vehículo, conservador o modificador de alguna propiedad de los fármacos que favorezca su acción farmacológica; además de que le dan estabilidad, seguridad y buena apariencia al producto que se forma al mezclar fármacos con excipientes, un medicamento.¹



3.2. FORMAS FARMACÉUTICAS.

Para que cualquier producto pueda ser competitivo y atractivo en el mercado debe de poseer, además de un aspecto agradable, la función para el fin que fue creado. Para los medicamentos esto no es fácil ya que en algunas ocasiones la administración de los mismos resulta incomoda o hasta dolorosa. Una forma de lograr que un medicamento sea aceptado por los pacientes es trabajando sobre su aspecto, es decir, la manera en que se va a presentar o a vender.

Las **Formas farmacéuticas**, que no son más que la presentación en la que podemos encontrar a los medicamentos en las farmacias o tiendas departamentales, las cuales deben de:

- ✓ Ayudar a que el medicamento ingrese de manera segura al organismo de un paciente.
- ✓ Contribuir a que el fármaco lleve a cabo su efecto terapéutico al 100.0 %
- ✓ Ayudar psicológicamente a que el paciente acepte que se le administre un medicamento.

Las formas farmacéuticas, al momento de fabricar un medicamento, se eligen en función principalmente de las características físicas y químicas del o los fármacos, así como del paciente al que va dirigido.¹

Las formas farmacéuticas se agrupan por sus propiedades físicas y se presentan en la siguiente tabla:



Tabla 1. Clasificación de formas farmacéuticas.⁵

FORMA FARMACÉUTICA	DESCRIPCIÓN	PARAUSO
AEROSOL	Sistema coloidal constituido por una fase líquida o sólida, dispersa en una fase gaseosa, envasado bajo presión y que libera el o los principios activos por activación de un sistema apropiado de válvulas	1) Tópico 2) Nasal 3) Bucal
CÁPSULA	Cuerpo hueco (pequeño receptáculo), obtenido por moldeo de gelatina, que puede ser de textura dura o blanda; dentro de la cual se dosifica el o los principios activos y aditivos en forma sólida (mezcla de polvos o microgránulos) o líquida. Las cápsulas duras están constituidas por dos secciones que se unen posteriormente a su dosificación (se pueden volver a abrir con facilidad); las cápsulas blandas están constituidas por una sola sección y son selladas después de su dosificación (éstas no se abren después de haber sido selladas). Ambas se fabrican en varios tamaños y formas, en el caso de las cápsulas blandas se pueden administrar también por vía vaginal. Tanto las cápsulas duras como las blandas pueden ser de liberación controlada, en el caso de las segundas también se pueden presentar de tipo entérico.	1) Oral 2) Vaginal
COLIRIO	Solución que contiene el o los principios activos y aditivos, aplicable únicamente a la conjuntiva ocular. Debe ser totalmente clara, libre de partículas, estéril, isotónica y con un pH neutro o cercano a la neutralidad.	1) Oftálmico
CREMA	Preparación líquida o semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos necesarios para obtener una emulsión, generalmente aceite en agua, comúnmente con un contenido de agua superior al 20 por ciento.	1) Tópico
ELIXIR	Solución hidroalcohólica, que contiene el o los principios activos y aditivos; contiene generalmente sustancias saborizantes, así como aromatizantes. El contenido de alcohol puede ser de 5 al 18 por ciento.	1) Oral
EMPLASTADO O PARCHÉ	Forma sólida que contiene el o los principios activos y aditivos, extendidos sobre una tela, plástico o cinta adhesiva, que sirve como soporte y protección, además de tener un efecto oclusivo y acción macerante que permite además el contacto directo con la piel y se reblandece con la temperatura corporal.	1) Tópico
EMULSIÓN	Sistema heterogéneo, generalmente constituido de dos líquidos no miscibles entre sí; en el que la fase dispersa está compuesta de pequeños glóbulos distribuidos en el vehículo en el cual son inmiscibles. La fase dispersa se conoce también como interna y el medio de dispersión se conoce como fase externa o continua. Existen emulsiones de tipo agua/aceite o aceite/agua y se pueden presentar como semisólidos o líquidos. El o los principios activos y aditivos pueden estar en cualquiera de las fases.	1) Oral 2) Tópico 3) Inyectable
ESPUMA	Preparación semisólida, constituida por dos fases: una líquida que lleva el o los principios activos y aditivos, y otra gaseosa que lleva gas propulsor para que el producto salga en forma de nube.	1) Vaginal
GEL	Preparación semisólida, que contiene el o los principios activos y aditivos, constituido por lo general por macromoléculas dispersas en un líquido que puede ser agua, alcohol o aceite, que forman una red que atrapa al líquido y que le restringen su movimiento, por lo tanto son preparaciones viscosas.	1) Oral 2) Tópico



FORMA FARMACÉUTICA	DESCRIPCIÓN	PARAUSO
GRAGEAS	Comprimido o tableta generalmente de superficie convexa, recubierta con uno o más sustancias como azúcares, colorantes y saborizantes. La capa o cubierta también puede contener los principios activos. En las grageas con capa entérica el recubrimiento es resistente al fluido gástrico y permite su desintegración en el fluido intestinal.	1) Oral
GRANULADO	Presentación sólida que contiene el o los principios activos y aditivos en conglomerados de polvos. Las partículas sólidas individuales difieren en forma, tamaño y masa dentro de ciertos límites. Existen efervescentes, recubiertos con azúcar, con capa entérica y de liberación controlada.	1) Oral
JALEA	Coloide semisólido que contiene el o los principios activos y aditivos, cuya base hidrosoluble por lo general está constituida por gomas naturales como la de tragacanto, otras bases usadas son: la pectina, alginatos, compuestos boroglicerizados y derivados sintéticos de sustancias naturales como carboximetilcelulosa y la metilcelulosa.	1) Tópico
JARABE	Solución acuosa con alta concentración de carbohidratos tales como: sacarosa, sorbitol, dextrosa, entre otros; de consistencia viscosa, en la que se encuentra disuelto el o los principios activos y aditivos.	1) Oral
LINIMENTO	Presentación líquida, solución o emulsión que contiene el o los principios activos y aditivos cuyo vehículo es acuoso, alcohólico u oleoso.	1) Tópico
LOCIÓN	Presentación líquida, se puede mostrar como solución, suspensión o emulsión, que contiene el o los principios activos y aditivos, y cuyo agente dispersante es predominantemente agua.	1) Tópico
ÓVULO	Presentación sólida a temperatura ambiente que contiene el o los principios activos y aditivos, de forma ovoide o cónica, con un peso de 5 a 10g, preparado generalmente con gelatina glicerizada o con polietilenglicoles. Se funde, ablanda o disuelve a la temperatura corporal.	1) Vaginal
PASTA	Forma semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos, hecha a base de una alta concentración de polvos insolubles (20 a 50 por ciento), en bases grasas o acuosas, absorbentes o abrasivos débiles combinados con jabones.	1) Bucal 2) Tópico
POLVO	Forma sólida que contiene el o los principios activos y aditivos finamente molidos y mezclados para asegurar su homogeneidad.	1) Oral 2) Inyectable 3) Tópico
SOLUCIONES	Preparado líquido, claro y homogéneo, obtenido por disolución de el o los principios activos y aditivos en agua, y que se utiliza externa o internamente. Las soluciones inyectables, oftálmicas y óticas deben ser estériles y libres de partículas.	1) Oral 2) Inyectable 3) Oftálmica 4) Tópico 5) Enema 6) Ótico



FORMA FARMACÉUTICA	DESCRIPCIÓN	PARAUSO
SUPOSITORIOS	Preparado sólido a temperatura ambiente, que contiene el o los principios activos y aditivos; de forma cónica, cilíndrica o de bala, destinado a ser introducido en el recto o uretra. Se funde, ablanda o se disuelve a la temperatura corporal.	1) Rectal 2) Uretral
SUSPENSIÓN	Sistema disperso, compuesto de dos fases, las cuales contienen el o los principios activos y aditivos. Una de las fases, la continua o la externa es generalmente un líquido y la fase dispersa o interna, está constituida de sólidos (principios activos) insolubles, pero dispersables en la fase externa. Las suspensiones inyectables y oftálmicas deben ser estériles.	1) Oral 2) Inyectable 3) Enema 4) Tópico 5) Oftálmica
TABLETAS O COMPRIMIDOS	Preparado farmacéutico obtenido por compresión o moldeado de forma y de tamaño variable. Puede estar recubierto con mezclas de diversas sustancias tales como: polímeros, ceras y plastificantes. Existen variedad de tabletas, tales como: efervescentes, sublinguales, vaginales, multicapa, masticables, dispersables.	1) Oral 2) Bucal 3) Vaginal
TINTURAS Y EXTRACTOS	Se obtienen por la acción de un disolvente normalmente alcohol (etanol) de diferentes concentraciones sobre el material vegetal seco. Dependiendo de su concentración de material activo y su contenido alcohólico, se administran generalmente diluidos en agua u otros vehículos. Extractos fluidos. Preparaciones líquidas de drogas vegetales que contienen alcohol como disolvente o como conservador o ambos. Cada mililitro contiene las sustancias extraíbles de 1,0g de la droga estándar utilizada. Extractos blandos. Preparaciones de consistencia viscosa con contenido de agua que fluctúa entre 20 por ciento y 40 por ciento. En algunas ocasiones se les llama "firmes". Extractos secos. Preparaciones que generalmente contienen no más de 8 por ciento de agua.	
TISANAS	Preparaciones acuosas de drogas vegetales, enteras o en partes, convenientemente divididas o trituradas para que el agua las penetre más fácilmente. Las tisanas se obtienen principalmente por maceración, decocción o infusión. Las tisanas deben ser preparadas para ser administradas inmediatamente y en algunas ocasiones será necesario filtrarlas a través de un lienzo.	1) Oral
TRITURADOS	Se obtienen por fragmentación o troceado de plantas y se utilizan para tisanas, para encapsulación y para compresión.	1) Oral
TROCISCO O PASTILLA	Preparación sólida de forma circular, cuadrada u oblonga, que contiene el o los principios activos y aditivos, fabricada por moldeo con azúcar, destinada a ser disuelta lentamente en la boca.	1) Bucal
UNGÜENTO O POMADA	Preparación de consistencia blanda que contiene el o los principios activos y aditivos incorporados a una base apropiada que le da masa y consistencia. Se adhiere y aplica en la piel y mucosas. La base puede ser liposoluble o hidrosoluble, generalmente es anhidra o con un máximo de 20 por ciento de agua. Cuando contiene una base lavable o que se remueve con agua se le denomina también ungüento hidrofílico. El ungüento o pomada oftálmica debe ser estéril.	1) Tópico 2) Oftálmica



3.3. CARACTERÍSTICAS DE UN MEDICAMENTO.

Cuando se adquiere un producto, cual sea, se espera que sea funcional, es decir que sirva para lo que lo adquirimos. Llevando esta realidad al área de la salud, los medicamentos, al ser productos comerciales, de consumo no inmediato y que están destinados al tratamiento y prevención de enfermedades, deben de cumplir con tres características específicas principalmente en beneficio de los pacientes que los reciben:

- ✓ *Eficacia.* Se refiere a que todos los medicamentos deben contener el ó los principios activos específicos para un padecimiento específico así como contener la dosificación requerida para erradicar dicho padecimiento; de esta manera se garantiza el restablecimiento de los pacientes.^{1,2,3,4.}
- ✓ *Seguridad.* Un medicamento sólo debe producir efectos terapéuticos que beneficien a los pacientes, y si presentan efectos adversos, estos deben ser mínimos y controlables. Además, los medicamentos deben de ser *inocuos*, es decir, que su ingreso al organismo no desencadene otro tipo de padecimientos o agrave la enfermedad existente.^{1,2,3,4.}
- ✓ *Calidad.* Al tratarse de productos que no son de consumo inmediato, los medicamentos deben de cumplir con ciertas características denominadas "*Farmacopeicas*" que respalden su eficacia y seguridad. Además, estas especificaciones de calidad son indicio de que los procesos de manufactura y acondicionamiento son realizados bajo las normas establecidas.^{1,2,3,4.}



3.4. NORMAS OFICIALES MEXICANAS.

Así como hay una persona que dirige o que representa una autoridad a la cual se le tienen que justificar las acciones laborales y el por qué de ellas, la Secretaría de Salud es la instancia gubernamental encargada de controlar y distribuir los recursos necesarios en todo el territorio nacional en cuanto a materia de salud se refiere, y una manera de llevar un control sobre las empresas e instituciones dedicadas a promover y fomentar la salud es creando una serie de leyes y normas que se deben de considerar si es que se quiere producir y obtener medicamentos con las características antes mencionadas.

Las **Normas Oficiales Mexicanas**, o mejor conocidas en el ámbito farmacéutico como las **NOM's**, son documentos que contienen la información, requisitos, especificaciones y metodologías que deben de cumplir los productos y servicios que se promueven en nuestro país, por lo que le dan una aplicación nacional y obligatoria. Existen Normas Oficiales Mexicanas que aplican según el campo laboral de cada empresa y todas ellas se encuentran publicadas tanto en el Diario Oficial de la Federación como en el portal de Internet de la Secretaría de Salud.⁸

Para la industria farmacéutica existen varias NOM's a considerar, pero para fines de este trabajo sólo hablaremos brevemente de tres por su importancia con el tema que se está tratando:

- *NOM 059 Buenas practicas de fabricación (BPF) para establecimientos de la industria químico-farmacéutica.* En ella se encuentra todo lo relacionado a las características que debe de tener una planta farmacéutica para producir medicamentos, responsabilidades de las diferentes autoridades dentro de la misma, cuidados del personal para si mismo y para el producto que se está elaborando, flujo de información, etc.⁸



- *NOM 073 Estabilidad de fármacos y medicamentos.* Aquí se especifican las condiciones experimentales que se deben tener en cuenta para establecer la fecha de caducidad de un medicamento así como describir sus condiciones de almacenamiento. Este estudio es de suma importancia ya que permite evaluar si el medicamento es capaz de mantener sus propiedades físicas y químicas por un lapso de tiempo considerable.¹⁰

- *NOM 177 Pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable.* Norma de gran interés ya que en ella se encuentran los lineamientos, condiciones experimentales y requisitos que se necesitan para registrar a un medicamento bajo la denominación de genérico intercambiable.⁹

3.5. PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN.

Con la finalidad de que un producto farmacéutico siempre conserve las mismas características de calidad, seguridad y eficacia, la Secretaría de Salud exige a la industria farmacéutica la existencia y el uso de los Procedimientos Normalizados de Operación.

Los **Procedimientos Normalizados de Operación**, mejor conocidos como **PNO's**, son documentos que describen, con mucho detalle, las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación, un análisis o una acción determinada.⁸



Se trata de documentos que deben responder a ¿qué?, ¿cómo?, ¿dónde?, ¿cuándo? y ¿por qué? de una acción determinada y siempre deben de estar enfocados a:

- ✓ *Seguridad.* Siempre se busca dar seguridad a la persona que va a ejecutar determinado PNO.⁸
- ✓ *Calidad.* Que el producto o el beneficio que se obtiene de realizar una actividad conserve siempre las mismas propiedades que lo caracterizan.⁸
- ✓ *Eficiencia.* Laboralmente se busca el realizar un trabajo bien hecho, en el tiempo mínimo requerido y minimizando al máximo las pérdidas de todo tipo.⁸

3.6. ANÁLISIS DE UN MEDICAMENTO.

La calidad se define como el grado en el que un conjunto de características cumplen con los requisitos mínimos que un producto o servicio debe de tener para satisfacer una necesidad. Para el caso de los medicamentos, existen compendios expedidos ya sea por la Secretaría de Salud o por instituciones internacionales como la FDA de los Estados Unidos (Food and Drug Administration) y la Comisión Europea, entre otras, que indican cuales son las características físicas, químicas y microbiológicas que debe de poseer un medicamento para poder ser considerado un producto de calidad; además, incluyen también las características que deben de cumplir los fármacos y los excipientes para poder ser utilizados en la fabricación de medicamentos.



En México es empleada la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) para analizar tanto los fármacos como los excipientes y los medicamentos. En ella se describe de manera detallada, como en un PNO, como se deben realizar las pruebas para evaluar dichos productos así como los criterios de aceptación o rechazo para su uso. En algunas ocasiones, la FEUM no contiene información sobre algunos fármacos, excipientes o medicamentos y es cuando se recurre a la información presentada por otras farmacopeas como son la Farmacopea de los Estados Unidos (USP/ NF) o la Farmacopea Europea (EPH).

Cuando se analiza un fármaco, excipiente o medicamento, son muy diversas las pruebas que se tienen que realizar y son de acuerdo a las características de cada sustancia en particular, pero existen algunas que se consideran fundamentales para evaluar su calidad:

- *Ensayos de identidad:* Permiten identificar si se trata de la sustancia de interés.¹⁴
- *Pureza / Valoración:* Es el indicativo principal de la calidad de un medicamento, el cual determina en que proporción está el fármaco dentro de una formulación, la cual debe corresponder a la indicada en la especificación del producto.¹⁴
- *Uniformidad de contenido:* Además de verificar que el fármaco esté en la proporción indicada en el medicamento, se debe asegurar de que cada unidad de dosificación contenga dicha cantidad de fármaco.¹⁴
- *Análisis de trazas o impurezas:* Toda sustancia presenta impurezas, pero es importante saber cuales están presentes y en qué cantidad para evitar que un paciente se intoxique al ingerir un medicamento.¹⁴



- *Presencia de microorganismos:* Los microorganismos se encuentran presentes en todos los entornos pero existe un límite permisible y sobre todo de microorganismos patógenos para que no causen daño al organismo, razón por la cual deben ser identificados y cuantificados.¹⁴

3.7. CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS.

Una de las grandes ventajas que ofrece el mercado farmacéutico es la amplia gama de productos existentes para tratar una enfermedad específica, es posible encontrar productos de marcas prestigiadas a precios, en la mayoría de los casos, poco accesibles o hasta los famosísimos “lo mismo pero más barato”, pero ¿en qué radica la diferencia entre todos estos productos? ¿Qué no son todos medicamentos y su función es curar las enfermedades? o a caso ¿los medicamentos son elitistas y se comercializan según el estatus social del enfermo?

Todas estas preguntas son de actualidad y generan polémica, más si se trata de una campaña política o la promoción de una reforma a las leyes que a salud se refieren; pero fuera de todo ese contexto político-económico existen causas desde el punto de vista científico que hacen posible la existencia de un estatus social entre medicamentos.



3.7.1. MEDICAMENTOS INNOVADORES.

Se definen como **medicamentos innovadores ó líderes** a todos aquellos medicamentos que resultan de un proceso de investigación, que están protegidos por una patente y que se reconocen o identifican por una marca comercial.^{9.}

La denominación “innovador” sólo hace alusión a que se trata de un nuevo fármaco nunca antes utilizado y “líder” porque en un periodo de tiempo relativamente largo solamente una compañía comercializará este producto.^{12,13.}

El proceso involucrado en el desarrollo de un medicamento innovador implica diferentes etapas.^{6.}

- I. Descubrimiento de una nueva sustancia que se presume tiene propiedades terapéuticas.
- II. Extracción, purificación e identificación de la sustancia de interés.
- III. Análisis farmacológico que compruebe las propiedades terapéuticas de dicha sustancia en animales de laboratorio, así como la dosis terapéutica y dosis letal. De comprobarse su eficacia y seguridad dicho compuesto se denomina como fármaco.
- IV. Desarrollo de una formulación que permita la administración del fármaco sin afectar los efectos terapéuticos deseados en el organismo. Al concluir satisfactoriamente esta etapa se tiene ya un medicamento.
- V. Pruebas farmacológicas en humanos que aseguren la funcionalidad terapéutica del nuevo medicamento.



VI. Registro del nuevo medicamento. El medicamento se identifica por un nombre comercial denominado “nombre y marca registrada”

Una vez que se cuenta con toda esta información, el proyecto se presenta ante la autoridad competente, en nuestro país la Secretaría de Salud, se solicita la expedición de un registro sanitario y una **Patente**, es decir, un documento de carácter legal que otorga la exclusividad sobre ese nuevo producto. El laboratorio que posee una patente es el único que puede fabricar ese medicamento a nivel mundial, venderlo en donde considere conveniente y al precio que mejor le convenga, esto con la finalidad de recuperar su inversión y tener ganancias; razón por la cual este tipo de medicamentos, en la mayoría de los casos, son costosos y de difícil adquisición porque no se venden en cualquier parte.

Cuando la patente está por expirar, el INPI (instituto Nacional de la Propiedad Intelectual) emite un comunicado haciendo pública la fecha en que dichas patentes se vencen y es a partir de ahí que dicho fármaco pasan a formar parte del dominio público y se le identifica por su nombre químico, denominado *nombre genérico*.

El ejemplo más conocido es el del producto de Laboratorios Bayer: mientras se tuvo la patente el producto se denominó “Aspirina”, al terminar dicha patente, el fármaco se conoce por su nombre químico o genérico, ácido acetilsalicílico.

Cabe mencionar que, en algunas ocasiones, los laboratorios que poseen patentes realizan ciertas modificaciones a sus fórmulas con la finalidad de ponerlas a consideración al INPI y la Secretaría de Salud y conservar la patente por un tiempo más; de ser el fallo aprobatorio, se extiende la patente por un tiempo establecido, de lo contrario, se procede a denominar al fármaco como genérico.



3.7.2. MEDICAMENTOS GENÉRICOS.

Se define un **medicamento genérico** como aquel producto que contiene un fármaco cuyas propiedades terapéuticas ya han sido definidas y que cumple con las características de seguridad, eficiencia y calidad requeridas para ser comercializado.^{9.}

Cuando la Secretaría de Salud da a conocer un fármaco como genérico cualquier laboratorio interesado puede comenzar a desarrollar sus propias formulaciones.^{11.}

Para que se puedan fabricar estos medicamentos se debe de obtener un registro, para lo cual la Secretaría de Salud pide:

- ✓ Comparación del medicamento genérico con el medicamento innovador, es decir, ambos deben contener el o los mismos fármacos, la misma concentración y la misma forma farmacéutica.^{11.}
- ✓ Presentar la formulación de forma cualitativa y cuantitativa: nombrar cada uno de los componentes de la fórmula, tanto fármacos como excipientes, así como las cantidades en que se encuentran cada uno de ellos.^{11.}
- ✓ Presentar toda la información correspondiente al desarrollo del medicamento genérico: proceso de manufactura, controles de proceso, control de calidad de cada materia prima y de materiales de empaque.^{11.}
- ✓ Control de calidad del producto terminado: especificaciones de calidad, métodos analíticos empleados y certificados de análisis.^{11.}



- ✓ Estudio de estabilidad de acuerdo a la *NOM-073 Estabilidad de fármacos y medicamentos*.
- ✓ Si la Secretaría de Salud lo solicita, muestras del medicamento en el empaque propuesto y del o los fármacos incluidos en la formulación.¹¹

Haciendo una comparación entre este tipo de medicamentos y los denominados innovadores se tiene:

a) *En cuanto al efecto terapéutico, éste puede no ser el mismo debido a:*

- La existencia de una amplia gama de presentaciones para un mismo principio activo: polvo, cristales, fármacos recubiertos, etc. Estas diferencias en su composición física hacen que el fármaco se comporte de manera diferente en el organismo desde el momento de disolverse, adsorberse y distribuirse por el organismo ya que tanto el tamaño de partícula y su solubilidad son diferentes para cada caso en particular. De igual forma, existen en el mercado una gran variedad de excipientes cuyas funciones son diversas y su contribución en la formulación pueden ayudar, disminuir o hasta inhibir la función terapéutica del fármaco.
- Existen diversos procesos de manufactura para fabricar determinada forma farmacéutica; por ejemplo, una tableta se puede obtener por tres procesos diferentes. Dependiendo del proceso que se efectúe el polvo o granulo presentará características diferentes en cuanto a la forma y tamaño de partícula, cuyo impacto se verá reflejado en la absorción y distribución del fármaco, principalmente.



b) *En cuanto a la inversión requerida:*

- En muchas ocasiones la elección de materias primas (fármacos, excipientes y materiales de empaque) se eligen en función de las propiedades y beneficios que otorgan y tienen un costo que depende de la calidad extrafarmacopeica (tamaño de partícula, disolución intrínseca, polimorfismo); de esta forma, se puede tener un medicamento que cumpla con los parámetros de calidad requeridos pero conformado por materias primas de baja calidad que tendrán un impacto sobre la biodisponibilidad y finalmente en el paciente que lo ingiere.

- Al invertir en un medicamento que no conlleva un gasto de investigación exhaustivo sumado a la libre elección en cuanto a la calidad de materias primas, se puede lanzar al mercado un producto que cumple con los requisitos de la Secretaría de Salud a un costo más bajo que el denominado innovador.

3.7.3. MEDICAMENTOS GENÉRICOS INTERCAMBIABLES.

Como medida regulatoria ante medicamentos que no cumplen con los estándares de funcionalidad farmacopeica o con un desempeño similar al innovador, aunada a la creciente demanda de medicamentos eficaces y de calidad, la situación económica por la que atraviesa nuestro país y la búsqueda de mejorar la calidad de vida de los mexicanos, la Secretaría de Salud promulgó la NOM-177, en donde establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable con el innovador.⁹



Por definición, un **medicamento genérico intercambiable** es aquel que es equivalente a un medicamento innovador por su dosificación, seguridad, potencia, calidad, efecto en el organismo y tiempo que dura en la sangre. En otras palabras, es aquel que además de cumplir con las características de un medicamento genérico demuestra que es equivalente en cuanto a su capacidad de comportarse de manera semejante dentro del organismo como lo hace el medicamento innovador.^{9.}

Actualmente, ya existen en el mercado un gran número de medicamentos denominados GI, los cuales han demostrado ser intercambiables.

Para demostrar este comportamiento los medicamentos deben de cumplir con diferentes pruebas denominadas “pruebas de intercambiabilidad”, las cuales las realizan empresas especializadas o instituciones llamadas Terceros autorizados, laboratorios totalmente ajenos tanto a la Secretaría de Salud como a los fabricantes de los medicamentos, que son evaluados previamente por expertos de la misma Secretaría para asegurarse de que cumplen con todos los requisitos para la realización de estos estudios.^{9.}

Las pruebas de intercambiabilidad se efectúan comparando tanto el medicamento innovador como el medicamento genérico, al cual durante el estudio se le denomina *medicamento de prueba*, y constan de:^{9.}

- ✓ Perfil de disolución o equivalencia química: Se trata de una prueba química realizada en el laboratorio con instrumentos y sustancias químicas que ayuda a cuantificar la cantidad de fármaco disuelto por unidad de tiempo. En este estudio se hace una comparación del comportamiento entre los medicamentos innovador y el de prueba, mediante un tratamiento estadístico se determina si los medicamentos son intercambiables.^{9.}



- ✓ Estudio de bioequivalencia o equivalencia biológica: Prueba que se realiza en humanos voluntarios sanos cuyo procedimiento implica dos fases, en la primera se ingiere el producto innovador y en la segunda se administra el medicamento de prueba. En cada fase se extraen muestras sanguíneas a determinados tiempos y se hace una comparación de la cantidad de fármaco que llega a la sangre; posteriormente se analizan los resultados mediante programas estadísticos computarizados y se determina si los productos son bioequivalentes o no, es decir si el medicamento de prueba se comporta como el innovador en el organismo.⁹



3.8. FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO GI.

Para la fabricación de un medicamento GI se llevan a cabo una serie de etapas (Figura 1) que involucra desde la factibilidad del proyecto hasta la culminación del medicamento genérico intercambiable GI.

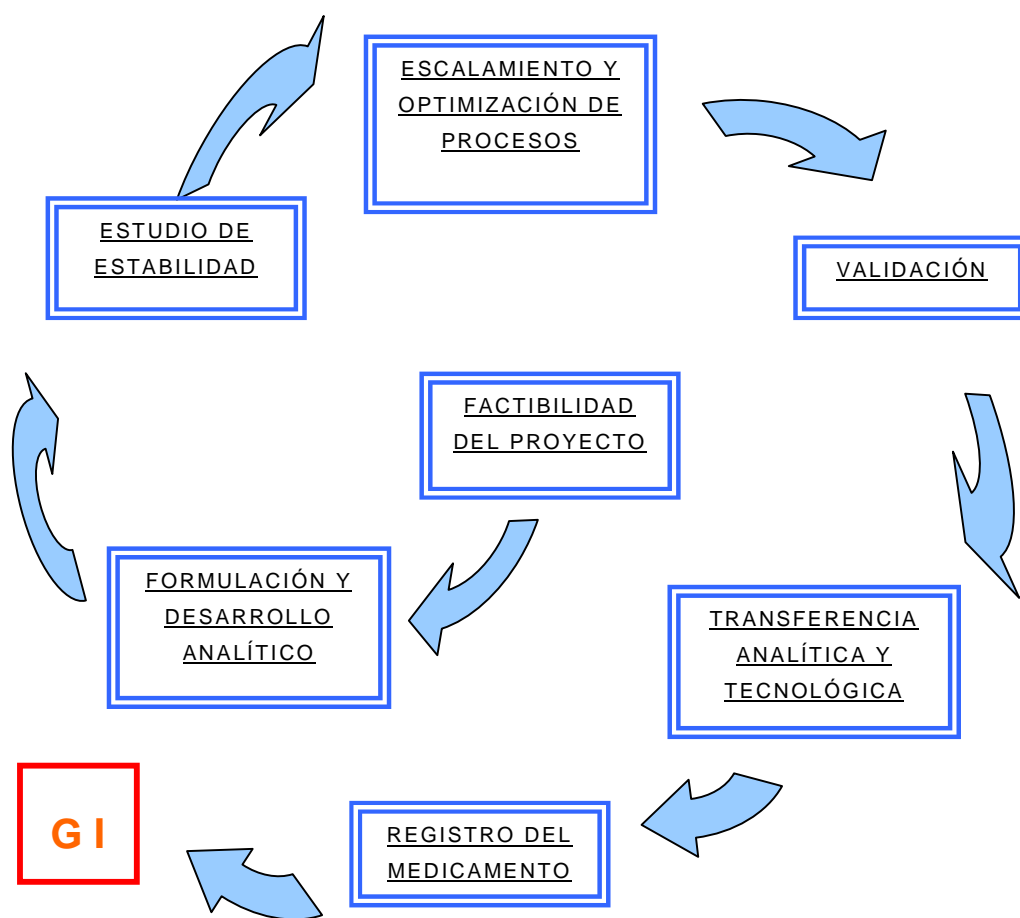


Figura 1. Etapas involucradas en el desarrollo de un medicamento GI.⁶

A continuación se detallan cada una de estas etapas.



3.8.1. FACTIBILIDAD DEL PROYECTO.

Una de las muchas claves para alcanzar una meta o propósito es la planeación, y es el mejor comienzo de cualquier proyecto.

Esta etapa se caracteriza por la evaluación de todos los recursos, tanto materiales como humanos, con los que cuenta la empresa para llevar a cabo una actividad determinada. El desarrollo de medicamentos genéricos intercambiables requiere inicialmente de una junta donde intervienen El Consejo de Administración Dirección general y los Departamentos de Contabilidad, Ventas, Asuntos regulatorios, Investigación y Desarrollo, Producción y Recursos humanos para generar una propuesta de proyecto donde se contemplen aspectos tales como:

- Capital suficiente capaz de sustentar cada una de las etapas del desarrollo ya que un proyecto truncado por causas económicas representa pérdidas materiales y de tiempo difíciles de reponer a corto plazo. ⁶
- Adecuabilidad de la planta para determinado proyecto como lo son el espacio y las condiciones de áreas de producción; material, equipo e instrumentación necesarios así como el estado actual en que se encuentran; equipo de seguridad tanto para el producto a fabricar como para el personal involucrado en cada etapa del proceso; etc. ⁶
- Selección de personal capacitado para realizar las diferentes actividades; asignación de roles, derechos y obligaciones; establecimiento de compromisos y prioridades empresariales; asignación de un calendario de actividades y fechas tentativas para realizar juntas de revisión de proyecto a nivel gerencial; etc. ⁶



El proyecto, de ser aprobado y autorizado por la gerencia competente, debe ser entregado al departamento de Investigación y Desarrollo para iniciar el proyecto con la consigna de contar con el respaldo de todas las áreas involucradas en las etapas subsecuentes.

3.8.2. ETAPA DE FORMULACIÓN Y DESARROLLO ANALÍTICO.

Etapa crítica del desarrollo ya que la información generada será de vital importancia para que el medicamento adquiera la denominación de GI. El trabajo durante esta etapa se realiza en dos áreas, ambas de vital importancia, las denominadas “área de desarrollo farmacéutico” y “área de desarrollo analítico”⁶.

3.8.2.1. Desarrollo farmacéutico.

Esta área tiene como objetivo principal obtener una formulación farmacéutica que permita cumplir con las especificaciones de calidad requeridas para determinado medicamento así como describir dos PNO’s, uno de fabricación y otro de acondicionamiento, que permita la fabricación de dicho medicamento de forma **reproducible**; es decir, que siempre que se fabrique dicho producto, estén presentes las mismas características de calidad. Para lograrlo deben de cubrirse diferentes actividades:⁶

- ✓ Recopilación de toda la información bibliográfica necesaria sobre el principio activo, forma farmacéutica a fabricar, excipientes y material de empaque a utilizar.
- ✓ Evaluación de proveedores para elegir la materia prima, principios activos, excipientes y material de empaque que se ajusten tanto a las necesidades del medicamento a fabricar como al presupuesto establecido en la etapa de planeación del proyecto.



- ✓ Pruebas de formulación evaluando diferentes presentaciones de un mismo principio activo mezclado con diferentes excipientes, todo en función a la forma farmacéutica que se desea fabricar. Esta actividad va de la mano de la descripción de diferentes PNO's que permitan obtener productos con características diferentes.

3.8.2.2. Desarrollo analítico.

El objetivo de esta área es proporcionar todas las herramientas de análisis necesarias para evaluar la calidad del producto que el área de desarrollo farmacéutico fabrica según las especificaciones exigidas por la Secretaría de Salud emitidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) u otras instancias de regulación. Las actividades a realizar en esta área son: ⁶

- ✓ Análisis fisicoquímico y microbiológico tanto de las materias primas, material de empaque, producto intermedio y producto terminado requeridos durante toda la etapa de formulación.
- ✓ Desarrollo y validación de técnicas analíticas para medicamentos que no se encuentran compendiados, es decir, que no hay técnicas de análisis reportadas ni en la FEUM ni en farmacopeas internacionales.
- ✓ Mantenimiento interno de todos los instrumentos con los que cuenta el área de Investigación y desarrollo.
- ✓ Análisis fisicoquímico y microbiológico de las formulas elegidas durante el estudio de estabilidad.



Una vez que se cuenta con diferentes formulaciones que cumplen con los criterios de calidad establecidos y que sus respectivos procedimientos normalizados de operación son acordes a las condiciones de la planta farmacéutica se procede a realizar la prueba de perfil de disolución, en la cual se compara el comportamiento de cada uno de los medicamentos de prueba fabricados contra el del medicamento innovador. Esta prueba se realiza en un equipo llamado Disolutor, el cual se muestra en la Figura no. 3:



Figura 2. Disolutor automatizado.

La prueba de equivalencia química permite visualizar como es la disolución tanto del medicamento de referencia como del medicamento de prueba, simula un comportamiento in vitro y permite cuantificar, mediante una técnica analítica específica para el fármaco de interés, la cantidad de fármaco que se está disolviendo en el medio de disolución por unidad de tiempo⁹. Con los resultados obtenidos se crean curvas denominadas **perfiles de disolución** que, por comparación y un cálculo estadístico, permiten determinar si alguna de nuestras formulaciones de prueba se comporta como el medicamento innovador.⁹



Visualmente se puede comparar ambas curvas y es posible intuir si son o no semejantes; pero para tomar una decisión científica se realiza un cálculo estadístico denominado **Factor de similitud** o **F2**, cuyo valor debe de ser mayor o igual a 50 para considerar un comportamiento similar; mientras un valor de F2 se aproxime más a 100 esto indica que las diferencias entre ambos medicamentos en cuanto su comportamiento "*in vitro*" (condiciones de laboratorio) son mínimas.

En muchas ocasiones no se logra obtener un F2 satisfactorio y lo que procede es seleccionar las mejores formulaciones y realizar modificaciones tanto en las proporciones de excipientes como en los procesos de manufactura para poder asemejar más los perfiles de disolución.

Cabe mencionar que esta prueba es, dependiendo del fármaco que se trabaje, determinante para que le sea asignada la denominación de GI a un medicamento de prueba; pero para otros casos, esta prueba no tiene validez de comparación y se asigna la denominación GI mediante el estudio de biodisponibilidad.⁹

Para el departamento de Investigación y Desarrollo la prueba de perfil de disolución siempre se realiza ya que es un indicativo del comportamiento del fármaco dentro del organismo, es decir, mientras las tabletas tengan un valor de F2 cercano a 100 es de esperarse un comportamiento similar al realizarse el estudio de biodisponibilidad respectivo.⁹



3.8.3. ESTUDIO DE ESTABILIDAD.

Las formulaciones que tienen una similitud aceptable con el medicamento innovador y que cumplen con las características de calidad requeridas son acondicionadas en diferentes materiales de empaque primario y se someten al estudio de estabilidad, el cual consta de dos etapas:

- Estabilidad a largo plazo. La muestra se somete a condiciones de temperatura y humedad ambientales (30.0 °C, 65.0 %Hrel) durante un periodo de 3, 6, 9 y 12 meses. El medicamento se analiza al finalizar cada periodo de tiempo así como al inicio del estudio.¹⁰
- Estabilidad acelerada. La muestra se somete a condiciones extremas de temperatura y humedad (45.0 °C, 75.0 %Hrel) durante un periodo de 1 y 3 meses. El medicamento se analiza al finalizar cada periodo de tiempo así como al inicio del estudio.¹⁰

Durante este estudio de estabilidad se verifica que las formulaciones de prueba sean estables por un tiempo prolongado y que sus características físicas, químicas y microbiológicas permanezcan dentro de los límites especificados al ser sometidos a la influencia de estos factores ambientales (temperatura y humedad) principalmente. La finalidad de este estudio es determinar cual es la mejor formulación capaz de soportar la influencia de factores ambientales tales como la temperatura y la humedad, seleccionar el empaque primario que de estabilidad y seguridad al producto así como determinar el periodo de caducidad y las mejores condiciones de almacenamiento.¹⁰

Una vez que concluye la evaluación de la estabilidad se procede a la elección del medicamento más estable cuyo perfil de disolución se asemeja al del medicamento innovador y con un PNO definido bajo las condiciones de la planta



farmacéutica; si procede, se debe fabricar un lote industrial con el cual se proporcionarán la cantidad de muestras necesarias para efectuar tanto el estudio de biodisponibilidad como el estudio de estabilidad correspondiente.¹⁰

3.8.4. ESCALAMIENTO Y OPTIMIZACIÓN DE PROCESOS.

Una vez que el medicamento en su presentación comercial (sistema forma farmacéutica-envase) ha demostrado a escala piloto (100,000 unidades de dosis/lote ó el 10% del tamaño industrial) que cumple con la calidad requerida farmacopeicamente, de funcionalidad *in vitro* (equivalencia química) y de estabilidad se inician los trabajos de escalamiento a nivel industrial.⁹

Dicha etapa consiste en fabricar el medicamento en cantidades industriales y para ello se ajusta la ingeniería de proceso en cuanto a las características de la maquinaria industrial (geometría de la maquinaria, velocidad, fuerza de corte, variación de maquinaria). Una vez hechos los ajustes y establecido el proceso a escala industrial este es optimizado es decir ajustado para mejorar el rendimiento y el costo-beneficio. Una vez optimizado requiere ser validado, es decir demostrar que el proceso es confiable.⁹

3.8.5. ETAPA DE VALIDACIÓN.

Tal y como se ha estado reafirmando a lo largo de este trabajo, un medicamento debe de cumplir con las características de seguridad, eficacia y calidad requeridas para su consumo, y la única manera de lograrlo es garantizando que siempre que se fabrique determinado medicamento tendrá las mismas propiedades, es decir, siempre será del mismo color, la misma forma y en el mismo empaque, entre otras. La manera de hacer que esto sea comprobable es validando tanto el proceso de manufactura como las técnicas de análisis.



En cuanto a las técnicas de análisis no hay mucho problema ya que en la mayoría de los casos las monografías de principios activos, excipientes y medicamentos son emitidas por la Secretaría de Salud mediante la FEUM u otras farmacopeas internacionales. Sólo cuando se generan técnicas de análisis nuevas o cuando se hacen ajustes a técnicas ya establecidas si se debe de justificar y de mostrar que dichos análisis son confiables y reproducibles.

En cambio, todos los procesos de manufactura deben ser validados con la finalidad de demostrar que siempre se obtendra un medicamento con las mismas propiedades físicas y químicas, y por consiguiente, también terapéuticas.

El departamento de Validación es el encargado de realizar todas estas demostraciones y toman como guía los manuales y documentos emitidos por dependencias especializadas en el proceso de Validación tanto de técnicas analíticas como de proceso, por ejemplo la FEUM, USP, CIPAM, etc.

3.8.6. TRANSFERENCIA ANALÍTICA Y TECNOLÓGICA.

Una vez que se recibe la noticia de que el medicamento de prueba pasó la prueba de bioequivalencia, se procede a planear la fabricación en planta y para ello se da inicio a la etapa de transferencia, la cual consta de dos partes:⁶

- 1) Una dirigida al departamento de Producción en la cual se hace entrega de la orden de fabricación incluyendo toda la información referente a las características del principio activo, excipientes y materiales de empaque a utilizar así como del Procedimiento Normalizado de Operación respectivo. En esta etapa, en conjunto, los departamentos de Producción e Investigación fabrican un lote industrial siguiendo la orden de fabricación y el PNO establecido, se llevan a cabo controles de proceso para detectar posibles inconsistencias y en ese momento tomar acciones correctivas.



- 2) La segunda es dirigida al departamento de Control de Calidad en donde se hace entrega de las monografías analíticas correspondientes al análisis de cada materia prima a utilizar así como de los productos intermedio y terminado ha fabricar. En esta etapa tanto el departamento de Control de Calidad y el de Investigación y Desarrollo trabajan conjuntamente analizando tanto las materias primas como los productos intermedio y terminado con la finalidad de cerciorarse de que las técnicas analíticas proporcionadas sean entendibles y ejecutables por cualquier químico.

Una vez realizadas las transferencias pertinentes, se firma una constancia donde se ratifica que toda la información proporcionada por Investigación y Desarrollo a los departamentos correspondientes es clara y ejecutable.

3.8.7. REGISTRO DEL MEDICAMENTO GI.

Durante todo este largo proceso se genera mucha información y es necesario seleccionarla y agruparla ya que para el registro de un nuevo medicamento GI no toda la información es de interés. El Departamento de Asuntos Regulatorios y Gestoría son los encargados de hacer los trámites necesarios para que el nuevo medicamento GI sea registrado o modificado en su registro ante la Secretaría de Salud y pueda ser puesto a la venta con su nueva denominación de GI. Dichos departamentos solicitan la información requerida al Departamento de Investigación y Desarrollo y comienzan a armar lo que se conoce como “**Expediente legal**”, que no es más que la documentación técnica, legal y científica que comprueba que el medicamento de prueba cumple con los requisitos para ser denominado GI.¹¹



Entre toda la información que se recopila en un Expediente legal destaca: ¹¹.

- ✓ Fórmula cualitativa y cuantitativa del producto así como la descripción del sistema contenedor-cierre.
- ✓ Descripción y diagrama de flujo del proceso de fabricación del producto y controles de proceso.
- ✓ Especificaciones y técnica de análisis de principios activos y materias primas adicionales.
- ✓ Certificados de análisis de las materias primas.
- ✓ Especificaciones y técnica de análisis de producto terminado.
- ✓ Órdenes de producción del lote piloto.
- ✓ Certificados de producto terminado.
- ✓ Protocolo de estabilidad a largo plazo y reporte de estudio de estabilidad, adjuntando datos y resultados analíticos impresos de los periodos inicial y final.
- ✓ Especificaciones de los materiales de empaque.
- ✓ Proyectos de marbete por duplicado para autorizar.
- ✓ Información para prescribir amplia y reducida por duplicado para autorizar.



- ✓ Documentos que requiere enviar el fabricante de cada una de las materias primas:
 - Nombre de los fabricantes y domicilio completo de las instalaciones en donde se fabrican los fármacos.
 - Documento que compruebe el cumplimiento de las BPM emitido por la autoridad competente del país de origen para los fármacos.
 - Diagrama de flujo del proceso de fabricación y de envasado del fármaco incluyendo los controles de proceso.
 - Documento del fabricante que avale que el proceso ha sido validado.
 - Características físicas y químicas, incluyendo cuando proceda, para el caso de fármacos sólidos, sus características de cristalinidad.
 - Especificaciones del fármaco incluyendo niveles de impurezas y disolventes residuales.
 - Justificación de las especificaciones cuando no sean farmacopeicas.
 - Informes de los estudios de estabilidad de acuerdo a la norma oficial vigente.
 - Certificado de análisis del fabricante del fármaco.
 - Información analítica tipo de las sustancias de referencia y de las muestras.
 - Descripción y características del material de envase.

- ✓ Referencias e información bibliográfica.

- ✓ Presentar el informe completo de la prueba correspondiente a la prueba de intercambiabilidad realizada (perfil de disolución ó prueba de biodisponibilidad)



- ✓ Certificado de BPM (Buenas Prácticas de Manufactura) del medicamento por el laboratorio.

3.9. INFORMACIÓN DE PENTOXIFILINA.

3.9.1. USO CLINICO Y FARMACOLOGIA.

La pentoxifilina es un agente hemorreológico que mejora el flujo sanguíneo al disminuir su viscosidad y mejorar la flexibilidad de los eritrocitos. Estas acciones mejoran el flujo sanguíneo y la oxigenación de los tejidos en pacientes con patología crónica de las arterias periféricas. Esta indicada para pacientes con claudicación intermitente debida a las enfermedades arteriales oclusivas crónicas de las extremidades. La dosificación usual es de una tableta tres veces al día con las comidas.^{18.}

3.9.2. CRITERIOS PARA DETERMINAR EL TIPO DE PRUEBA DE INTERCAMBIABILIDAD

De acuerdo a la COFEPRIS los criterios para determinar el tipo de prueba de intercambiabilidad, para considerar a un medicamento como genérico intercambiable.^{26.}

I. Los medicamentos que no requieren someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia son:

- a) Las soluciones acuosas para uso parenteral;
- 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 y cuyo tamaño de partícula sea demostradamente igual al del innovador.

II. Todos los medicamentos sólidos orales, con excepción de los que se encuentren en alguno o más de los supuestos señalados en la siguiente fracción, deberán someterse a pruebas de perfil de disolución. Podrán exentar las pruebas de bioequivalencia aquellos fármacos que, sin estar incluidos en cualquiera de los supuestos anteriores, demuestren experimentalmente o mediante el empleo de equivalencia publicada en fuentes indexadas, que tienen una alta solubilidad. Si este fuera el caso se deberán realizar pruebas de perfil de disolución en tres diferentes pH (1, 4.5 y 6.8). En caso de que los perfiles de disolución no sean satisfactorios siempre se podrá realizar la prueba de bioequivalencia a la que se considera como el estándar de oro.²⁶

III Para determinar si un medicamento deberá ser sometido a Bioequivalencia se seguirán los siguientes criterios:²⁶

CRITERIO 1: FORMA FARMACÉUTICA

a) Todas las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata

b) Todas las formas farmacéuticas de liberación modificada

c) Todas las formas farmacéuticas no orales de acción sistemática (rectales, vaginales, transdérmicas)

d) Formas farmacéuticas en suspensión y emulsión

e) Formas farmacéuticas con combinación de activos



CRITERIO 2: MARGEN TERAPÉUTICO ESTRECHO

a) Deben ser considerados todos aquellos medicamentos en los que la relación entre su concentración terapéutica y su concentración tóxica sea muy cercana, así como todos aquellos medicamentos que presenten efectos tóxicos a sus concentraciones terapéuticas.

CRITERIO 3: GRUPO TERAPÉUTICO

a) Todos aquellos medicamentos que pertenezcan a los siguientes grupos terapéuticos debido a la necesidad de mantener concentraciones plasmáticas estables y ser utilizados para el tratamiento de padecimientos graves:

1. Antibióticos
2. Hormonales
3. Antineoplásicos
4. Cardiotónicos
5. Antiepilépticos
6. Inmunosupresores
7. Virostáticos
8. Hipoglucemiantes

CRITERIO 4: FARMACOCINÉTICO

- a) Medicamentos con farmacocinética no lineal
- b) Medicamentos con baja absorción conocida
- b) Medicamentos que presentan un alto metabolismo de primer paso (mayor de 70%)
- c) Medicamentos con vías metabólicas combinadas
- d) Medicamentos sin información sobre su farmacocinética



CRITERIO 5: FISICOQUÍMICO

- a) Fármacos con baja solubilidad
- b) Fármacos con polimorfismo
- c) Fármacos altamente inestables

Todos los fármacos que se encuentren en cualquiera de los supuestos anteriores deberán presentar para su inclusión en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables una prueba de bioequivalencia.

En el diagrama anexo se describe la secuencia de decisiones para asignar, a determinado medicamento, la prueba de intercambiabilidad que le corresponde.

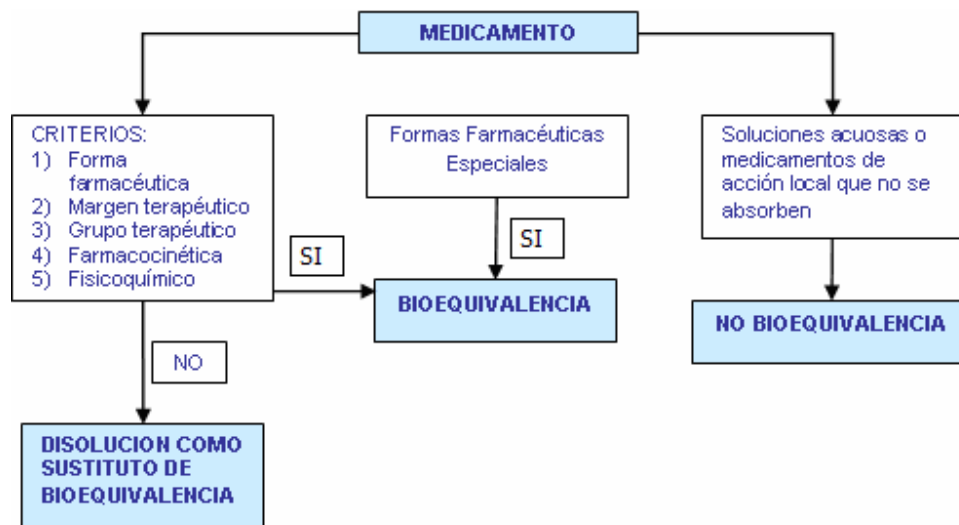


Figura 3. Diagrama de flujo de criterios para determinar el tipo de prueba de Intercambiabilidad.^{26.}



En caso de no existir información suficiente de un medicamento, debidamente acreditada en publicaciones internacionales, se deberá en todos los casos realizar la prueba de bioequivalencia, aun cuando no se encuentre en ninguno de los supuestos anteriores.

Pentoxifilina al ser un fármaco de liberación modificada esta dentro de la prueba C por lo que se tiene que realizar prueba de biodisponibilidad.

Y se debe realizar prueba *in vitro* para la preaprobación de control de calidad.

3.9.3. CLASIFICACIÓN BIOFARMACEUTICA.

En base a la solubilidad y permeabilidad de los fármacos, se recomienda el siguiente Sistema de Clasificación de Biofarmacéutica:²⁷

Caso 1: Fármacos de alta solubilidad - alta permeabilidad

Caso 2: Fármacos de baja solubilidad - alta permeabilidad

Caso 3: Fármacos de alta solubilidad - baja permeabilidad

Caso 4: Fármacos de baja solubilidad - baja permeabilidad

Se puede utilizar esta clasificación como base para establecer las especificaciones de disolución *in vitro* y también puede proveer una base para predecir la probabilidad de lograr una correlación *in vivo-in vitro* (IVIVC) exitosa.

Pentoxifilina entra en la clase 3 de la clasificación biofarmacéutica es decir tiene alta solubilidad y baja permeabilidad por lo cual se realiza la prueba *in vitro*.



3.9.4. REQUISITOS DE LA PRUEBA *IN VITRO*.

Se debe realizar la prueba de liberación con 12 unidades del producto de prueba y del producto de referencia utilizando los lotes para estudios biológicos⁹.

Ensayo 1. * Medio de disolución. Agua, 900.0 ó 1000.0 mL a una temperatura de 37.0 °C ± 2.0 °C.

- * Aparato no. 2 (paletas), 100.0 rpm.
- * Tiempo de muestreo. 1.0, 4.0, 8.0 y 12.0 horas.

* Procedimiento. Colocar una gragea en cada uno de los vasos que contienen el medio de disolución, manteniendo la temperatura del medio de disolución de manera constante. Al término de cada tiempo de muestreo, determinar la cantidad de pentoxifilina disuelta empleando un espectrofotómetro de absorción UV ajustado a una longitud de onda de 274.0 nm, filtrando porciones de cada uno de los vasos que contienen el medio de disolución y la muestra disuelta, diluyendo la alícuota de muestra adecuadamente empleando medio de disolución como disolvente. Realizar la comparación con una solución estándar de concentración conocida de estándar de pentoxifilina USP empleando como disolvente el mismo de disolución.^{9,20}.

- Tolerancia. El porcentaje de pentoxifilina disuelta calculado en el tiempo especificado debe cumplir con los criterios que muestra la tabla siguiente de acuerdo con USP 29, NF 24:

Tiempo (h)	% Pentoxifilina disuelto.
1.0	No más del 30.0 %
4.0	Entre 30.0% y 50.0 %
8.0	No menos del 60.0 %
12.0	No menos del 80.0 %



Una vez terminada la disolución se calcula si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo o menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes.

La liberación del fármaco se debe ajustar a los límites de aceptación L1 que indica que ningún valor individual se encuentra fuera de los intervalos especificados y en el momento final de la prueba ningún valor individual es menor que la cantidad especificada. Si esto no se cumple se procede a llevar la prueba hasta el nivel L2 que dice: el valor promedio de las 12 unidades ($L1 + L2$) se encuentra dentro de cada intervalo especificado y no es menor que la cantidad especificada en el momento final de la prueba; ningún valor representa más del 10% del contenido declarado, fuera de los intervalos especificados, y ningún valor representa más del 10% del contenido declarado por debajo de la cantidad especificada en el momento final de la prueba.^{16,17.}



IV. ACTIVIDADES DESARROLLADAS.

4.1. PERFILES DE DISOLUCIÓN.

En el Departamento de Investigación y Desarrollo, entre otras cosas se realiza el estudio de los perfiles de disolución de diferentes formulaciones desarrolladas en el área de Desarrollo Galénico e Ingeniería de Procesos. El perfil de disolución es útil para evaluar el desempeño *in Vitro* de una fórmula y así como su desempeño respecto de aquel del medicamento líder o innovador. La realización de esta actividad se hace según la USP ya que la técnica de evaluación de disolución del medicamento que contiene Pentoxifilina se encuentra compendiada ahí.

Las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos, se deben llevar de acuerdo a la *Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998*, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable.

El medicamento que contiene Pentoxifilina como principio activo, al ser considerado de liberación modificada, está dentro de la clasificación de prueba C (Prueba de Bioequivalencia).²⁶

Sin embargo en el marco de la investigación y como se requiere demostrar la equivalencia química (Perfil de Disolución), este es empleado específicamente en mi área laboral por las siguientes razones:

- Como prueba de control de calidad: al ser un medicamento de liberación modificada tiene que cumplir con ciertos porcentajes disueltos por unidad de tiempo los cuales están compendiados en la USP. Además, Pentoxifilina al ser considerada como un fármaco de alta solubilidad y baja permeabilidad (clase 3) debe ser monitoreada *in vitro* para poder tener una mayor seguridad de que el medicamento cumpla con su efecto a largo plazo.



- Como control de proceso: el perfil de disolución nos permite detectar posibles cambios en las características de las materias primas adquiridas para la fabricación de un medicamento GI así como detectar posibles cambios realizados en su proceso de manufactura; todas estas modificaciones se ven reflejadas en cambios en la cinética de disolución del medicamento.
- Como indicativo de prueba de bioequivalencia: por la experiencia adquirida en el desarrollo de otros medicamentos GI, se puede decir que mientras mas acerquemos el comportamiento *in vitro* del medicamento de referencia nuestro medicamento prueba, al someterse al estudio de bioequivalencia, tendrá un comportamiento muy similar al de referencia y tener la confianza de que los resultados serán satisfactorios.

En cuanto a la prueba de disolución se refiere, se tienen que realizar los perfiles con 12 unidades es decir por duplicado, tanto del medicamento de prueba como del de referencia en las mismas condiciones experimentales. Esta parte se realiza con cada lote piloto de las diferentes pre-formulaciones hasta llegar a escoger la que mas se asemeje al perfil de disolución del medicamento de referencia, para dar paso a la fabricación del lote industrial que será sometido nuevamente a la prueba de perfil para constatar que no hay modificaciones en la disolución del medicamento.

El método de evaluación del perfil de disolución se debe establecer antes de realizar el estudio incluyendo las condiciones experimentales como medio de disolución, aparato utilizado, velocidad de agitación, método de análisis, tiempo de muestreo, forma de muestreo y fórmula de cálculo. Esto se debe hacer realizando una monografía analítica del producto incluyendo todas y cada una de las condiciones experimentales así como el aparato (canastillas o propelas) que se utilizara para llevar acabo la disolución, el detector que se tiene que utilizar ya sea acoplado la técnica de HPLC o Espectrofotometria UV-Visible.



Para realizar el perfil de disolución, deben seleccionarse por lo menos cinco tiempos de muestreo (excepto el tiempo cero) que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Para el caso de Pentoxifilina ya existe una técnica compendiada en el USP que ya establece los tiempos de muestreo así como las condiciones que se deben cumplir en cada tiempo.

El volumen extraído puede o no reemplazarse, cuando no se reemplace el volumen no debe extraerse más del 10% del volumen de disolución, en cualquier caso, para el cálculo de porcentaje disuelto se debe considerar el volumen de la alícuota y la cantidad extraída de cada muestreo. En el caso de los disolutores automatizados el volumen se reemplaza automáticamente en la toma de cada una de las muestras esto es, para disoluciones de comprimidos de liberación prolongada o modificada en los cuales se requiere la extracción de un volumen mayor al 10% que es el caso del medicamento Pentoxifilina no es necesario reemplazar los volúmenes ya que el disolutor con el que cuenta el Departamento de Instrumentación Analítica toma las muestras y recircula el medio de disolución a los vasos evitando así el reemplazo de volúmenes.

Una vez terminados los perfiles de disolución se procede a evaluarlos, esto es se debe calcular el porcentaje disuelto con respecto a la dosis nominal del fármaco.

Se deben reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo.

Se realiza un gráfico de los porcentajes disueltos promedio y los de cada unidad de dosificación contra el tiempo.



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

$$f = 50 \text{ Log} \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Donde:

n= Numero 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.

Un factor de similitud entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares.

A continuación se muestra una parte del trabajo desarrollado para la evaluación de tres diferentes pre-formulas del medicamento que contiene pentoxifilna como principio activo ya que se hicieron pruebas piloto para poder saber que pre-formulación es la más semejante al medicamento innovador.

Cada una de las pre-formulaciones será denominada por formula A, B y C según sea el caso. Se mostraran los perfiles de disolución del medicamento de referencia y los perfiles de disolución de los medicamentos de prueba así como la evaluación de cada uno de ellos contra el medicamento de referencia por medio del factor de similitud.



El disolutor automatizado acoplado a espectrofotometro UV-visible que se utiliza en el laboratorio para la realización de los perfiles de disolución cuenta con una computadora que contiene un programa el cual transforma las lecturas de absorbancia por medio de un algoritmo de cálculo determinando el porcentaje disuelto por unidad de dosis, así mismo de esta manera lleva acabo un gráfico de porcentaje disuelto contra tiempo. Una vez hecha la transformación de resultados se procede a realizar el cálculo de factor de similitud del medicamento de referencia contra el medicamento de prueba siempre y cuando cumpla con las especificaciones de calidad establecidas en la Farmacopea como son:

No debe existir una diferencia mayor al 5% entre la valoración del medicamento de referencia contra el medicamento de prueba.

Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo o menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes.

A continuación se muestra un reporte con los datos procesados que da el programa una vez terminada la prueba de disolución.

Todo el análisis se realiza por duplicado ya que se tiene que hacer la determinación para 12 comprimidos.

Esta gráfica muestra la cantidad de porcentaje disuelto por unidad de dosis contra tiempo del medicamento de referencia.

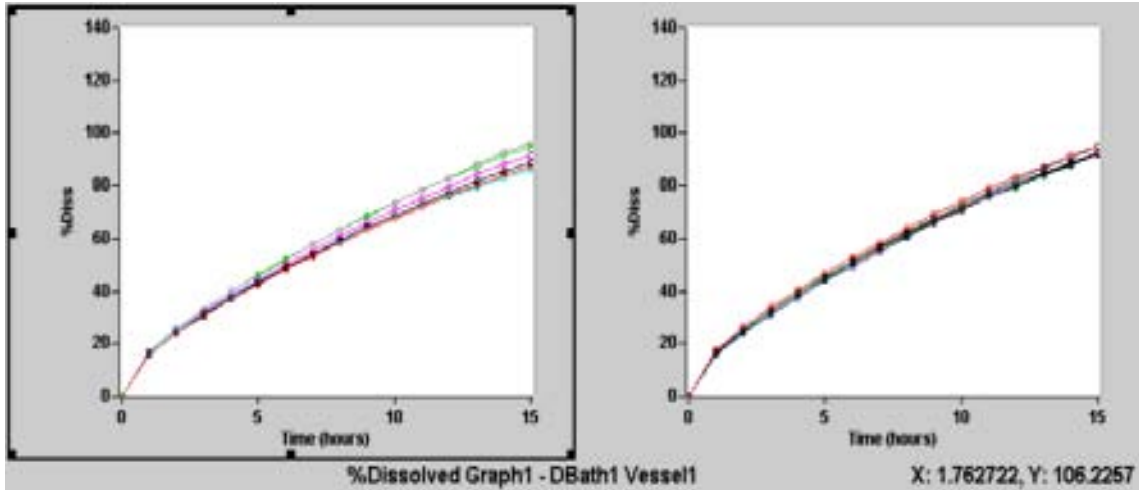


Figura 4. Perfil de disolución del medicamento de referencia.

Estos datos muestran el porcentaje disuelto por unidad de dosis por cada vaso.

%Disuelto

Tiempo (Horas)	Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)	Vaso 4 (%)	Vaso 5 (%)	Vaso 6 (%)
0.0	-0.1	0.0	-0.1	-0.0	-0.1	-0.1
1.0	15.5	17.2	16.2	16.2	17.0	15.7
2.0	23.7	25.8	24.7	24.5	25.7	24.0
3.0	30.7	33.3	31.9	31.4	33.0	30.9
4.0	36.9	39.9	38.4	37.6	39.7	37.3
5.0	42.7	46.2	44.4	43.4	46.0	43.1
6.0	48.2	52.2	50.2	48.8	52.0	48.8
7.0	53.4	57.8	55.6	53.9	57.6	54.1
8.0	58.4	63.3	60.8	58.8	63.1	59.2
9.0	63.2	68.5	66.0	63.4	68.4	64.0
10.0	67.6	73.5	70.7	67.8	73.3	68.7
11.0	72.1	78.4	75.3	72.0	78.2	73.2
12.0	76.3	83.1	79.6	75.9	82.9	77.6
13.0	80.1	87.3	84.3	79.5	88.0	81.6
14.0	83.8	91.3	88.4	82.9	92.6	85.4
15.0	87.1	94.4	91.3	85.9	95.9	88.9



%Disuelto

Tiempo (Horas)	Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)	Vaso 4 (%)	Vaso 5 (%)	Vaso 6 (%)
0.0	-0.1	0.0	-0.1	-0.0	-0.1	-0.0
1.0	17.4	16.6	16.1	16.5	15.7	16.4
2.0	26.1	25.2	24.7	25.0	24.1	25.1
3.0	33.6	32.6	31.9	32.3	31.3	32.5
4.0	40.3	39.3	38.5	38.9	37.8	39.2
5.0	46.6	45.4	44.6	45.0	43.9	45.5
6.0	52.6	51.3	50.4	50.8	49.7	51.4
7.0	58.4	56.8	55.9	56.3	55.3	57.0
8.0	63.8	62.2	61.1	61.5	60.7	62.6
9.0	69.1	67.3	66.1	66.5	65.8	67.8
10.0	74.0	72.0	70.9	71.3	70.8	72.8
11.0	78.8	76.6	75.5	75.9	75.5	77.6
12.0	83.3	81.0	79.8	80.2	80.0	82.1
13.0	87.4	85.1	83.8	84.3	84.4	86.5
14.0	91.3	89.0	87.7	88.1	88.4	90.7
15.0	94.8	92.6	91.9	91.9	92.1	94.9

Para fines prácticos en lo posterior solo se mostraran las gráficas de los perfiles de disolución, así como los datos de por ciento disuelto por unidad de dosis de cada una de las formulas de prueba ya que estos datos son los que se utilizan para el tratamiento estadístico de los mismos y determinar de los factores de similitud como se muestra a continuación.

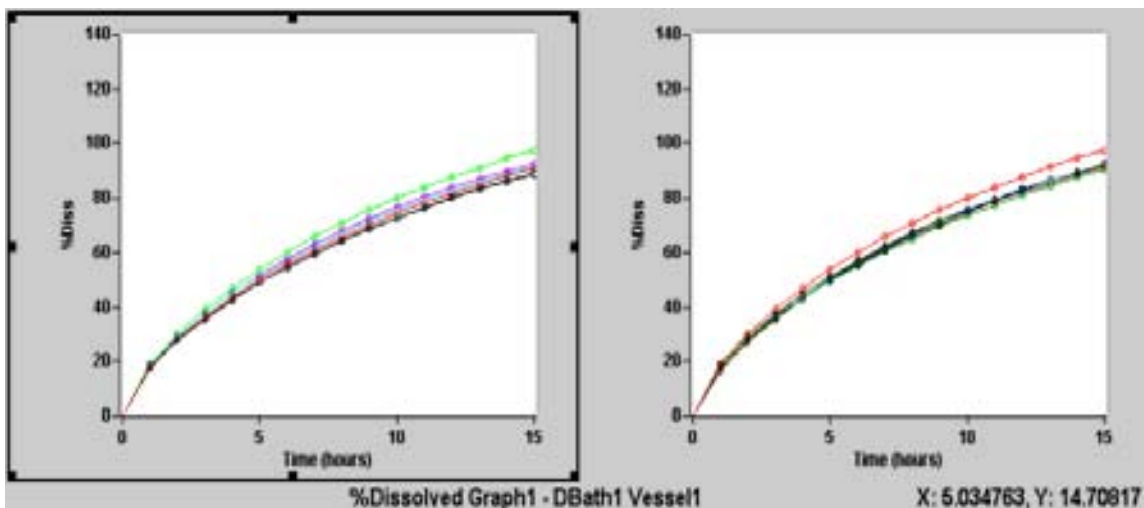


Figura 5. Perfil de disolución de Medicamento de Prueba Formula A.



Reporte de Disolutor 1 %Disuelto

Tiempo (Horas)	Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)	Vaso 4 (%)	Vaso 5 (%)	Vaso 6 (%)
0.0	-0.1	-0.1	-0.1	-0.1	-0.2	-0.2
1.0	17.8	19.2	18.5	18.5	17.6	17.5
2.0	28.2	30.2	28.9	29.1	28.1	27.5
3.0	36.5	39.2	37.6	37.6	35.9	35.6
4.0	43.7	46.9	45.0	45.0	42.9	42.6
5.0	50.2	53.8	51.7	51.4	49.2	48.8
6.0	55.9	60.1	57.8	57.2	54.9	54.4
7.0	61.2	65.7	63.2	62.5	60.1	59.5
8.0	66.0	70.9	68.1	67.3	64.9	64.2
9.0	70.5	75.6	72.7	71.7	69.3	68.6
10.0	74.6	80.0	76.8	75.6	73.3	72.7
11.0	78.4	83.9	80.6	79.3	77.1	76.4
12.0	81.9	87.7	84.1	82.7	80.5	80.0
13.0	85.2	91.1	87.2	85.9	83.8	83.1
14.0	88.1	94.5	90.1	88.7	86.7	86.1
15.0	90.8	97.6	92.8	91.4	89.4	88.8

Reporte de Disolutor 2 %Disuelto

Tiempo (Horas)	Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)	Vaso 4 (%)	Vaso 5 (%)	Vaso 6 (%)
0.0	-0.1	-0.4	-0.1	-0.1	-0.1	-0.2
1.0	19.3	16.6	17.7	18.6	18.2	18.0
2.0	30.2	27.1	27.7	29.2	28.6	28.3
3.0	39.1	35.6	36.0	37.7	37.0	36.7
4.0	46.9	42.9	43.0	45.0	44.4	43.9
5.0	53.8	49.4	49.3	51.4	50.8	50.4
6.0	59.9	55.3	55.0	57.2	56.7	56.3
7.0	65.7	60.8	60.2	62.5	62.1	61.6
8.0	70.9	65.8	65.0	67.3	66.9	66.5
9.0	75.7	70.5	69.5	71.7	71.5	71.1
10.0	80.1	74.8	73.7	75.8	75.7	75.4
11.0	84.2	78.7	77.6	79.6	79.6	79.3
12.0	87.9	82.3	81.1	83.2	83.1	83.0
13.0	91.4	85.7	84.5	86.5	86.5	86.4
14.0	94.7	88.9	87.5	89.5	89.5	89.6
15.0	97.4	91.8	90.3	92.3	92.4	92.5

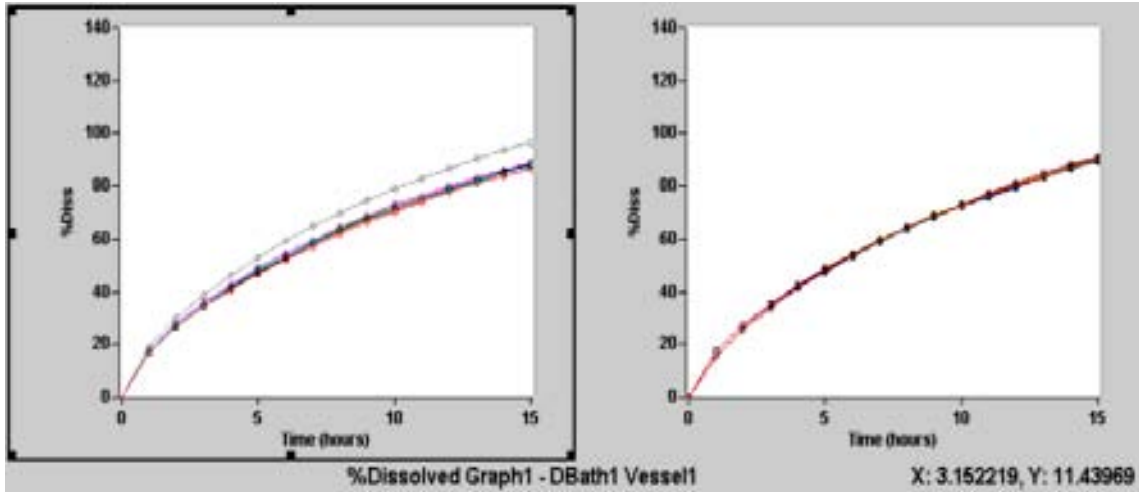


Figura 6. Perfil de disolución de Medicamento de Prueba Formula B.

Reporte de Disolutor 1
%Disuelto

Tiempo (Horas)	Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)	Vaso 4 (%)	Vaso 5 (%)	Vaso 6 (%)
0.0	0.0	-0.1	-0.1	-0.1	-0.1	-0.1
1.0	17.0	17.5	17.7	17.4	19.1	16.9
2.0	26.5	27.2	27.7	27.3	29.9	26.6
3.0	34.3	35.3	35.7	35.3	38.7	34.4
4.0	41.1	42.2	42.7	42.1	46.3	41.3
5.0	47.0	48.4	48.9	48.2	53.1	47.5
6.0	52.5	54.1	54.5	53.7	59.1	53.1
7.0	57.4	59.2	59.6	58.7	64.6	58.2
8.0	62.1	64.0	64.4	63.3	69.8	63.0
9.0	66.5	68.4	68.8	67.6	74.5	67.5
10.0	70.5	72.5	72.8	71.5	78.8	71.6
11.0	74.2	76.2	76.4	75.2	82.8	75.3
12.0	77.7	79.8	79.9	78.6	86.7	78.9
13.0	80.9	83.1	83.1	81.8	90.5	82.2
14.0	83.9	86.2	86.1	84.8	93.7	85.3
15.0	86.8	89.0	88.8	87.5	96.5	88.2



Reporte de Disolutor 2 %Disuelto

Tiempo (Horas)	Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)	Vaso 4 (%)	Vaso 5 (%)	Vaso 6 (%)
0.0	0.0	-0.1	-0.0	-0.0	-0.0	-0.0
1.0	17.6	15.2	17.5	17.5	17.2	17.4
2.0	27.4	25.5	27.4	27.5	27.0	27.3
3.0	35.4	33.9	35.4	35.6	35.0	35.4
4.0	42.3	41.2	42.4	42.6	41.9	42.2
5.0	48.5	47.7	48.5	48.9	48.0	48.4
6.0	54.2	53.6	54.2	54.5	53.6	53.9
7.0	59.3	58.9	59.3	59.7	58.7	59.1
8.0	64.1	64.0	64.0	64.4	63.5	63.8
9.0	68.6	68.6	68.5	68.9	67.9	68.3
10.0	72.7	73.1	72.8	73.3	72.2	72.4
11.0	76.6	77.2	76.5	77.1	76.0	76.2
12.0	80.2	81.1	80.2	80.7	79.7	79.8
13.0	83.6	84.8	83.7	84.1	83.1	83.3
14.0	86.9	88.2	87.1	87.4	86.5	86.6
15.0	89.8	91.2	89.9	90.5	89.5	89.6

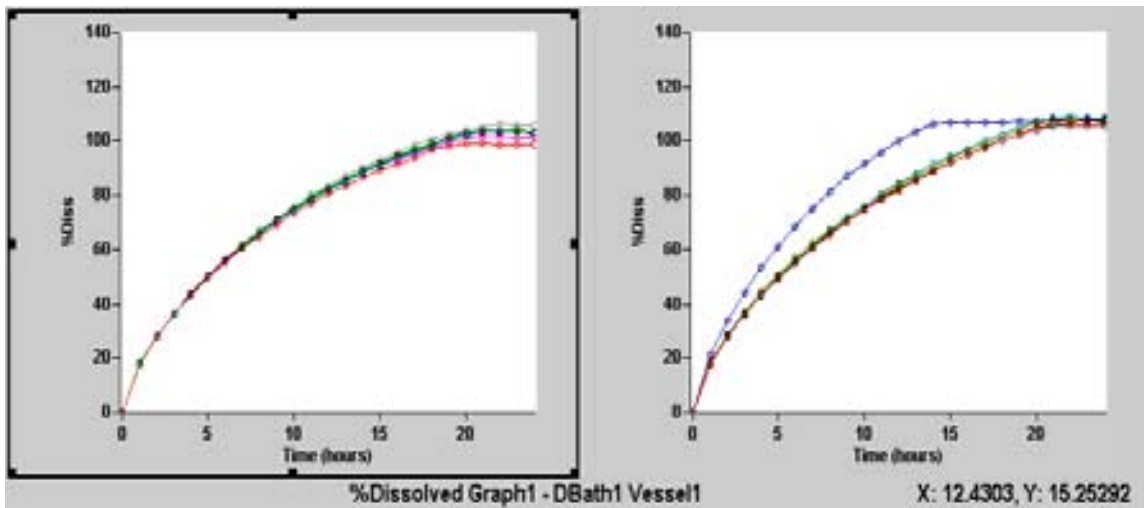


Figura 7. Perfil de disolución de Medicamento de Prueba Formula C.



Reporte de Disolutor 1 %Disuelto

Tiempo (Horas)	Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)	Vaso 4 (%)	Vaso 5 (%)	Vaso 6 (%)
0.0	0.0	-0.0	-0.0	0.0	0.0	0.0
1.0	17.8	18.3	17.9	17.5	17.8	17.7
2.0	28.0	28.5	28.2	27.7	28.2	28.0
3.0	36.2	36.8	36.6	35.9	36.5	36.5
4.0	43.3	43.8	43.7	43.0	43.9	43.7
5.0	49.5	50.3	50.0	49.4	50.4	50.2
6.0	55.1	56.1	55.8	55.2	56.4	56.0
7.0	60.3	61.5	61.0	60.5	61.8	61.2
8.0	65.0	66.5	65.9	65.5	66.9	66.1
9.0	69.4	71.1	70.4	70.0	71.6	70.7
10.0	73.3	75.3	74.5	74.2	75.8	74.7
11.0	77.1	79.3	78.3	78.1	79.9	78.6
12.0	80.4	82.9	81.8	81.7	83.6	82.2
13.0	83.6	86.3	85.1	85.1	87.0	85.5
14.0	86.5	89.4	88.0	88.1	90.3	88.6
15.0	89.2	92.1	90.8	90.9	93.2	91.4

Reporte de Disolutor 2 %Disuelto

Tiempo (Horas)	Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)	Vaso 4 (%)	Vaso 5 (%)	Vaso 6 (%)
0.0	-0.0	0.0	0.2	-0.0	0.0	-0.1
1.0	17.6	17.9	17.7	18.4	21.1	17.7
2.0	27.8	28.2	27.8	28.9	33.9	28.1
3.0	36.0	36.5	36.1	37.3	44.3	36.5
4.0	42.9	43.7	43.2	44.6	53.3	43.8
5.0	49.1	49.9	49.3	50.8	61.1	50.1
6.0	55.1	56.0	55.6	57.0	68.6	56.3
7.0	60.5	61.4	60.9	62.4	75.1	61.8
8.0	65.5	66.4	65.9	67.4	81.2	67.0
9.0	70.1	71.0	70.6	72.1	87.0	71.9
10.0	74.4	75.3	74.7	76.4	91.6	76.3
11.0	78.4	79.3	78.8	80.4	96.0	80.4
12.0	82.0	82.6	82.4	83.8	100.1	84.2
13.0	85.7	86.2	85.8	87.4	103.6	87.9
14.0	88.8	89.4	89.1	90.7	106.0	91.3
15.0	91.9	92.1	92.2	93.7	106.9	94.5

Ahora se muestra el tratamiento de datos de cada uno de los perfiles de disolución para la realización de factor de similitud para decidir cual es la formulación de prueba que mas se asemeja con el medicamento de referencia.



Tabla 2. Calculo de promedio de porcentaje liberado por unidad de dosis y coeficiente de variación de cada una de las de las Formulas de Prueba (A, B y C).

CRITERIOS	MEDICAMENTO FORMULA A		MEDICAMENTO FORMULA B		MEDICAMENTO FORMULA C	
	PROM %DISUELTO	COEF VAR	PROM %DISUELTO	COEF VAR	PROM %DISUELTO	COEF VAR
1	18.125	4.1894	17.333	5.0073	18.117	5.3868
2	28.592	3.4315	27.275	3.7393	28.608	5.9366
3	37.042	3.3471	35.367	3.3722	37.1	6.1957
4	44.35	3.3298	42.358	3.1904	44.408	6.3889
5	50.85	3.2901	48.592	3.1412	50.842	6.4302
6	56.725	3.2628	54.25	3.0099	56.933	6.5297
7	62.092	3.2418	59.4	2.9422	62.367	6.5057
8	66.983	3.2068	64.2	2.9284	67.442	6.5065
9	71.533	3.1363	68.758	3.2428	72.158	6.5705
10	75.708	3.0835	72.85	2.7871	76.375	6.3859
11	79.558	3.0211	76.642	2.7585	80.383	6.2361
12	83.125	2.9871	80.275	2.7703	83.975	6.1721
13	86.45	2.9427	83.683	2.8497	87.433	5.9686
14	89.492	2.9901	86.892	2.8097	90.517	5.5724
15	92.292	2.9649	89.775	2.7277	93.242	4.8505



PERFIL DE DISOLUCION DE PENTOXIFILINA MEDICAMENTO DE REFERENCIA VS MEDICAMENTO PRUEBA FORMULA A
 TABLETAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA 18/OCT/07

OPERACIONES	RESULTADO														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
RT-PT	-1.750	-3.708	-4.925	-5.700	-6.117	-6.192	-6.083	-5.692	-5.192	-4.592	-3.800	-2.975	-2.092	-1.192	-0.550
(RT-PT) ²	3.062	13.752	24.256	32.490	37.414	38.337	37.007	32.395	26.953	21.083	14.440	8.851	4.375	1.420	0.302

OPERACIONES	RESULTADO
SUMA(RT-PT) ²	296.137
SUMA(RT-PT) ² /n	19.742
SUMA(RT-PT) ² /n+1	20.742
(SUMA(RT-PT) ² /n+1) ^{0.5}	0.220
(SUMA(RT-PT) ² /n+1) ^{0.5} *100	21.957
Log(SUMA(RT-PT) ² /n+1) ^{0.5} *100	1.342
50X(Log(SUMA(RT-PT) ² /n+1) ^{0.5} *100)	67.078
f₂	67.078

Ecuación del factor de Similitud (f2):

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[\frac{1}{T} \sum (X_t - Y_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Gráfica de Tiempo (t) vs porcentaje disuelto del fármaco de interés del medicamento prueba y de referencia.

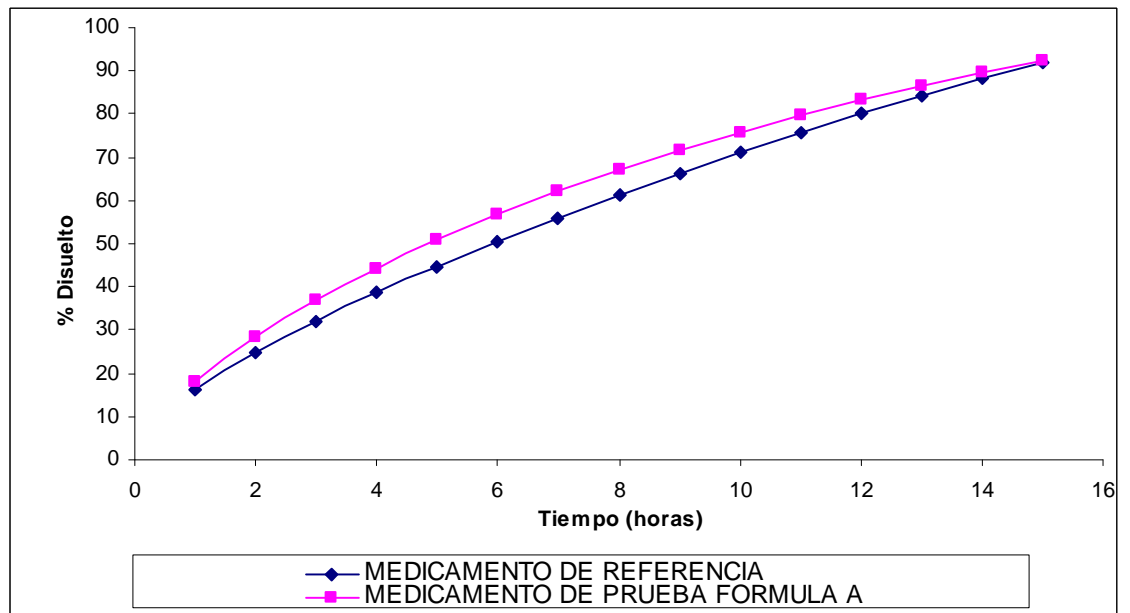


Tabla 3. Calculo de factor de similitud del medicamento de Referencia vs Medicamento de Prueba Formula A.



PERFIL DE DISOLUCION DE PENTOXIFILINA MEDICAMENTO DE REFERENCIA VS MEDICAMENTO PRUEBA FORMULA B
 TABLETAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA 19/OCT/07

OPERACIONES	RESULTADO														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
RT-PT	-0.958	-2.392	-3.250	-3.708	-3.858	-3.717	-3.392	-2.908	-2.417	-1.733	-0.883	-0.125	0.675	1.408	1.967
(RT-PT) ²	0.918	5.720	10.563	13.752	14.887	13.814	11.503	8.458	5.840	3.004	0.780	0.016	0.456	1.983	3.868

OPERACIONES	RESULTADO
SUMA(RT-PT) ²	95.562
SUMA(RT-PT) ² /n	6.371
SUMA(RT-PT) ² /n+1	7.371
(SUMA(RT-PT) ² /n+1) ^{0.5}	0.368
(SUMA(RT-PT) ² /n+1) ^{0.5} x100	36.833
Log(SUMA(RT-PT) ² /n+1) ^{0.5} x100	1.566
50X(Log(SUMA(RT-PT) ² /n+1) ^{0.5} x100)	78.312
f₂	78.312

Ecuación del factor de Similitud (f₂): $f_2 = 50 \log \left\{ \left[\frac{1+1/T}{\text{SUMA } (X_t - Y_t)^2} \right]^{0.5} + 100 \right\}$
 Gráfica de Tiempo (t) vs porcentaje disuelto del fármaco de interés del medicamento prueba y de referencia.

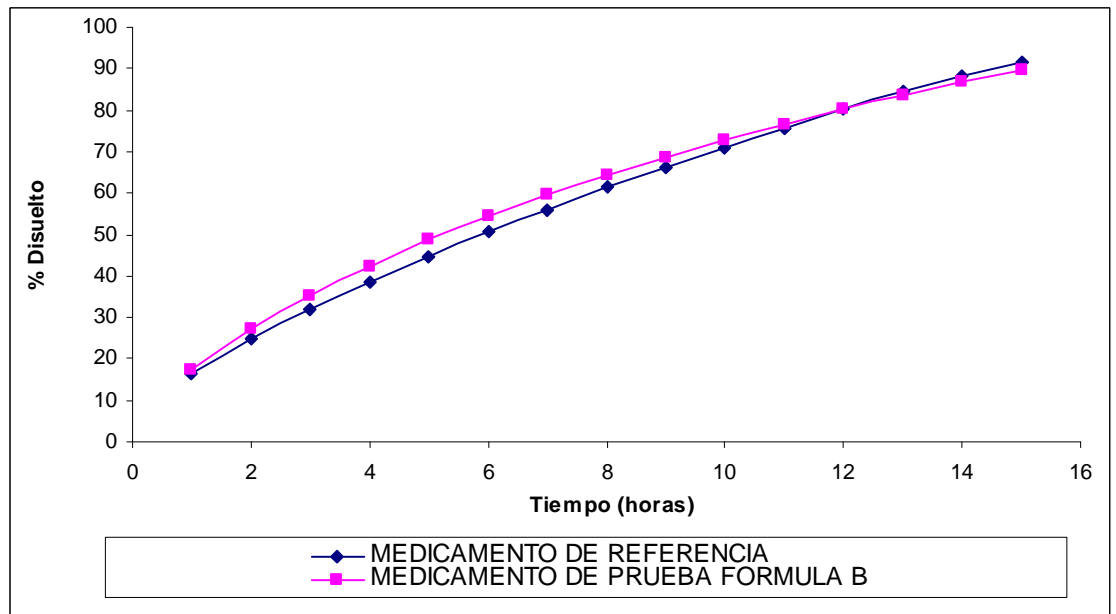


Tabla 4. Calculo de factor de similitud del medicamento de Referencia vs Medicamento de Prueba Formula B.



PERFIL DE DISOLUCION DE PENTOXIFILINA MEDICAMENTO DE REFERENCIA VS MEDICAMENTO PRUEBA FORMULA C.
 TABLETAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA 8/FEB/08

OPERACIONES	RESULTADO														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
RT-PT	-1.742	-3.725	-4.983	-5.758	-6.108	-6.400	-6.358	-6.150	-5.817	-5.258	-4.625	-3.825	-3.075	-2.217	-1.500
(RT-PT) ²	3.033	13.876	24.834	33.158	37.312	40.960	40.428	37.822	33.834	27.650	21.391	14.631	9.456	4.914	2.250

OPERACIONES	RESULTADO
SUMA(RT-PT) ²	345.548
SUMA(RT-PT) ² /n	23.037
SUMA(RT-PT) ² /n+1	24.037
(SUMA(RT-PT) ² /n+1) ^{0.5}	0.204
(SUMA(RT-PT) ² /n+1) ^{0.5} x100	20.397
Log(SUMA(RT-PT) ² /n+1) ^{0.5} x100	1.310
50X(Log(SUMA(RT-PT) ² /n+1) ^{0.5} x100)	65.478
f₂	65.478

Ecuación del factor de Similitud (f2): $f_2 = 50 \log \left\{ \left[\frac{1}{T} \sum (X_t - Y_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$
 Gráfica de Tiempo (t) vs porcentaje disuelto del fármaco de interés del medicamento prueba y de referencia.

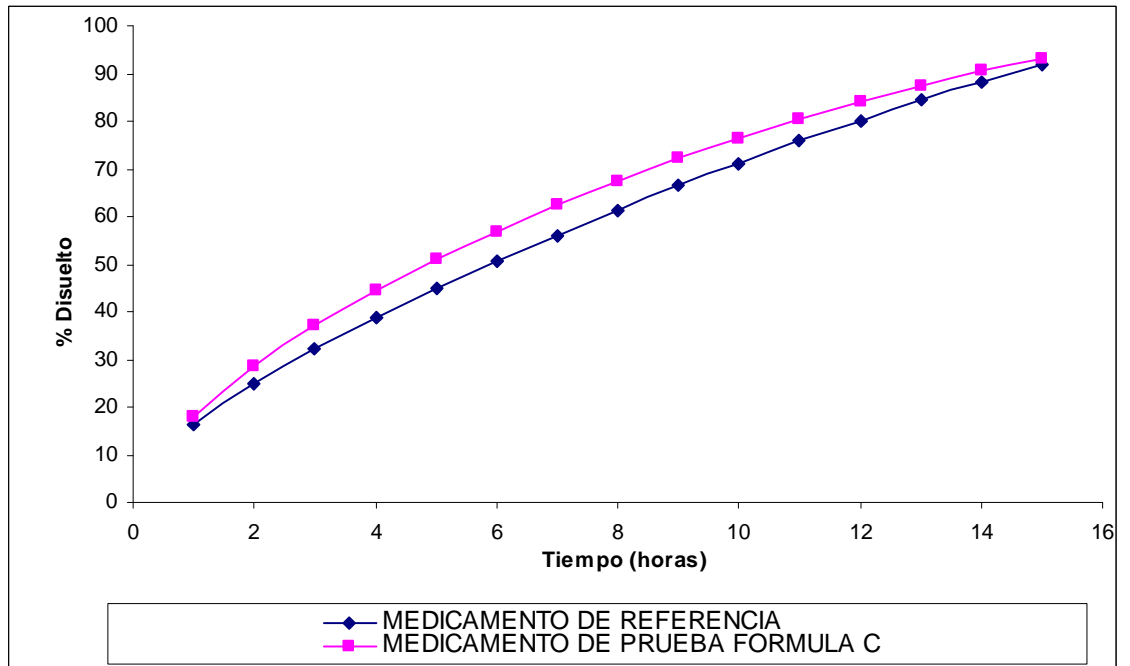


Tabla 5. Calculo de factor de similitud del medicamento de Referencia vs Medicamento de Prueba Formula C.



Al realizar el factor de similitud de las tres formulas de prueba de Pentoxifilina denominados como Formula A, B y C respectivamente contra el medicamento de referencia se realiza un análisis detallado de cual es la formula que se comporta lo mas parecido a la del medicamento de referencia en cuanto a perfiles de disolución se refiere y que cumpla con cada uno de los parámetros que establece la Farmacopea para que pueda ser considerado como un parámetro de calidad.



V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

La disolución in vitro es la prueba físico-química más usada para estimar la liberación del principio activo a partir de la forma de dosificación, evaluar la variabilidad entre formulaciones en cuanto a características de liberación y en algunos casos, para predecir la biodisponibilidad y bioequivalencia del medicamento. Por la estrecha relación existente entre la velocidad de disolución del fármaco 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 medicamento.

Existen variables críticas que pueden afectar significativamente la liberación del principio activo desde la formulación y, por tanto, su biodisponibilidad. Entre ellos están las materias primas y los procesos envueltos en la manufactura. Ejemplos de estas variables son: tamaño de partícula del principio activo, área superficial, polimorfismo, calidad de excipientes, orden de mezclado de ingredientes, desintegrantes, tipo de granulador, cantidad de líquido aglutinante, duración de la granulación, intensidad de la granulación, diámetro, dureza de la tableta/fuerza de compresión, forma de la tableta, revestimiento y escalado, entre otras.

Con respecto a los resultados obtenidos en el perfil de liberación se puede decir que ninguna de las fórmulas del medicamento de prueba (A, B y C) cumple con el criterio de aceptación L1 de la prueba de liberación, ya que por lo menos una de las grageas cae fuera de los límites establecidos; pero todas las fórmulas cumplen con el criterio de aceptación L2 (ver tabla 2) ya que los promedios de porcentaje liberado están dentro de la especificación establecidas para la prueba en la monografía de Pentoxifilina²⁰ y el coeficiente de variación del porcentaje de liberación es menor al establecido, es decir es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos



subsecuentes⁹. Se puede decir que se acepta el criterio L2 debido a que por norma se esta dentro de este criterio.

Se puede observar que las tres formulas como están diseñadas, con respecto a la matriz del mismo generan una liberación adecuada del principio activo lo cual genera una cinética similar al medicamento de referencia.

Sabemos también que las tres formulas de prueba (A, B y C) tienen un valor de factor de similitud (A= 67.078, B= 78.312 y C= 65.478) entre 50 y 100 (ver tablas 3, 4 y 5) por lo cual se observa que no existe diferencia en lo correspondiente a la liberación in vitro del fármaco, por lo que se puede decir que los tres son similares respecto al medicamento de referencia.

Se puede ver que la Formula de Prueba B con un F2 de 78.312 es la formula mas similar al medicamento innovador es decir con esto aseguramos que las cinéticas del medicamento de prueba con respecto al medicamento de referencia son muy similares y esto da la pauta para decir que con esto acercamos el comportamiento equivalente químicamente en cuanto a las características farmacéuticas del medicamento se refiere ya que ambos perfiles describen una cinética de primer orden.

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida (tabletas, cápsulas, grageas) tras la administración oral depende de la liberación del principio activo del medicamento, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal. Debido a la naturaleza de estos primeros dos pasos, la disolución in vitro puede ser relevante a la predicción del rendimiento que se lleve a cabo a nivel in vivo.



En base a esta consideración general, se utilizan las pruebas de disolución *in vitro* para las formas de dosificación oral sólidas, para asegurar la calidad y el rendimiento del producto. Se deberá considerar el conocimiento actual acerca de la solubilidad, permeabilidad, disolución y farmacocinética del principio activo al definir las especificaciones de las pruebas de disolución. También se deberá utilizar este conocimiento para asegurar la equivalencia del producto, así como para asegurar la igualdad del producto bajo ciertos cambios de escala.

Pentoxifilina al ser un medicamento de liberación prolongada tiene que cumplir con los porcentajes de liberación a los tiempos establecidos por la farmacopea²⁰, primero para ser un referente de control de calidad y segundo para poder tener la certeza de que el medicamento liberara la cantidad establecida de principio activo²⁰ y este podrá ser capaz de proporcionar el efecto terapéutico para el que esta diseñado.

Se sabe que si se controla la liberación del fármaco se puede tener una mayor certeza de que el medicamento de prueba esta mas cerca de ser equivalente con el medicamento de referencia.

Para el caso particular de Pentoxifilina como medicamento de liberación prolongada se aplican los criterios de la NOM 177, aunque esta establece que es para medicamentos de liberación inmediata también debe aplicar para un medicamento de liberación prolongada ya que se debe caracterizar todo el perfil incluyendo la curva ascendente del mismo.



Cabe mencionar que la equivalencia química no asegura la equivalencia in vivo debido a que solo es un parámetro predictivo del comportamiento in vitro del fármaco ya que la característica de baja permeabilidad²⁷ del mismo tiene mucho que ver en su comportamiento a nivel biológico ya que esto indica que no atraviesa barreras fácilmente y puede quedar atrapado en las mismas haciendo que la liberación no se lleve a cabo adecuadamente in vivo.



VI. CONCLUSIONES

El estudio de la equivalencia química de comprimidos es una herramienta de suma importancia para el Departamento de Investigación y Desarrollo ya que da la pauta para elegir cual es la formulación que mas se asemeja al perfil de disolución del medicamento de referencia. Pero como control de calidad sugerido por la farmacopea, para formas de dosificación oral, no asegura la bioequivalencia.

La realización de este trabajo experimental da la pauta para llevar acabo un buen control de calidad del medicamento de lote a lote y puede ayudar a obtener una idea acerca de biodisponibilidad de los medicamentos ya que mientras mas similar sea el perfil de disolución del medicamento de prueba con respecto al medicamento de referencia se puede tener una mayor certeza de que ambos medicamentos pueden comportarse de forma bioequivalente.

La Industria Farmacéutica es un área que permite el desarrollo tanto personal como profesional de cualquier persona ya que es un sector multidisciplinario pero que como retribución exige el compromiso y la ética sobre todas las cosas, cualidades que resultan difíciles de conseguir y mantener.



VII. BIBLIOGRAFÍA

- ¹*Tecnología Farmacéutica* Vila Jato José Luis Vol II Formas farmacéuticas. Edit. Síntesis S.A., 1ª Reimpresión (2001): 14 – 22.
- ²*Elementos de tecnología farmacéutica*. Alfred Därr. Edit. Acribia Zaragoza; (1979).
- ³ *The science and practice of pharmacy*. Remington; Mack publishing company 19th edition USA; (1998).
- ⁴*Pharmaceutical dosage forms: Tablets Vol 1 y 2*. Liberman H.A. and Lachman L; 1st edition Marcel Dekker Inc. USA; (1998).
- ⁵Clasificación de formas farmacéuticas
Comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios (COFEPRIS)
Secretaría de Salud (SSA): www.cofepris.gob.mx
- ⁶ *Innovación y Desarrollo farmacéutico*. Román D. Fernando. Asociación farmacéutica mexicana, 1ª edición; México (1990)
- ⁷*The theory and practice of industrial pharmacy*. Lachman L, Lieberman H.A. Lea & Febiger edit, 3ª edición (2000): 293 – 345.
- ⁸*Norma oficial mexicana NOM 059-SSA-1-1993 Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos*.
Secretaría de Salud, www.salud.gob.mx/unidades/cdi/mon/059ssa13.htm
- ⁹*Norma oficial mexicana NOM 177-SSA-1-1998 que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable*.
Secretaría de Salud, www.salud.gob.mx/unidades/cdi/mon/177ssa18.htm
- ¹⁰*Norma oficial mexicana NOM 073-SSA-12005 Estabilidad de fármacos y medicamentos*.
Secretaría de Salud, www.salud.gob.mx/unidades/cdi/mon/073ssa105.htm
- ¹¹*Requisitos para ingresar medicamentos al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables*.
Comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios (COFEPRIS),
Secretaría de Salud (SSA): www.cofepris.gob.mx



- ¹² *¿Qué son los medicamentos genéricos intercambiables?*
Comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios (COFEPRIS)
Secretaría de Salud (SSA): www.cofepris.gob.mx
- ¹³ *¿Qué es un medicamento genérico intercambiable?*
Asociación mexicana de genéricos intercambiables (AMEGI)
Secretaría de Salud (SSA):
www.cofepris.gob.mx/RevistaRED/portada2005julio/num2_art_6.htm
- ¹⁴ *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.* Secretaría de Salud (SSA) 8ª edición (2004): 21 – 33, 2133 – 2145.
- ¹⁵ *Biodisponibilidad y bioequivalencia en los medicamentos genéricos intercambiables.* F.J. Flores, G. Castañeda, R. Medina Santillán Edit. Asclepius (2001) 16-19.
- ¹⁶ *Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 29, NF 24, 2006* Información General; (711) Disolución. 2918.
- ¹⁷ *Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 29, NF 24, 2006* Información General; (724) Liberación de fármacos. 2920.
- ¹⁸ *Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 29, NF 24, 2006* Información General; (1088) Evaluación in vivo e in Vitro de formas farmacéuticas. 3188-3192.
- ¹⁹ *Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 29, NF 24, 2006* Información General; (1090) Guía para la bioequivalencia in vivo. 3228-3229.
- ²⁰ *Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 29, NF 24, 2006* Monografías oficiales, Pentoxifilina. 1873-1877.
- ²¹ *Formas posológicas orales sólidas de liberación modificada;* (Internet) <http://www.fda.gov/cder/audiencias/iact/spanish3.htm>
- ²² *Formas de dosificación oral de liberación prolongada: elaboración, evaluación y aplicación de correlaciones in vitro/in vivo;* (Internet) <http://www.fda.gov/cder/audiencias/iact/1306fnl.htm>
- ²³ Sheing-Chung Chow, 1997 “Statistical comparison between dissolution profiles of drug products”; *Journal of biopharmaceutical statistics* 7(2); 241-258.



- ²⁴ Moore, J. W. y H. H. Flanner, 1996 “Comparación matemática de perfiles de disolución”; *Pharmaceutical technology*, 20(6); 64-74.
- ²⁵ Vinod P. Shah, 2005 “The role of dissolution in regulating pharmaceutical drug products”; *International bioequivalence standards a new era*; 1-8.
- ²⁶ Criterios para determinar el tipo de prueba de intercambiabilidad. Comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios (COFEPRIS) Secretaría de Salud (SSA): www.cofepris.gob.mx
- ²⁷ Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. (Internet) <http://www.fda.gov/cder/audiences/spanish1.htm>