



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**DESARROLLO DE MEDICAMENTOS
GENÉRICOS INTERCAMBIABLES.
FORMAS FARMACEÚTICAS SÓLIDAS**

**TRABAJO MONOGRÁFICO
DE ACTUALIZACIÓN**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**P R E S E N T A :
Y O L A N D A A V I L É S S O S A**



MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Jurado asignado:

Presidente: Prof. Maria del Socorro Alpizar Ramos

Vocal: Prof. Eduardo Jiménez Leyva

Secretario: Prof. Enrique Amador Gonzalez

1er. Suplente: Prof. Raúl Lugo Villegas

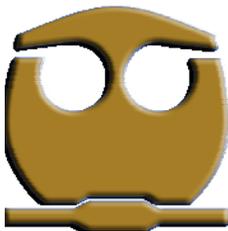
2º .Suplente: Prof. Ivan Alejandro Franco Morales

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Sistema Biohemerográfico. U.N.A.M

Asesor del tema

M. en C. Ma. Del Socorro Alpizar Ramos



Sustentante

Yolanda Avilés Sosa

AGRADECIMIENTOS

Doy gracias a Dios por darme la vida y la oportunidad de nacer en una gran familia y le pido que ayude a seguir superándome.

Agradezco a mis padres por enseñarme con su ejemplo a vivir con honestidad, a mi padre quien nunca se cansaba de aprender cosas nuevas: Juan Avilés Rodríguez (†) y a mi madre: Guadalupe Sosa por educarme con su amor y ayudarme incondicionalmente en todos los aspectos de la vida.

A mis hermanos que contribuyeron de diversas maneras en mi formación: Alicia, Carlos, Lourdes, Filiberto, Enrique, Juana y Susana.

A los profesores de la Facultad de Química por la formación recibida.

DEDICATORIAS

Dedico esta tesis con cariño a mi madre como fruto a su dedicación y cariño.

A mi esposo Juan Carlos y a mi hijo Carlos Angel: mis dos amores

A mi asesora de tesis: Ma. Del Socorro Alpizar por la paciencia y amabilidad que le caracteriza.

INDICE

❖	Introducción.....	1
❖	Capitulo 1. Conceptos básicos en torno a los medicamentos genéricos intercambiables.....	4
❖	Capitulo 2. Requisitos legales que debe cumplir un medicamento Genérico intercambiable.....	8
❖	Capitulo 3. Descripción de las formas farmacéuticas sólidas. Generalidades: polvos, tabletas y cápsulas.....	38
❖	Capitulo 4. Estudios de preformulación de formas farmacéuticas sólidas.....	53
❖	Capitulo 5. Factores que influyen en el desarrollo de un medicamento genérico intercambiable.....	57
❖	Capitulo 6. Problemas con los que se encuentra el formulador de medicamentos genéricos intercambiables.....	73
❖	Conclusiones.....	76
❖	Anexo A.....	77
❖	Anexo B.....	78
❖	Anexo C.....	80
❖	Anexo D.....	81
❖	Glosario.....	82
❖	Bibliografía.....	84

INTRODUCCION

Durante los años 40s y 50s aparecen los primeros reportes de productos farmacéuticos equivalentes diseñados para semejar al producto original. En los años sesenta se publican reportes de estudios de equivalencia de penicilina, prednisona, e hidroxicumaria.

En los años 70s y 80s se reportan las reacciones producidas por dos medicamentos con el mismo principio activo pero de diferente marca. Por ejemplo: en 1970 se publica un reporte de intoxicación por Fenitoína sódica en pacientes epilépticos debido a un cambio de excipiente en las cápsulas, se sustituyo sulfato de calcio por lactosa, lo que dio lugar a un producto de mayor biodisponibilidad y mayor toxicidad. En otro estudio realizado en 1971 en un hospital australiano se detecto un deterioro mayor en los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con levodopa, encontrándose que se había cambiado la forma farmacéutica cápsulas por tabletas lo cual disminuía la disponibilidad y la eficacia terapéutica.

En vista de los problemas encontrados entre productos de diferente marca, en 1977 el Congreso de los Estados Unidos reglamento los estudios de equivalencia química y terapéutica de los productos farmacéuticos.

La industria farmacéutica internacional invierte muchos años en la investigación de un nuevo fármaco y el desarrollo de una forma farmacéutica adecuada, patentado sus medicamentos y explotándolos durante años hasta el vencimiento de las patentes. Debido a que la industria farmacéutica mexicana generalmente no cuenta con suficiente capital para llevar a cabo investigaciones tan costosas, espera el vencimiento de las patentes para comercializar estos medicamentos sin necesidad de invertir tanto dinero y tiempo. Por tal motivo, durante muchos años la industria farmacéutica en México

fabricó medicamentos que únicamente cumplieran con las especificaciones farmacopeicas pero que no eran necesariamente equivalentes.

Derivado de los problemas de la no equivalencia de los medicamentos, la Secretaría de Salud y el Consejo de Salubridad General intervinieron para exigir a la industria farmacéutica mexicana la fabricación de medicamentos que aseguraran la eficacia y disponibilidad en el organismo humano; además de permitir al público en general, la capacidad de elegir medicamentos al alcance de su bolsillo cuyos precios en comparación a los innovadores son de aproximadamente 57 % más bajos. La Secretaría de Salud obliga, a fin de que un medicamento sea aprobado como genérico intercambiable, a que se le realicen estudios que comprueben que puede ser utilizado en lugar del medicamento de marca o patente.

Para este propósito se definen conceptos en torno a los medicamentos genéricos intercambiables (GI). Y se determinan las pruebas que se deben realizar para comparar a los medicamentos tomando como base a medicamentos de referencia.

Entre las normas que regulan a los llamados medicamentos genéricos intercambiables se encuentran: el Reglamento de Insumos para la Salud de La Ley General de Salud, y sus modificaciones; la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA.1998, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a los que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas; La Norma Oficial Mexicana NOM-072 1993. Etiquetado de medicamentos; así como la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) en donde se han publicado las características que debe cumplir un medicamento (GI) para obtener su registro.

Estas normas representan un reto para la industria farmacéutica mexicana ya que tanto los laboratorios internacionales, como los nacionales deben realizar pruebas de intercambiabilidad de los medicamentos; es decir no basta con fabricar la misma forma farmacéutica que cumpla con las normas farmacopeicas sino que se requiere comprobar que la biodisponibilidad en el organismo humano es equivalente.

De esta manera se ha iniciado la sustitución de los medicamentos similares por medicamentos Genéricos intercambiables. En julio del 2005, se incorporaron al Catálogo de Medicamentos (GI) 370 denominaciones genéricas; 3066 medicamentos intercambiables. Además se nombran 613 especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo GI; 23 terceros autorizados para realizar pruebas de bioequivalencia.

Este trabajo se conforma de dos partes importantes: en la primera parte se presenta una compilación de requisitos legales que deben cumplir los medicamentos para obtener el registro sanitario como genérico intercambiable; y en la segunda parte se incluyen algunas generalidades para el desarrollo farmacéutico de formas farmacéuticas sólidas en particular polvos, cápsulas y tabletas. De tal manera que para la obtención de un medicamento genérico intercambiable se requiere el trabajo conjunto del desarrollo farmacéutico y del desarrollo analítico.

CAPITULO 1

CONCEPTOS BASICOS EN TORNO A LOS MEDICAMENTOS GENERICOS INTERCAMBIABLES (GI)

Antes de introducirnos a los requisitos que debe cumplir un medicamento (GI) es necesario mencionar algunos conceptos básicos tales como:

1.1. Medicamento innovador o de referencia

El medicamento de referencia o innovador es aquel producto farmacéutico que cuenta con la patente a nivel mundial y que fue comercializado por primera vez con una marca en México, además de que ha demostrado su eficacia y seguridad mediante pruebas preclínicas y clínicas

En caso de requerir el nombre del medicamento de referencia se puede solicitar a la Secretaria de Salud o seleccionarlo de acuerdo a los siguientes criterios

- ❖ El producto ha sido probado con pruebas de bioequivalencia.
- ❖ El producto cuenta con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria que ha demostrado su eficacia y seguridad.
- ❖ El producto ha sido probado con una correlación *in vitro- in vivo* (1)

1.2. Producto genérico intercambiable

Productos farmacéuticos que contienen el mismo principio activo con la misma concentración, misma forma farmacéutica, potencia, vía de administración y con especificaciones iguales o comparables y que después de haber cumplido con las pruebas reglamentarias, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u

otros parámetros según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentra o no en el Catálogo de medicamentos genéricos intercambiables.(1)

1.3. Biodisponibilidad

Es la proporción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que se requiere para hacerlo (1).

1.3.1 Objetivo de los estudios de biodisponibilidad

Dado que la respuesta farmacológica esta relacionada con la concentración en el sitio receptor, la biodisponibilidad de la forma farmaceutica es un elemento critico para eficacia terapéutica de un medicamento. Considerando que la concentración de un fármaco no puede medirse directamente en el sitio de acción, los estudios de biodisponibilidad implican la determinación del fármaco en sangre o en orina.

Los estudios de biodisponibilidad se llevan a cabo con diferentes propósitos por ejemplo para un fármaco nuevo:

- ❖ Determinar la eficacia de absorción del fármaco por las diferentes vías de administración.
- ❖ Establecer cual es la mejor vía de administración.
- ❖ Determinar la influencia de la formulación y el proceso de fabricación sobre la biodisponibilidad del principio activo.

Para un fármaco conocido, estos estudios permiten:

- ❖ Determinar la equivalencia entre el producto genérico en relación al producto innovador.

- ❖ Determinar la biodisponibilidad de un fármaco contenido en formas farmacéuticas distintas (2)

1.4. Clasificación de los estudios de biodisponibilidad

Los estudios de biodisponibilidad se dividen en:

- ❖ Estudios de biodisponibilidad absoluta y
- ❖ Estudios de biodisponibilidad relativa

1.4.1 Biodisponibilidad absoluta

En la biodisponibilidad absoluta se compara la concentración de un fármaco al ser administrado por cualquier vía de administración ya sea oral, rectal, transdérmica, etc., con respecto a la concentración del mismo fármaco después de haber sido administrado por vía intravenosa. Se considera que administración de un fármaco por la vía intravenosa es directa rápida y completa al 100 %. Se determina comparando las áreas bajo la curva del producto de prueba administrado por vía extravascular y de la administración intravenosa. La biodisponibilidad absoluta se conoce también como F y puede expresarse en porcentaje. Así una F de 0.5 indica que el 50 % de la dosis administrada del fármaco por vía extravascular alcanzó la circulación sistémica (2)

$$F. \text{ absoluta} = \frac{\text{ABC oral} \times \text{Dosis intravenosa}}{\text{ABC intravenosa} \times \text{Dosis oral}}$$

1.4.2 Biodisponibilidad relativa

Es la comparación de la biodisponibilidad de un fármaco en una forma farmacéutica con respecto al medicamento de referencia.

Este tipo de estudio se lleva a cabo para determinar los efectos de la formulación en la absorción del fármaco.

La biodisponibilidad relativa se determina con la relación del área bajo la curva de la concentración plasmática del producto de estudio con el producto de referencia (2).

$$\mathbf{F. \textit{relativa}} = \frac{\textit{ABC estudio} \times \textit{Dosis de referencia}}{\textit{ABC referencia} \times \textit{Dosis de estudio}}$$

La diferencia de un estudio de biodisponibilidad relativa y bioequivalencia es que en un estudio de bioequivalencia se comparan dos productos equivalentes farmacéuticos, es decir la misma dosis, la misma forma farmacéutica y la misma sal, mientras que un estudio de biodisponibilidad relativa se pueden comparar diferentes dosis o diferentes formas farmacéuticas, o bien diferentes sales (2).

CAPITULO 2

REQUISITOS LEGALES QUE DEBE CUMPLIR UN MEDICAMENTO GENERICO INTERCAMBIABLE (GI)

2.1. Requerimientos de bioequivalencia

La Secretaria de Salud y el Consejo de Salubridad General han establecido los requerimientos de bioequivalencia que deben cumplir los medicamentos (GI), indicando que tipo de estudio de biodisponibilidad se deben realizar, tales requisitos se encuentran establecidos en el Reglamento de Insumos para la Salud. Ambos organismos, determinan periódicamente mediante publicación en el Diario Oficial de la Federación, las pruebas que deben realizarse para considerar a los medicamentos como intercambiables, según la naturaleza y forma farmacéutica de cada uno de éstos. Los criterios y requisitos a que deben sujetarse dichas pruebas se establecen en las normas correspondientes (3).

El Consejo de Salubridad General elabora y publica periódicamente en el Diario Oficial de la Federación un catálogo que contiene una relación de los Medicamentos Genéricos intercambiables. Este Catálogo se edita en dos versiones, la dirigida a los médicos y la dirigida al personal expendedor y público en general (4-5).

En dicho Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables se incorporan las especialidades farmacéuticas que cumplen con los siguientes requisitos (4)

- ❖ Medicamentos que tienen registro sanitario vigente.
- ❖ Medicamentos que tienen la misma sustancia activa, forma farmacéutica, e igual concentración o potencia y utilizan la misma vía de administración que el medicamento de referencia.
- ❖ Medicamentos que tienen especificaciones farmacopéicas iguales o comparables al producto de referencia.

- ❖ Medicamentos que cumplen con las pruebas determinadas por el Consejo de Salubridad General y la Secretaria. Comprobando que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad según sea el caso son equivalentes a los del medicamento de referencia.
- ❖ Medicamentos que se encuentren incluidos o no en el Cuadro básico de Insumos para el primer nivel y en el Catalogo de Insumos para el segundo y tercer nivel (5-6)

2.2. Selección de pruebas de bioequivalencia

La Secretaria de Salud indica las pruebas de intercambiabilidad que deben realizar los medicamentos en base a las características biofarmacéuticas, sin embargo, algunos medicamentos no requieren someterse a ninguna prueba de intercambiabilidad ya que entran al torrente sanguíneo inmediatamente o no tienen uso sistémico, estos medicamentos deben cumplir únicamente con lo establecido en el Art. 75 del Reglamento General de Insumos de la Salud, con excepción de lo señalado en la fracción III. A lo cual se le denomina prueba A. Otros medicamentos deben cumplir con la prueba B (perfil de disolución) o prueba C (bioequivalencia) según las características biofarmacéuticas del principio activo (4). Todas las pruebas para registro de medicamentos genéricos intercambiables deben ser realizadas por laboratorios terceros autorizados. La COFEPRIS publica periódicamente la lista de medicamentos GI y las pruebas a las que deben ser sometidos para lo cual debe consultarse la página electrónica (4).

2.2.1. Medicamentos que no requieren someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia (prueba A).

- ❖ Soluciones acuosas para uso parenteral (intravenosa, subcutánea, intramuscular o intratecal) en las que se mantengan las condiciones del producto de referencia.
- ❖ Soluciones orales, elixires, jarabes o tinturas que contengan la misma concentración del producto de referencia, exentas de excipientes conocidos que afecten el tracto gastrointestinal o la absorción de la sustancia activa.
- ❖ Medicamentos tópicos de uso no sistémico cuya absorción no implique riesgos (cremas, pomadas o geles de acción local).
- ❖ Polvos para reconstitución en solución.
- ❖ Tabletas solubles que se administran en forma oral como soluciones
- ❖ Soluciones óticas u oftálmicas.
- ❖ Medicamentos administrados por vía oral con acción local en el tracto gastrointestinal (antiácidos, medios de contraste).
- ❖ Medicamentos para inhalación en suspensión y cuyo tamaño de partícula sea demostrablemente igual al medicamento innovador.
- ❖ Medicamentos para inhalación en forma de gas o vapor (ejemplo anestésicos para inhalación).
- ❖ Medicamentos para inhalación en solución acuosa.

En los tres últimos casos es necesario que el fabricante demuestre que los excipientes del producto genérico son esencialmente los mismos o que están presentes en concentraciones comparables a las del producto de referencia (4-5).

Arriba se subrayan algunas formas farmacéuticas sólidas que se exentan de perfiles de disolución y pruebas de biodisponibilidad que son caso de estudio de este trabajo.

2.2.2. Medicamentos que requieren perfil de disolución (Prueba B)

Para algunos medicamentos de prueba se deben realizar pruebas de intercambiabilidad *in vitro* como perfiles de disolución comprobando o producto y el producto de referencia son equivalentes.

Esta prueba B debe llevarse a cabo en un lote piloto o un lote de escalamiento.

Esta prueba es justificada en algunos medicamentos que contienen fármacos clasificados de acuerdo una clasificación biofarmacéutica (BCS) establecida por el profesor Gordon Amidon y colaboradores en 1995, en base a la solubilidad y permeabilidad de los fármacos (9).

En el año 2000 el centro de evaluación e investigación de fármacos (CDER) de los Estados Unidos emitió una guía para la Industria farmacéutica en donde incluyen los estudios de equivalencia y biodisponibilidad para formas sólidas orales de liberación inmediata basados en este sistema. (11). Dicha guía es retomada por las autoridades mexicanas para la aplicación en medicamentos genéricos, por lo cual se da una explicación de este sistema de clasificación biofarmacéutica.

2.2.2. Clasificación biofarmacéutica de fármacos (SCB)

En base a la clasificación biofarmacéutica los fármacos se clasifican de acuerdo a su solubilidad y permeabilidad en cuatro categorías:

Clase I. Alta solubilidad y alta permeabilidad

Clase II. Baja solubilidad y alta permeabilidad

Clase III. Alta solubilidad y baja permeabilidad

Clase IV. Baja solubilidad y 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 (7).

2.2.3. Aplicación del sistema de clasificación biofarmacéutica

El BCS es un marco científico para clasificar fármacos en base a su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la disolución del medicamento, el BCS toma en cuenta tres factores principales que gobiernan la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco a partir de formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal (8).

Además, se clasifican las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata por su disolución rápida o lenta. Dentro de este marco, cuando se cumplen ciertos criterios, se puede usar el BCS como herramienta de desarrollo del fármaco para ayudar a los laboratorios a justificar sus solicitudes de bioequivalencia o bioexenciones (8).

En los **anexos B y C** se enlistan algunos fármacos clasificados según la clasificación biofarmacéutica presentados por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) de los Estados Unidos.

Metodología para clasificar los fármacos y para determinar las características de disolución de los medicamentos

La guía exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas farmacéuticas orales de liberación inmediata en base al sistema de clasificación biofarmacéutica recomiendan los siguientes métodos para clasificar los fármacos y determinar las características de disolución de los medicamentos de IR según el BCS (11).

2.2.4. Determinación de la clasificación de solubilidad de los fármacos

Se considera que un fármaco es altamente soluble cuando la dosis/el volumen de solubilidad de la solución son menores de o igual a 250 mL. La solubilidad se calcula en base a la concentración mínima del fármaco, miligramos/mililitros (mg/mL), en la mayor concentración posológica, determinada en la gama fisiológica de pH (pH 1 a 7.5) y temperatura ($37 \pm 0,5^\circ \text{C}$). Los fármacos de alta solubilidad son aquellos con un volumen de dosis/solubilidad menor o igual a 250 mL. (Ejemplo: La solubilidad más baja del compuesto A ocurre a $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$, 1,0 mg/mL a pH 7, y se consigue en concentraciones de 100 mg, 200 mg y 400 mg. Este fármaco se consideraría un fármaco de baja solubilidad ya que su volumen de dosis/solubilidad es mayor de 250 mL ($400 \text{ mg}/1,0 \text{ mg/mL} = 400 \text{ mL}$) (9).

Si un fármaco es altamente soluble su tiempo de residencia (vaciamiento gástrico) es de aproximadamente de 15 a 20 minutos bajo condiciones de ayuno. La biodisponibilidad del fármaco depende en gran medida del pH fisiológico del tracto gastrointestinal (10).

Cuando la disolución *in vivo* de una forma farmacéutica de liberación inmediata es rápida en relación con el vaciamiento gástrico y el fármaco tiene alta permeabilidad, es poco probable que la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco dependan de la disolución y/o el tiempo de tránsito gastrointestinal del fármaco. Bajo tales circunstancias, es posible que no haga falta la demostración de prueba de biodisponibilidad *in vivo* para los medicamentos que contienen fármacos de la Clase 1, siempre que los ingredientes activos usados en la forma posológica no afecten significativamente la absorción de los fármacos (10).

Se debe evaluar un número suficiente de condiciones de pH para definir con precisión el perfil de solubilidad y pH. El número de

condiciones de pH para una determinación de solubilidad puede basarse en las características de ionización del fármaco probada. Por ejemplo, cuando el pKa de un fármaco está en la gama de 3 a 5, se deberá determinar la solubilidad a $\text{pH} = \text{pKa}$, $\text{pH} = \text{pKa} + 1$, $\text{pH} = \text{pKa} - 1$, y a $\text{pH} = 1$ y $7,5$. Se recomienda repetir tres determinaciones de solubilidad en cada condición de pH. Las soluciones amortiguadoras descritas en la USP se consideran apropiadas para usarse en los estudios de solubilidad. Si estas soluciones amortiguadoras no son apropiada por razones físicas o químicas, se pueden utilizar otras soluciones amortiguadoras. Se debe verificar el pH de la solución después de agregar el fármaco a la solución amortiguadora y observar la degradación del fármaco en función de la composición de la solución amortiguadora y/o el pH, y se debe documentar junto con los demás datos de estabilidad (11).

2.2.5. Determinación de la clasificación de permeabilidad de los fármacos

Se puede determinar la permeabilidad de un fármaco en sujetos humanos usando los métodos de balance de masa, biodisponibilidad absoluta o perfusión intestinal. Los métodos recomendados que no involucran a sujetos humanos incluyen la perfusión intestinal *in vivo* o *in situ* en un modelo animal apropiado (p.ej., ratas) y/o métodos de permeabilidad *in vitro* usando tejidos intestinales extirpados o capas simples de células epiteliales apropiadas. En muchos casos, es posible que un solo método sea suficiente (p.ej., cuando la biodisponibilidad absoluta es del 90% o más, o cuando se recupera el 90% o más del fármaco administrado en la orina). Cuando un solo método no demuestra en forma concluyente la clasificación de permeabilidad, es aconsejable usar dos métodos distintos. La estructura química y/o ciertos atributos fisicoquímicos de un fármaco (p.ej., el coeficiente de partición en sistemas apropiados) pueden proveer información útil acerca de sus características de permeabilidad (11).

1. Estudios farmacocinéticos en el hombre

a. Estudios de balance de masa

Se pueden usar estudios de balance de masa farmacocinéticos que utilizan isótopos estables marcados o un fármaco con marcas radioactivas para documentar la medida de absorción de un fármaco. Según la variabilidad de los estudios, se debe tener un número suficiente de sujetos para proveer un cálculo confiable de la medida de absorción. Ya que este método puede mostrar cálculos altamente variables de la absorción para muchos fármacos, es preferible usar otro método (11).

b. Estudios de biodisponibilidad absoluta

Se puede utilizar la determinación de biodisponibilidad oral usando la administración intravenosa como referencia. Según la variabilidad de los estudios, se deberá tener un número suficiente de sujetos en el estudio para proveer un cálculo confiable de la medida de absorción. Cuando se muestra que la biodisponibilidad absoluta de un fármaco es del 90% o más, no hacen falta datos adicionales para documentar la estabilidad del fármaco en el fluido gastrointestinal (11).

2.2.6 Métodos de permeabilidad intestinal

Se pueden utilizar los siguientes métodos para determinar la permeabilidad de un fármaco desde el sistema gastrointestinal: (1) estudios de perfusión intestinal *in vivo* en seres humanos; (2) estudios de perfusión intestinal *in vivo* o *in situ* usando modelos animales apropiados; (3) estudios de permeabilidad *in vitro* usando tejidos intestinales extirpados humanos o animales; o (4) estudios de permeabilidad *in vitro* a lo largo de una capa simple de células epiteliales cultivadas (11).

Se considera que los modelos animales *in vivo* o *in situ* y los métodos *in vitro*, como los que usan capas simples de células epiteliales

animales o humanas cultivadas son apropiados para fármacos transportados pasivamente. La baja permeabilidad de algunos fármacos observada en el hombre podría ser resultado de la circulación de los fármacos por transportadores de membranas como la glicoproteína-P (P-gp). Cuando los transportadores circulatorios están ausentes en estos modelos, o su grado de expresión es bajo en comparación con el del hombre, puede haber una mayor probabilidad de error en la clasificación de permeabilidad para un fármaco sujeto a circulación en comparación con un fármaco transportado en forma pasiva. Deberá caracterizarse la expresión de transportadores conocidos en sistemas de estudio seleccionados. Se puede mostrar la expresión funcional de los sistemas de circulación (p.ej., P-gp) con técnicas como estudios de transporte bidireccional, mostrando una mayor velocidad de transporte en el sentido basolateral-ápice en comparación con el sentido ápice-basolateral usando fármacos modelos seleccionados o sustancias químicas a concentraciones que no saturan el sistema circulatorio (p. ej., ciclosporina A, rodamina 123).

Para aplicar el BCS, se puede suponer un transporte pasivo aparente cuando se satisface una de las siguientes condiciones:

Se demuestra una relación lineal (farmacocinética) entre la dosis (p.ej., gama posológica clínica relevante) y mediciones de BA (área debajo de la curva de concentración y tiempo) en el hombre.

Se demuestra la falta de dependencia de la permeabilidad medida *in vivo* o *in situ* en un modelo animal en una concentración inicial del fármaco (p.ej., 0,01, 0,1 y 1 vez la mayor concentración posológica disuelta en 250 ml) en el fluido de perfusión.

Se demuestra la falta de dependencia de la permeabilidad medida *in vitro* en la concentración inicial del fármaco (p.ej. 0,01, 0,1 y 1 vez la mayor concentración posológica disuelta en 250 ml) en fluido donante y sentido de transporte (p. ej., no existe una diferencia estadísticamente significativa en la velocidad de transporte entre el

sentido ápice-basolateral y basolateral-ápice para las concentraciones del fármaco seleccionadas) utilizando un método de cultivo de células *in vitro* apropiado cuya expresión de transportadores de circulación es conocida (p. e. P-gp)

Para los estudios de perfusión intestinal *in vivo* en el hombre, se recomiendan seis fármacos modelos. Para estudios de perfusión intestinal *in vivo* o *in situ* en animales y para métodos de cultivo de células *in vitro*, se recomiendan veinte fármacos modelos. Según la variabilidad del estudio, se deberá usar un número suficiente de sujetos, animales, muestras de tejidos extirpados o capas simples de células en el estudio para proporcionar un cálculo confiable de la permeabilidad del fármaco. Esta relación debe permitir la diferenciación entre los fármacos con atributos de permeabilidad intestinal baja y alta.

Para demostrar la aptitud de un método, los fármacos modelos deberán representar una gama de absorción baja (p.ej. < 50%), moderada (peje., 50 89%) y alta (90%). Los laboratorios pueden seleccionar compuestos de la lista de fármacos y/o sustancias químicas provista en el Anexo A. Este anexo incluye fármacos estándar usados para establecer la aptitud de un modelo de permeabilidad. Se determinó la permeabilidad de estos fármacos en base a los datos disponibles por la FDA (foods, drugs administration). También se identifican los posibles estándares internos (IS) y sustratos de bomba circulatoria (ES) (11) o podrán optar por elegir otros fármacos para los cuales haya información disponible acerca del mecanismo de absorción, así como cálculos confiables del alcance de la absorción del fármaco en el hombre.

Después de mostrar la aptitud de un método y mantener el mismo protocolo de estudio, no hace falta volver a probar todos los fármacos modelos seleccionados para los estudios posteriores cuyo fin sea clasificar un fármaco. En lugar de ello, se deberá usar un fármaco modelo de baja permeabilidad un fármaco modelo de alta

permeabilidad como estándares internos (incluidos en el fluido de perfusión o el fluido donante junto con el fármaco probado). Estos dos patrones internos se suman al marcador de volumen de fluido (o un compuesto de permeabilidad cero como PEG 4000) que se incluye en ciertos tipos de técnicas de perfusión (p. ej., técnicas de lazo cerrado). La selección de patrones internos se basa en la compatibilidad con la fármaco probado. Cuando no sea factible seguir este protocolo, se debe determinar la permeabilidad de los estándares internos en los mismos sujetos, animales, tejidos o capas simples siguiendo la evaluación del fármaco probado. Los valores de permeabilidad de los dos estándares internos no deben diferir significativamente en las distintas pruebas, incluyendo las que se realizan para demostrar la aptitud del método. Al final de una prueba *in situ* o *in vitro*, se debe determinar la cantidad de fármaco en la membrana.

Para un método de prueba dado con condiciones fijas, es posible que la selección de un estándar interno de alta permeabilidad cercana al límite de la clase de permeabilidad baja/alta facilite la clasificación del fármaco probado. Por ejemplo, se puede determinar que la fármaco probado es altamente permeable cuando su valor de permeabilidad es igual o mayor que la del patrón interno de alta permeabilidad seleccionado (11).

Inestabilidad en el sistema gastrointestinal

La determinación del alcance de la absorción en el hombre en base a estudios de balance de masa que usan radioactividad total en la orina no toma en cuenta el alcance de la degradación de un fármaco en el fluido gastrointestinal antes de impregnar la membrana intestinal. Además, algunos métodos para determinar la permeabilidad se basan en la pérdida o el aclaramiento del fármaco de los fluidos introducidos por perfusión en el sistema gastrointestinal humano y/o animal ya sea *in vivo* o *in situ*. Se debe documentar la estabilidad en el sistema

gastrointestinal usando fluidos gástricos e intestinales obtenidos de sujetos humanos. Se deben incubar las soluciones medicamentosas en estos fluidos a 37°C durante un período que sea representativo del contacto medicamentoso *in vivo* con estos fluidos; por ejemplo, 1 hora en fluido gástrico y 3 horas en fluido intestinal. Luego se deberá determinar las concentraciones del fármaco usando un método de ensayo validado que indique la estabilidad. Una degradación significativa (>5%) del fármaco en este protocolo podría sugerir una posible inestabilidad. La obtención de fluidos gastrointestinales de sujetos humanos requiere intubación y puede ser difícil en algunos casos. Se puede sustituir el uso de fluidos gastrointestinales de modelos animales apropiados y/o fluidos simulados como los Fluidos gástrico e Intestinal USP cuando se justifique debidamente (11).

2.2.7. Disolución

Un medicamento de liberación inmediata es de *disolución rápida* cuando no menos del 85% de la cantidad marcada del fármaco se disuelve en 30 minutos, usando el Aparato I de la *Farmacopea estadounidense* (USP) a 100 rpm (o el Aparato II a 50 rpm) en un volumen de 900 ml o menos en cada uno de los siguientes medios: (1) 0,1 N de HCl o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; (2) tampón de pH 4,5; y (3) tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas (11).

El BCS sugiere que para fármacos de alta solubilidad, alta permeabilidad (caso 1) y en algunos casos para fármacos de alta solubilidad, baja permeabilidad (caso 3), una disolución del 85% en 0,1N de HCl en 15 minutos puede asegurar que la biodisponibilidad del fármaco no esté limitada por disolución. En estos casos, el paso de limitación de velocidad para la absorción del fármaco es el vaciamiento gástrico (11):

El tiempo de residencia (vaciamiento) gástrico T50% medio es de 15-20 minutos bajo condiciones de ayuno. En base a esta información, una conclusión conservadora es que un producto medicinal que experimenta una disolución del 85% en 15 minutos bajo condiciones de prueba de disolución suaves en 0,1N de HCl se comporta como una solución y por lo general no debería tener ningún problema de biodisponibilidad. Si la disolución es más lenta que el vaciamiento gástrico, se recomienda un perfil de disolución con puntos temporales múltiples en medios múltiples (10).

En el caso de fármacos de baja solubilidad/alta permeabilidad (caso 2), la disolución del fármaco puede ser el paso de limitación de velocidad para la absorción del fármaco y se puede esperar una IVIVC. Se recomienda un perfil de disolución en medios múltiples para los productos medicinales de esta categoría. En el caso de fármacos de alta solubilidad/baja permeabilidad (caso 3), la permeabilidad es el paso de control de velocidad y es posible una IVIVC limitada, según las velocidades relativas de disolución y tránsito intestinal. Los fármacos del caso 4 (es decir, baja solubilidad/baja permeabilidad) presentan problemas significativos para la entrega oral del fármaco (10).

2.2.8. Condiciones para las pruebas de disolución

Aparatos

Los métodos de prueba de disolución utilizados más comúnmente son el método de canastilla (Aparato 1) y el método de paleta (Aparato 2). Los métodos de canastilla y paleta son sencillos, robustos, están bien normalizados y se utilizan en todo el mundo. Estos métodos son lo suficientemente flexibles como para permitir la realización de pruebas de disolución para una variedad de medicamentos. Por este

motivo, debería utilizarse los métodos de disolución *in vitro* descritos en la Farmacopea Estadounidense (USP), Aparato 1 y Aparato 2, salvo que se pruebe que no son satisfactorios. De hacer falta, se pueden considerar los procedimientos de disolución *in vitro*, como el cilindro de doble acción (Aparato 3) y un sistema de celda de flujo continuo (Aparato 4) descritos en la USP. Se deben considerar estas metodologías u otras alternativas/modificaciones en base a su superioridad probada para un producto en particular (10).

2.2.9. Medio de disolución

En lo posible, las pruebas de disolución se deben realizar bajo las condiciones de pH fisiológico. Esto permite la interpretación de los datos de disolución en relación al rendimiento *in vivo* del producto (10).

Por lo general el volumen del medio de disolución es de 500, 900 ó 1000 mL. Se deberá utilizar un medio acuoso con una gama de pH de 1.2 a 6.8. Para simular el fluido intestinal (FIS), se deberá emplear un medio de disolución con un pH de 6,8. Se deberá justificar un pH más alto y, por lo general, el pH no deberá excederse de 8,0.

Para simular un fluido gástrico (FGS), se emplea un medio de disolución con un pH de 1.2 a 4.6 sin enzimas. Se evalúa la necesidad de enzimas en FGS y FIS y se justifica. La experiencia reciente con productos en cápsulas de gelatina indica la posible necesidad de enzimas (pepsina con FGS y pancreatina con FIS) para disolver cubiertas de capsulas, y permitir la liberación del fármaco. No se recomienda el uso de agua como medio de disolución porque las condiciones de prueba como pH y tensión superficial pueden variar según la fuente de agua y pueden cambiar durante la prueba de disolución misma, debido a la influencia de los ingredientes activos e

inactivos. Para medicamentos insolubles en agua o poco solubles en agua, se recomienda el uso de un surfactante como laurilsulfato de sodio. Se deberá justificar la necesidad y cantidad del surfactante. No se recomienda el uso de un medio hidroalcohólico (10).

Ciertos productos son sensibles al aire disuelto en el medio de disolución y necesitan desaireación. Por lo general, las formas de dosificación en cápsulas tienden a flotar durante las pruebas de disolución con el método de paleta. En tales casos, se recomienda utilizar una hélice de alambre (USP) alrededor de la cápsula (10).

En la *tabla No. 1* se muestran los valores de pH del aparato digestivo y los medios de disolución que se utilizan para asemejar la prueba *in vivo* (10).

Tabla 1. pH fisiológicos en adultos sanos

Localización	pH	Medio de disolución
Estomago	1.8	Fluido gástrico simulado
Yeyuno proximal	6.5	Buffer fosfatos
Yeyuno distal	6.8	Fluido intestinal simulado
Ileon proximal	7.2	Buffer fosfatos
Ileon distal	7.5	Fluido intestinal simulado
Colon ascendente	6.5	Buffer fosfatos
Colon transverso	6.5/6.8	Buffer fosfatos
Colon descendente	6.8	Buffer fosfatos

2.2.10 Agitación

Utilizando el método de canastilla, la agitación (o velocidad de mezcla) común es de 50-100 rpm; con el método de paleta, es de 50-75 rpm (10).

2.2.11 Validación

Cada método de prueba se debe validar realizando las pruebas de aptitud de los aparatos por lo menos dos veces al año y después de cualquier cambio o movimiento significativo en el equipo.

Se debe validar el método analítico de disolución antes de realizar los perfiles de disolución del medicamento (10).

La guía de SUPAC-IR (*scale-up and post-approval change*) (9) recomienda comparar los perfiles de disolución utilizando un modelo de enfoque independiente y el factor de similitud (f_2).

2.2.12 Modelo de Enfoque independiente utilizando el factor de similitud

Un modelo sencillo de enfoque independiente utiliza un factor de diferencia (f_1) y un factor de similitud (f_2) para comparar los perfiles de disolución. El factor de diferencia (f_1) calcula la diferencia porcentual (%) entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre las dos curvas:

$$f_1 = \{ [_{t=1}^n | R_t - T_t |] / [_{t=1}^n R_t] \} 100$$

Donde n es el número de puntos temporales, R_t es el valor de disolución del lote de referencia (anterior al cambio) en el tiempo t , y

T_t es el valor de disolución del lote de prueba (posterior al cambio) en el tiempo t .

El factor de similitud (f_2) es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medida de la similitud en la disolución porcentual (%) entre dos curvas.

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + (1/n)_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Cuando un medicamento presenta disolución muy rápida el perfil de disolución utilizando la prueba estadística factor de similitud f_2 es innecesario. En el **anexo C**, se da un ejemplo de cálculo del factor de similitud comparando un producto de prueba con el producto de referencia (9).

2.2.13. Resumen de los Requisitos para evaluar perfiles de disolución:

- i. Usar 12 unidades de los productos de prueba y referencia.
- ii. Para que las curvas se consideren similares, los valores de f_1 deberán estar cerca de 0, y los valores de f_2 deberán estar cerca del 100. Por lo general, los valores de f_1 de hasta 15 (0-15) y los valores de f_2 mayores de 50 (50-100) aseguran la igualdad o equivalencia de las dos curvas y, por lo tanto, del rendimiento de los productos.
- iii. Las mediciones de disolución de los lotes de prueba y referencia deberán realizarse a las mismas condiciones. Los puntos temporales de disolución para ambos perfiles deberán ser los mismos (p.ej., 15, 30, 45, 60 minutos).
- iv. El lote de referencia utilizado deberá ser el producto fabricado recientemente.

- v. Sólo se deberá considerar una medición después de la disolución del 85% de ambos productos.
- vi. El coeficiente de variación en los puntos temporales más tempranos (p.ej., 15 minutos) no deberá ser más del 20%, y en otros puntos no deberá ser más del 10%.
- vii. En el análisis se deben realizar mínimo tres intervalos de muestreo. Si la variación intra lote es mayor del 15 % se puede usar un modelo multivariable independiente.
- viii. El volumen extraído en cada muestreo debe ser menor o igual al 10 % del volumen total y realizar los Cálculos corrigiendo el volumen tomado (9).

2.2.14. Bioejeciones

Además de las pruebas de control de calidad rutinarias, se han utilizado las pruebas de disolución comparativa para productos de liberación inmediata de cinética lineal, se puede realizar el estudio de bioequivalencia en la concentración más alta y se puede otorgar exenciones de estudios *in vivo* para concentraciones menores, en base a una prueba de disolución adecuada, siempre que las concentraciones menores contengan formulaciones similares y cumplan con los perfiles de disolución. La USP, contiene algunos lineamientos para la realización de pruebas *in vivo* e *in vitro* y las excesiones de algunos productos.

2.3. Medicamentos que requieren la realización de la prueba de bioequivalencia (Prueba C)

Las pruebas para demostrar intercambiabilidad de los medicamentos genéricos, se deben llevar a cabo de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA.1998, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a los que deben sujetarse los terceros

autorizados que realicen las pruebas y establece los criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución de formas farmacéuticas orales de liberación inmediata; criterios y requisitos para realizar las pruebas de bioequivalencia en humanos y también los criterios y requisitos para el análisis químico de muestras biológicas de una prueba de bioequivalencia. Todos los medicamentos que no cumplen con las pruebas anteriores y que se encuentran dentro de los cinco criterios siguientes, deben comprobar su equivalencia con pruebas de biodisponibilidad siguiendo los lineamientos especificados en esta norma (1).

Criterio I. Forma farmacéutica

- I. Todas las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata.
- I. Todas las formas farmacéuticas de liberación modificada.
- II. Todas las formas farmacéuticas no orales y no parenterales de acción sistémica (ejemplo: rectales, vaginales, parches transdérmicos, supositorios).
- III. Formas farmacéuticas en suspensión y emulsión.
- IV. Formas farmacéuticas con combinación de activos (4).

Criterio 2. Margen terapéutico estrecho

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.

Ejemplos: disoxina, litio, fenitoína, tiofilina y warfarina (4).

Criterio 3. Grupo terapéutico

Todos aquellos medicamentos que pertenezcan a los siguientes grupos terapéuticos debido a la necesidad mantener concentraciones plasmáticas estables y ser utilizados para el tratamiento de padecimientos graves (4).

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

Criterio 4. Farmacocinético

- I. Medicamentos con farmacocinética no lineal
- II. Medicamentos con baja absorción conocida.
- III. Medicamentos que presenten un alto metabolismo de primer paso
(mayor de 70 %)
- IV. Medicamentos con vías metabólicas combinadas.
- V. Medicamentos sin información sobre su farmacocinética
- VI. Medicamentos que se absorben en la boca; tabletas linguales y sublinguales (4).

Criterio 5. Fisicoquímico

- I. Fármacos de baja solubilidad
- II. Fármacos con polimorfismo
- III. Fármacos que son altamente inestables (4).

2.3.1 Requisitos de la prueba de bioequivalencia:

Según la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA.1998. En el estudio de bioequivalencia debe realizarse con la participación de 24 voluntarios clínicamente sanos, de edades entre 18 y 55 años, con un peso de \pm 10 % del ideal. Los cuales deberán firmar una carta consentimiento.

El estudio deberá realizarse mediante un diseño cruzado, de manera que cada sujeto tome el producto de prueba y el de referencia. Cuando esto no sea posible pueden elegirse otros diseños cuyo empleo debe justificarse en el protocolo. La asignación de los voluntarios deberá hacerse de acuerdo con una tabla de aleatoriedad Normalmente el estudio se realiza con una dosis única, dejando un periodo de lavado suficientemente largo para eliminar la dosis anterior antes de la siguiente dosis (1).

Los medicamentos se administran por vía oral con 250 ml de agua. Los voluntarios deben permanecer en ayuno por lo menos de diez horas como mínimo después de la administración.

El muestreo debe realizarse por un periodo que permita cubrir por lo menos el 80 % del área bajo la curva. Se deben obtener muestras de sangre que permitan caracterizar la fase de absorción y eliminación.

Se toma un mínimo de once muestras sanguíneas durante un periodo de cuatro vidas medias del fármaco.

El horario de obtención de muestras debe diseñarse de tal manera que se puedan caracterizar los parámetros: área bajo la curva y concentración plasmática máxima.

La toma de muestras debe incluir el tiempo 0, 3-4 puntos antes de $C_{m\acute{a}x}$ (1).

2.3.4. Para estudios de excreción urinaria :

Para estudios de excreción urinaria el fármaco debe eliminarse cuando en un 50 % en forma inalterada a través de la orina.

Se debe administrar una cantidad suficiente de agua para obtener un número de muestras suficientes durante las primeras horas para poder determinar la fase de absorción.

Se debe coleccionar y analizar todas las muestras de orina. Si el resultado de una muestra de orina se pierde el resultado se invalida. Las muestras de orina deben coleccionarse por un periodo de tiempo tal que se asegure que todo el fármaco inalterado ha sido excretado (siete vidas medias).

Se pueden llevar a cabo estudios en dosis múltiples en los que se establece y mantenga un nivel estacionario del fármaco en los siguientes casos:

- 1.- Si existe un problema de sensibilidad del método analítico
- 2.- Si la variabilidad intraindividual de los parámetros farmacocinéticos es estadísticamente significativa.

Cuando la farmacocinética del fármaco es dosis o tiempo dependiente (1).

2.3.5. Medicamentos de liberación prolongada.

En este tipo de estudios se miden las concentraciones plasmáticas en un intervalo de dosificación (1).

2.3.6. Análisis de bioequivalencia

La bioequivalencia se calcula a partir de la concentración plasmática máxima; el área bajo la curva de tiempo cero a tiempo t y el área bajo la curva al tiempo cero al tiempo infinito. Para el cálculo del área bajo la curva se utiliza el método de los trapecoides.

La prueba estadística que recomienda la NOM 177 es la prueba t doble unilateral.

Cuando los datos se transforman en logaritmos, como criterio de equivalencia se usa un intervalo de 80 a 125 % para el cociente de los promedios.

De acuerdo con esta norma, sólo son aplicables los métodos farmacodinámicos para demostrar bioequivalencia si demuestran especificidad, precisión y reproducibilidad en las determinaciones (1).

2.4. Requisitos que debe cumplir un medicamento genérico intercambiable para obtener su registro.

En la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) (13-14), fue adicionado un proyecto de norma oficial mexicana para regular a los medicamentos, que al ser publicado en la farmacopea es de carácter obligatorio. De esta manera todos los medicamentos deben cumplir ciertas características para obtener el registro sanitario (13,14).

De acuerdo a la información publicada en la FEUM los medicamentos son clasificados como nuevos, conocidos y medicamentos genéricos. Así un medicamento nuevo es aquel que no ha sido registrado previamente en el país y un medicamento conocido al que ya se comercializa en México. Un medicamento genérico es la especialidad farmacéutica que ha demostrado intercambiabilidad con el medicamento de referencia (14).

La Secretaría de Salud ha decretado que todos los registros de medicamentos deberán renovarse cada cinco años presentando un informe técnico de las pruebas de intercambiabilidad. Así también, cuando haya cambios que puedan modificar la farmacocinética del medicamento, ya sea en los equipos de producción, en la cantidad de los componentes, en los criterios de aceptación o en el proceso de producción (15).

Para solicitar por primera vez la prórroga de los registros sanitarios de medicamentos que hayan sido otorgados por tiempo indefinido, se deberá presentarse a más tardar el 24 de febrero de 2010 (15).

2.4.1. Comparación del medicamento GI con el medicamento de referencia.

La comparación del medicamento GI con el medicamento de referencia debe ser igual o equivalente. En el caso de que al menos uno de los siguientes aspectos sea diferente para el medicamento con respecto al medicamento de referencia, se debe considerar como un medicamento nuevo (14).

2.4.2. Indicación terapéutica

Se debe establecer una comparación entre la indicación terapéutica propuesta y la del medicamento de referencia (14).

2.4.3. Condiciones de uso

Las condiciones de uso, dosificación, vía de administración, la forma farmacéutica y el contenido de fármaco por unidad dosis del medicamento deben ser las mismas que las del medicamento de referencia (14).

2.4.4. Fármaco o fármacos

Para medicamentos con un solo fármaco; la información debe demostrar que el fármaco del medicamento es el mismo que el del medicamento de referencia.

Para medicamentos con dos o más fármacos combinados; la información debe demostrar que los fármacos son los mismos que el medicamento de referencia.

La información para prescribir del medicamento debe compararse con la del medicamento de referencia indicando que son equivalentes (14).

2.4.5. Requisitos de intercambiabilidad

Se debe demostrar la intercambiabilidad del medicamento genérico, de acuerdo con la norma oficial mexicana correspondiente vigente (14).

2.4.6. Fórmula

Expresar la fórmula cualitativa y cuantitativa por unidad de dosis. Para el caso de fórmula farmacéuticas líquidas y semisólidas si el contenido del envase es menor o igual a 15 ml ó 15 g, se debe expresar por cada mililitro o gramo respectivamente; si el contenido es mayor, se debe expresar por cada 100 ml ó 100 g. En todos los casos se deben indicar los aditivos utilizados en la fórmula, empleando la denominación reconocida por la FEUM o internacionalmente, estén o no en el producto final, indicando los excesos del fármaco (14).

2.4.7. Materias primas

Fármaco.

Información relacionada con el fármaco sólido:

Características de cristalinidad.

Información de la fabricación del fármaco:

Nombre químico, DCI y nombre comercial cuando proceda.

Características físicas y químicas, incluyendo cuando proceda, para el caso de fármacos sólidos, sus características de cristalinidad.

Información de la fabricación del fármaco:

Nombre del fabricante(s) y domicilio(s) completo(s) de las instalaciones en donde se fabrica el fármaco o los fármacos.

Descripción breve del proceso de fabricación y de envasado del fármaco, incluyendo los controles durante el proceso y su validación.

Las especificaciones del fármaco, incluyendo niveles de impurezas y disolventes residuales.

Descripción breve del proceso de fabricación y de envasado del fármaco, incluyendo los controles durante el proceso y su validación.

Las especificaciones del fármaco, incluyendo niveles de impurezas y de disolventes residuales.

Descripción de los métodos analíticos empleados para su evaluación, indicando la monografía correspondiente a la FEUM y las sustancias requeridas. Cuando en la FEUM no aparezca la información, podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos incluir su validación.

Estudios de estabilidad de acuerdo con la norma oficial mexicana correspondiente vigente.

Certificado de análisis del fabricante del fármaco.

Certificado de análisis del fabricante del medicamento.

Para el caso de maquilas el certificado de análisis del maquilador o del solicitante de la maquila.

Espectrogramas o cromatogramas tipo de las sustancias de referencia y de las muestras.

Justificación de las especificaciones cuando no sean farmacopeicas (14).

Aditivos.

La información relativa a los aditivos del medicamento debe incluir:

Nombre, descripción y función de cada uno de ellos, estén o no en el producto final.

Especificaciones de cada uno de ellos incluyendo identificación, características físicas, pruebas farmacopeicas y pruebas no farmacopeicas que se llevan a cabo.

Descripción de los métodos analíticos empleados para su evaluación, indicado en cada caso la monografía correspondiente a la FEUM. Cuando en la FEUM no aparezca la información, podrá recurrirse a otras farmacopeas. En caso de métodos no farmacopeicos deberá incluir su validación.

Certificado de análisis del fabricante de cada uno de los aditivos.

Certificado de análisis de cada uno de los aditivos emitidos por el fabricante del medicamento.

Para el caso de maquilas el certificado de análisis del maquilador o del solicitante de la maquila.

Para el caso de aditivos de origen humano o animal debe presentarse información con respecto a la prevención de organismos adventicios (14).

2.4.8. Desarrollo farmacéutico

Debe proporcionarse la información correspondiente de los estudios realizados para establecer y justificar lo siguiente:

Forma farmacéutica del medicamento

Formulación del medicamento.

Proceso de manufactura.

Controles de proceso

Sistema contenedor cierre (14).

2.4.9. Instalaciones

Incluir la siguiente información:

Certificado de buenas practicas de fabricación.

En el caso de que el medicamento se fabrique en maquiladores incluir el certificado de buenas practicas de fabricación (BPF), incluir el certificado de BPF emitido por las autoridades correspondientes, el cual esta sujeto a la verificación del sitio de manufactura por la Secretaria de Salud. En caso de que el solicitante presente el certificado de un país con el cual la Secretaria de Salud no tenga

celebrados acuerdos de BPF, la Secretaria deberá realizar una visita de verificación (14).

2.4.10. Información del fabricante y proceso

Se debe incluir la siguiente información:

La descripción breve del proceso de fabricación del medicamento incluyendo cuando sea requerido lo establecido para proceso de esterilización.

Copia de la carátula de la orden de producción que contiene el surtido de los materiales de los lotes correspondientes a los estudios de estabilidad (14).

2.4.11. Controles en proceso.

Protocolo para la validación del proceso de fabricación del medicamento (14).

2.4.12. Control de materiales de envase. Incluir la siguiente información:

Especificaciones del envase primario y secundario.

Pruebas de calidad realizadas para envase primario incluyendo.

Pruebas y evaluación aplicables.

Pruebas biológicas, incluyendo pruebas de atoxicidad si son aplicables.

Pruebas de evaluación del sistema contenedor-cierre.

Certificado de análisis emitidos por el fabricante del producto para cada uno de los materiales contenedor cierre empleados en el medicamento.

Descripción y justificación de actividades de tratamiento realizadas a los envases primarios si son aplicables (14).

2.4.13. Control del producto terminado.

Incluir la siguiente información:

Especificaciones

Métodos analíticos, incluyendo la descripción de las sustancias de referencia y la adecuabilidad para métodos farmacopeicos, anexando espectrogramas o cromatogramas tipo.

Validación de los métodos analíticos

Certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento y por el solicitante del registro (14).

2.5. Estudios de estabilidad

De acuerdo con la NOM -073. Estabilidad de medicamentos (16).

Para el caso de estudio de medicamentos (GI) en forma sólida debe cumplir con las condiciones que aplican para medicamento conocido (*tabla 2*), y con las pruebas para sólidos (*tabla 3*).

Tabla 2. Condiciones para realizar las pruebas de estabilidad

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad acelerada	40° C \pm 2° C/75 % \pm 5 % HR	3 meses	0,1 y 3 meses
Estabilidad a condición intermedia	30° C \pm 2° C/65 % \pm 5 % HR	6 meses	0, 3, y 6 meses
Estabilidad a largo plazo	25° C \pm 2° C/60 % \pm 5 % HR o 30° C \pm 2° C/65 % \pm 5 % HR	12 meses	0,3,6,9 y 12 meses

Si se realiza la estabilidad a largo plazo a 30° C \pm 2° C/65 % \pm 5 % HR, ya no es necesario realizar la condición intermedia.

Tabla 3. Pruebas requeridas por la para medicamentos GI sólidos

	Tableta y gragea	Cápsula	Polvo para reconstituir de uso oral	Polvo para reconstituir de uso parenteral	Polvo para uso tópico	Polvo para inhalación
Apariencia						
Color						
Olor	2	2	2	NA	NA	NA
Valoración						
pH	NA	1	NA	NA	NA	NA
Desintegración	3	3	NA	NA	NA	NA
Disolución	2	2	NA	NA	NA	NA
Dureza	4	NA	NA	NA	NA	NA
Humedad		2				
Resuspendibilidad	NA	NA			NA	NA
Tiempo de reconstitución	NA	NA			NA	NA
Contenido de conservadores	NA	NA	2	2	2	2
Límite microbiano (inicio y final)	NA			NA		
Estabilidad pirogénos o endotoxinas bacterianas (inicio	NA	NA	NA		NA	NA

y final)

Notas:

- 1.-Cuando la cápsula sea de gelatina blanda y el contenido sea líquido
- 2.-Cuando se aplique
- 3.-Cuando la disolución no es requerida
- 4.-Solo para tabletas

Se deben aplicar estos estudios en tres lotes pilotos que representen el 10 % del lote industrial o en su defecto en tres lotes de producción.

Para el caso de un (16).

2.6. Muestras

Cuando la Secretaria de Salud lo requiera, podrá requerir muestras del medicamento en el empaque propuesto y del fármaco o fármacos incluidos en su formulación, para confirmar el cumplimiento de las especificaciones indicadas.

En el caso de medicamentos de importación debe presentarse el Certificado de libre venta y el certificado de buenas prácticas de fabricación, emitido por la autoridad correspondiente (16).

2.7. Etiquetado de medicamentos.

Los requisitos que debe contener el etiquetado de medicamentos de origen nacional o extranjero que se comercialicen en el territorio nacional, así como el etiquetado de las muestras médicas de los mismos y de medicamentos genéricos intercambiables son:

En el caso de medicamentos genéricos intercambiables GI, los productos deben cumplir con los siguientes requisitos:

- 1.-Deben incluir en la etiqueta del envase primario y del envase secundario el símbolo

G.I.

2.-Debe contener en la superficie principal de exhibición de los envases primario y secundario

a) La denominación genérica.

b) El símbolo  de manera notoria, de color contrastante y perfectamente legible.

c) El símbolo  debe ser impreso, cuando menos, con los mismos puntos tipográficos de altura que las mayúsculas de la denominación genérica y de acuerdo con la apéndice normativo ``A`` de esta norma.

En ningún caso podrá utilizarse el símbolo  en productos que se comercialicen con denominación distintiva.

No se permitirá el uso de símbolos o logotipos que por su fonética o grafismo induzcan confusión con el del símbolo .

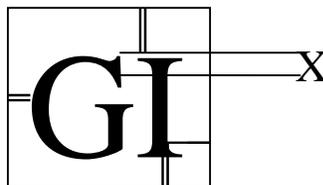
La inclusión de la denominación distintiva será optativa.

APENDICE NORMATIVO ``A``

El símbolo está constituido por dos elementos: las iniciales GI y el recuadro que forma su contorno.

Contorno de 2 puntos

Factor X



Los colores permitidos son: azul, amarillo y rojo.

El factor X representa el área de restricción que debe respetarse por los cuatro lados del símbolo GI.

La fuente tipográfica usada es Times New Roman (17).

CAPITULO 3

DESCRIPCIÓN DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS.

GENERALIDADES

Las formas farmacéuticas sólidas se dividen en: polvos, cápsulas de gelatina dura o blanda, tabletas, tabletas masticables, tabletas efervescentes y tabletas recubiertas (18).

Casi todas las formas farmacéuticas sólidas deben cumplir con pruebas de equivalencia excepto aquellas que sean solubles tales como polvos efervescentes, polvos tópicos y tabletas solubles

En este capítulo se tratarán aspectos generales de polvos, cápsulas, tabletas y tabletas recubiertas.

3.1. POLVOS

Los polvos son partículas finas de entre 0.1 micrómetros y 10 micrómetros y son clasificados por la USP como: muy gruesos, gruesos, moderadamente gruesos, finos y muy finos.

Los polvos se emplean para dosificar fármacos en suspensiones reconstituidas, gránulos, suspensiones inhalantes, etc (18).

Ventajas:

- ✓ Permiten dosificar fármacos que se administran por vía oral como antiácidos o por vía tópica como talcos.
- ✓ Son fáciles de transportar y administrar, ya que pueden dosificarse en sobres.
- ✓ Tienen amplia superficie de contacto lo que favorece la rápida absorción del fármaco.
- ✓ Facilita el ajuste de dosis (18).

Desventajas

- × Susceptibles de contaminación, de absorber gases y humedad.
- × No enmascaran sabores y olores desagradables.
- × Pueden generar errores en la dosificación y segregación de fármacos.
- × Su administración por vía oral no es posible en pacientes inconcientes (18).

Vías de administración

Oral.- Para su correcta administración es indispensable medir con exactitud la dosis recomendada, por ejemplo polvos antiácidos, laxantes, sustitutos de azúcar, etc.

Tópica.-La mezcla debe presentar uniformidad de partículas pequeñas para reducir la irritación de la piel. El polvo debe adherirse a la piel con suavidad para protegerla; y dejar una sensación de frescura (fungicidas, desodorantes, etc.)

Otras vías de administración.-Los polvos micronizados suelen ser aplicados por insuflación en la garganta (18).

Aspectos a considerar al formular y/o fabricar un medicamento en polvo:

- Es importante tamizar los polvos antes de mezclarlos.
- Mezclar polvos de densidad semejante y distribución de tamaño de partícula.
- Emplear protección respiratoria al trabajar con polvos.
- Adicionar un agente deslizante para favorecer el flujo del polvo (18).

Consideraciones fisicoquímicas al formular un polvo.

Algunos polvos presentan algunas características fisicoquímicas que pueden condicionar su manejo por ejemplo:

Polvos eutécticos.- Algunos polvos pueden cambiar su estado incrementando su viscosidad, volviéndose pegajosos, chiclosos, pastosos o tender a licuarse, cuando son mezclados juntos, por ejemplo: acetanilida, antipirina, benzocaína, aspirina, lidocaína, mentol, resorcinol entre otros.

Para solucionar estos problemas pueden mezclarse con óxido de magnesio o carbonato de magnesio.

Otra opción es mezclar el fármaco con una pasta o un líquido que se mezcle posteriormente (18).

Polvos higroscópicos

Son aquellos que absorben humedad de la atmósfera (cloruro de amonio, sulfato de Efedrina, fenobarbital sódico, vitamina C etc). Esto ocasiona cambios en su apariencia y rechazo del paciente y poca estabilidad. Para evitar este problema los polvos deben ser almacenados en envases herméticamente cerrados (18).

Polvos cristalinos con agua de hidratación

Son polvos cristalinos que contienen agua de hidratación o de cristalización (sulfato de atropina, cafeína, cocaína, etc). Esta agua puede ser liberada durante la manipulación y cuando esto ocurre el polvo se torna pegajoso o pastoso. Una opción para el manejo de este tipo de fármacos es el empleo de la forma anhidra (18).

3.2 CAPSULAS

Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación única, versátiles ya que permiten la administración de polvos, granulados, suspensiones, tabletas, pastas, microesferas y soluciones: los cuales se encuentran contenidos en una cubierta de gelatina blanda o dura (18)

Ventajas

- ✓ Son fáciles de deglutir ya que al entrar en contacto con la saliva se torna resbaladiza.
- ✓ Son atractivas.
- ✓ Fáciles de administrar y transportar.
- ✓ Fáciles de identificar debido a la variedad de colores que pueden emplearse en su diseño.
- ✓ Requieren de un número reducido de excipientes.
- ✓ Enmascaran el mal sabor y olor de los fármacos.
- ✓ Permiten la administración simultánea de fármacos incompatibles.

Desventajas

- ✗ No pueden administrarse a pacientes inconscientes, bebés o ancianos.
- ✗ Si se requiere efecto terapéutico rápido no son la forma farmacéutica de primera elección.
- ✗ Son susceptibles de contaminación microbiana.

- × Requieren condiciones especiales de humedad y temperatura
- × Se depende de proveedores únicos.
- × No son la primera opción cuando los pacientes sufren trastornos en el tracto gastrointestinal.
- × No pueden emplearse al dosificar fármacos delicuescentes.
- × La fabricación es más costosa que las tabletas.
- × La dosificación depende de la formulación

Existen dos formas de clasificar a las cápsulas; la primera toma en cuenta el tipo de acabado: cápsulas: blandas y duras. En la segunda clasificación toma en cuenta el mecanismo de liberación del fármaco ya sea de liberación inmediata o de liberación controlada.

Composición de las Cápsulas de gelatina dura

Estas cápsulas están formadas por dos partes el de mayor tamaño llamado cuerpo y el de menor tamaño llamado cabeza.

Las cápsulas de gelatina dura se componen de una mezcla de gelatinas ``A`` y ``B`` con un máximo de 0.15 % de dióxido de azufre (para prevenir la descomposición de la gelatina), agua purificada, HPMC (Hidroxipropilmetilcelulosa), colorantes F&C y en caso de fármacos sensibles a la luz se adiciona dióxido de titanio como agente opacante.

Los conservadores que se añaden para prevenir el crecimiento microbiano y fúngico durante la fabricación pueden ser dióxido de azufre y parabenos.

Contienen plastificantes como glicerina al 5 % que facilitan la elasticidad y flexibilidad de la cápsula.

Los humectantes que contiene facilitan la aplicación en los moldes de las cápsulas en la fabricación y favorecen la disociación en el estómago.

Los materiales gastrorresistentes se utilizan para controlar la liberación intestinal de las cápsulas. Mezclados con la gelatina proporcionan una cubierta entérica por ej. los derivados de celulosa y los copolímeros de acrílico.

Las cápsulas de gelatina dura contienen de un 13 a 16 % w/w de agua. Si la humedad es inferior al 12 % las cápsulas se resquebrajan, por el contrario si la humedad es superior de 16 % las cápsulas se vuelven flácidas y pierden su forma.

Selección del tamaño correcto de la cápsula:

Existen diferentes tamaños de cápsulas de gelatina desde las 000 (las más grandes) a las del número 5 para uso humano (que son las más pequeñas) y 10, 11 y 12 para uso veterinario.

En la selección correcta del tamaño de cápsula se emplea el volumen de la capsula y la densidad del polvo.

Los fabricantes de cápsulas de gelatina dura tales como CAPSUGEL (22) brindan información acerca del volumen de llenado. *Tablas 4 y 5*

Tabla 4. Capacidad de llenado de cápsulas de gelatina dura y peso promedio de cápsulas vacías.

No de cápsula	Peso de cápsula vacía (mg) ± tolerancia	Capacidad Volumen (ml)
5	28±2	0.13
4	41±2	0.20

3	51±3	0.27
2	64±4	0.36
1	80±5	0.48
0	100±6	0.68
OE	108±7	0.78
OO	127±10	0.95
000	160±10	1.37

Tabla. 5. Capacidad de llenado de acuerdo a la densidad del polvo

Capacidad Volumen (ml)	000	OO	OE	0	1	2	3	4	5
	1.37	0.95	0.78	0.68	0.48	0.36	0.27	0.2	0.13
Densidad del polvo									
0.6 g/ml	822	546	468	408	300	222	180	126	78
0.8 g/ml	1096	728	624	544	400	296	240	168	104
1 g/ml	1370	910	780	680	500	370	300	210	130
1.2 g/ml	1644	1092	936	816	600	444	360	252	156

Formulación de cápsulas de gelatina dura

Las cápsulas de gelatina dura pueden contener mezclas de polvos elaborados por vía seca o polvos elaborados por granulación húmeda e incluso pueden contener pequeñas tabletas. Antes de formular esta forma farmacéutica se deberá tomar en cuenta el tipo de encapsuladora con que cuenta la planta de producción, ya que depende la fórmula del tipo de encapsulación. Algunas encapsuladoras dejan caer el polvo sobre el cuerpo de las cápsulas vacías y luego barren el exceso de polvo y vuelven a adicionar polvo hasta obtener el peso deseado; en este tipo de máquina es necesario

elaborar una mezcla de polvos con una densidad correcta para evitar problemas en el ajuste de peso. Cuando se desarrolla una formulación para este tipo de llenado específico se deben llenar totalmente el cuerpo de la cápsula. Otro tipo de encapsuladora forman un tipo de ``taquete´´ del polvo y lo introducen dentro de la cápsula. Para este tipo de máquina se recomienda no solo dosificar la cantidad de polvo sino que se deben elegir excipientes con un grado de compactación. No se puede recomendar que vía de elaboración de los gránulos deba llevarse a cabo para un tipo u otro de encapsulación. En la práctica el formulador debe realizar pruebas de llenado simultáneamente a su preformulación.

Las cápsulas de gelatina dura suelen contener productos en polvos, microgránulos; así como coadyuvantes, la única exigencia es que no reaccionen con la gelatina o dañen la integridad de la cubierta capsular.

Para asegurar el buen desempeño de los polvos se suelen incorporar al principio activo excipientes auxiliares tales como:

Diluyentes: se incluyen lactosas, almidones, fosfato de calcio dibásico, manitol, almidón de maíz pregelatinizado, crospovidona, celulosa microcristalina, celulosa silicificada, fosfatos y carbonatos etc.

Deslizantes: como dióxido de silicio coloidal a menos de 1 %.

Humectantes: sólo cuando el principio activo es hidrófobo se agregan humectantes adecuados como laurilsulfato de sodio, compuestos de amonio cuaternario, polisorbato, etc.

En ocasiones se pueden agregar antioxidantes.

Problemas de formulación

En algunas formulas para cápsulas se presentan problemas de dosificación, para evitar este problema se recomiendan los siguientes puntos:

Hay que determinar el volumen total de la formulación: el principio activo y los coadyuvantes. Realizar las pruebas reológicas de la mezcla de polvos: tamaño de partícula, forma del polvo o granulado, flujo, densidad verdadera y compactada, ángulo de reposo.

Si existen problemas de flujo se recomienda el uso uno o mezcla de deslizantes para eliminar la carga estática externa de las partículas, cubrir la superficie rugosa para disminuir su fricción (19).

Los problemas en el llenado más comunes son:

- Tener un volumen de polvo superior al tamaño de la cápsula.
- Tener un volumen inferior al tamaño de la cápsula.

Cuando el polvo supera al tamaño de la cápsula y si las características del polvo no impiden que se comprima puede hacerse hasta el volumen deseado, pero la compresión puede modificar el tamaño de partícula, hacer aparecer polimorfos e incluso modificar la solubilidad. Si el volumen es inferior al tamaño de la cápsula hay que colocar un diluyente hasta completar el volumen (20).

Etapas de manufactura

Las etapas de manufactura son: pesado-tamizado-mezclado-llenado-pulido

3. CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA

Las cápsulas de gelatina blanda son una forma farmacéutica que ayuda a mejorar la absorción de fármacos, ya que se rompen liberando al fármaco en forma soluble. El principio activo se

encuentra en un vehiculo aceitoso aumentando la velocidad de absorción y la biodisponibilidad. Algunos principios activos pueden solubilizarse en un vehiculo capaz de dispersarse rápidamente al contacto con el fluido gástrico formando emulsiones. Otros fármacos pueden disolverse en un vehiculo aceite/surfactante que forma microemulsiones, por ejemplo la progesterona forma microemulsiones en gotas menores a 100 nm. La solubilidad del fármaco se mantiene durante un máximo de tiempo posible proporcionando fármaco soluble directamente a las membranas esto aumenta la biodisponibilidad en comparación con otras formas farmacéuticas sólidas ver *tabla 6* principales características y ventajas de las cápsulas de gelatina blanda (21).

Las cápsulas de gelatina blanda pueden contener sólidos, líquidos o pastas y requieren de un proceso de dosificación automática o semiautomática.

Los excipientes utilizados en la fabricación de cápsulas de gelatina blanda son gelatina, agentes plastificantes como sorbitol y glicerina; conservadores, tales como propil y metilparabenos o ácido sórbico. Los diluentes más empleados son aceites vegetales tales como sésamo, algodón y maíz; polietilenglicol, glicerina; surfactantes para mejorar la biodisponibilidad del fármaco; estabilizantes y antioxidantes. Las cápsulas pueden contener colorantes solubles o pigmentos insolubles; pueden contener opacantes tales como dióxido de titanio (21).

Tabla. 6. Principales características y ventajas de las cápsulas blandas (21)

Características	<i>Ventajas</i>
Mejoran la absorción del fármaco	Aumentan la velocidad del fármaco y la biodisponibilidad

Preferencia de los pacientes	Puede tragarse fácilmente. Ausencia de malos sabores.
Aceites y fármacos con bajo punto de fusión pueden encapsularse	Resuelve el problema de la fabricación de los comprimidos y de las cápsulas de gelatina dura.
Uniformidad de fármacos en dosis pequeñas	El principio activo se encuentra en solución Los fármacos están protegidos de la degradación oxidativa
Estabilidad	

Selección del tamaño correcto de las cápsulas de gelatina blanda

Para seleccionar el tamaño correcto de cápsula se toma en cuenta la capacidad de la cápsula en mililitros. Ver **tabla 7**

Tabla 7. Capacidad de la capsula de acuerdo al número de cápsulas:

Cápsula	Capacidad en ml
6	0.12
4	0.21
3	0.30
2	0.37

1	0.50
0	0.67
00	0.95
000	1.35
10	30.0
11	15.0

Para la dosificación es recomendable conocer la densidad del líquido o pasta, ya que la variedad de diluentes utilizados no ocupan el mismo espacio por mililitro (18).

Procedimientos de fabricación

El proceso de fabricación de cápsulas de gelatina blanda conlleva la disolución del fármaco en el vehículo y la formación y sellado de la cápsula de la gelatina. Por un lado se introduce la gelatina líquida en una máquina llenadora a través de tuberías que se mantienen calientes mediante un método de fundido que da lugar a dos cintas de gelatina separadas. Durante el proceso de fundido la gelatina pasa de líquida a gel. Las dos cintas de gelatina son dirigidas mediante rodillos a los que se les aplica una pequeña cantidad de aceite vegetal como lubricante hasta que el mecanismo de encapsulación convierte cada cinta en la mitad de la cápsula.

La matriz líquida que contiene el fármaco se elabora por separado. Para crear la matriz se dispersa el principio activo en el vehículo líquido. Durante la elaboración de la matriz activa se controlan parámetros en función del fármaco por ejemplo los fármacos sensibles al oxígeno se protegen mezclándolos al vacío en un gas inerte, en algunos casos se agregan antioxidantes en suspensión o en solución.

En el llenado y ensamblado se controla la temperatura de sellado, sincronización y la presión ejercida por los troqueles giratorios.

El agua representa el 30-40 % de las formulaciones del gel húmedo y su presencia facilita la preparación del gel y su encapsulación, el exceso de agua se elimina mediante el secado. Las cápsulas de gelatina blanda contienen entre 5 y 8 % de agua que es el agua unida a la gelatina, el exceso de agua puede hacer que las cápsulas se peguen y reblandezcan, por el contrario la ausencia de agua produce cápsulas quebradizas (21).

3.3. TABLETAS

Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, preparadas por moldeo o compresión que contienen principios activos o excipientes.

Ventajas

- ✓ Ventajas para el paciente:
- ✓ Exactitud en la dosis, fácil transportación, administración e identificación.
- ✓ Ventajas para el fabricante: Sencillez en su manufactura (procesos y maquinaria conocida), estabilidad, fácil manejo, transportación, venta, se fabrican a gran escala con rapidez, el costo de la fabricación es relativamente bajo;
- ✓ Es posible elaborarlas con elegancia debido a la diversidad de formas que pueden obtenerse (18).

Desventajas

- * No pueden ser administradas en pacientes inconscientes, bebés, ancianos y aquellos con trastornos en el tracto gástrico.
- * Algunos principios activos pueden presentar problemas de biodisponibilidad.
- * Los fármacos higroscópicos presentan dificultad en la preparación como tabletas.

Clasificación

Las tabletas se clasifican de acuerdo a su proceso de manufactura en comprimidas y moldeadas.

Tabletas comprimidas.- Son aquellas que se fabrican por compresión, contienen una serie de excipientes tales como: diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, saborizantes, colorantes y edulcorantes (18).

Tabletas recubiertas con azúcar o polímeros.

Presentan una cubierta que permite dosificar fármacos de sabor u olor objetables, para proteger aquellos que son susceptibles a la oxidación.

Tabletas para administración oral

Son aquellas que se depositan en la boca ya sea para deglutir de forma íntegra o previamente trituradas (masticables).

Tabletas para disolverse

Se emplean para preparar soluciones o para impartir determinadas características a las soluciones.

Tabletas efervescentes

Son aquellas que contienen adicionalmente al fármaco excipientes que reaccionan entre sí para producir CO₂ y agua, produciendo

efervescencia y la desintegración de la tableta para liberar al fármaco en solución.

Tabletas vaginales

Son aquellas que se introducen en la vagina

Tabletas bucales

Se disuelven con lentitud en la cavidad bucal.

Tabletas sublinguales

Son aquellas que se colocan debajo de la lengua y se desintegran rápidamente.

Características de las tabletas

Las tabletas deben ser: duras y resistentes a los golpes y a la abrasión que sufran durante la manufactura, empaque, envío y uso. Esta característica es medida con dos pruebas: dureza y friabilidad.

- Las tabletas deben tener peso y contenido uniforme
- El contenido del fármaco debe estar biodisponibles, para verificar esto se realizan las pruebas de desintegración y disolución.
- Las tabletas deben ser elegantes, para evaluar esto se establece el color, las dimensiones, la presencia de logos y diversidad de formas.
- Las tabletas deben mantenerse estables.

Aspectos que se deben considerar al formular una tableta

Dosis o cantidad del principio activo
Solubilidad del principio activo
Densidad real del principio activo
Compresibilidad del principio activo
Selección de excipientes
Método de granulación
Caracterización de la granulación
Capacidad, dimensiones y tipo de tableteadora para emplear
Condiciones ambientales (humedad relativa y temperatura)
Estabilidad final del producto
Biodisponibilidad del principio activo

Excipientes que pueden contener las tabletas

Los excipientes que pueden contener las tabletas se clasifican de acuerdo a su funcionalidad: aglutinantes, desintegrantes, diluyentes, lubricantes, deslizantes, solubilizantes, edulcorantes, deslizantes, conservadores y protectores.

La información técnica de los excipientes se encuentra fácilmente disponible en compendios de aditivos y excipientes, en estos se revisan aspectos importantes relativos a los excipientes farmacéuticos, las tendencias y los principios básicos del diseño de formulaciones (18, 23).

CAPITULO 4

ESTUDIOS DE PREFORMULACION DE FORMAS FARMACEUTICAS SÓLIDAS

Para la obtención de una forma de dosificación sólida es indispensable realizar los estudios de preformulación. Ya sea que se desarrolle una tableta o una cápsula o polvo existen actividades comunes que son necesarias antes de la fabricación.

En esta etapa de preformulación se requiere elaborar un protocolo que debe incluir: el perfil del producto, factores externos (evaluados en el estudio de factibilidad), caracterización de fármacos y excipientes, descripción de las características específicas de la forma farmacéutica a desarrollar (23-24).

4.1. Definición del producto

En esencia la gerencia de desarrollo de formulaciones debe recibir instrucciones acerca del producto GI requerido por la empresa y estudiara la factibilidad del desarrollo a partir de la siguiente información:

4.1.1. Perfil del producto

Principio (s) activo (s) y dosis

Indicación terapéutica

Vía de administración

Forma farmacéutica

Restricciones de diseño

Restricciones de proceso

Restricciones de material de empaque

Límite de costo

Fecha limite para conclusión del proyecto

4.1.2. Restricciones del proceso

La industria farmacéutica que desee obtener un producto (GI) debe evaluar los recursos con que cuenta, tales como: personal capacitado, maquinaria e instrumentos, tecnología, materiales, e instalaciones. No hay que olvidar que algunas veces las industrias internacionales tienen un capital elevado que les permite hacer inversiones única y exclusivamente para un solo producto. Por ejemplo, la nitaxozanida tabletas es un antiparasitario, cuyo principio activo es un polvo de color amarillo que tiene la capacidad de expandirse por todos lados manchando pisos y paredes, e incluso los operadores e inspectores pueden llevar contaminación cruzada a otros sitios con los zapatos y vestimenta, y por otra parte la limpieza de la maquinaria y del área de fabricación es muy difícil de obtener.

Otro ejemplo acerca de la poca factibilidad para realizar un producto es la tecnología con la que se cuenta, por ejemplo en el caso del verapamilo tabletas de liberación controlada, esta es una tableta de doble compresión, por lo que la empresa tendrá que adquirir una maquina que solamente será útil para ese producto.

La adquisición de un instrumento para el análisis exclusivo de un fármaco, puede representar un costo elevado tal es el caso de cromatógrafos acoplados a algún tipo de detector especial como masas, índice de refracción, etc (23-24).

4.2. Factores externos

Para iniciar el estudio se requiere:

Examinar las patentes relacionadas

-Análisis del mercado nacional e internacional

- Definir el sector al cual va definido el producto
- Productos en el mercado
- Proveedores de materias primas y costos
- Farmacopeas
- Requerimientos de equipo y de área (inversión) (23-24).

4.3. Caracterización del fármaco.

Además de los puntos anteriores es muy importante realizar el estudio exhaustivo de las características del fármaco (23-24) tales como:

4.3.1. Identificación y pureza

- Descripción general, nombre común, nombre químico, fórmula condensada, peso molecular.
- Estructura química y evaluación de los grupos funcionales presentes, rotación óptica, punto de fusión, polimorfismo, ensayo de pureza y validación del método analítico.
- Perfil de impurezas.
- Sustancias relacionadas y productos de degradación.
- Identificación

4.3.2. Desempeño

- Clasificación biofarmacéutica
- Disolución intrínseca, coeficiente de partición.
- Constante de ionización.
- Degradación en fluidos biológicos.

4.3.3. Aceptación

- Color, olor, textura, sabor.

4.3.4. Proceso

-Propiedades de la partícula.-Distribución de partículas (forma, área superficial)

-Densidad aparente y compactada.

-Reología: Angulo de reposo, índice de Carr o índice de Hausner, velocidad de flujo.

-Propiedades de compresión: tipo de comportamiento plástico, elástico, fractura, adhesión a superficies metálicas.

4.3.5. Estabilidad

-En solución.-Efecto del pH, luz, temperatura y presencia de metales.

-En estado sólido.-Efecto de la temperatura, luz, humedad, higroscopicidad, humedad al equilibrio, efecto del oxígeno, presencia de metales.

-Condiciones de almacenamiento para la materia prima y/o necesidades de empaque.

Higroscopicidad, humedad al equilibrio, compatibilidad.

4.4. Evaluación de los excipientes

Estudios comparativos para la evaluación de funcionalidad, presencia de diluentes (ver velocidad de flujo, densidad, distribución del tamaño de partícula, compresión, factor de dilución). Lubricantes o deslizantes (fuerza de expulsión). Desintegrantes (tiempo de desintegración) (23-24).

CAPITULO 5

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO GENERICO INTERCAMBIABLE (GI)

5.1. Importancia de la formulación farmacéutica en la biodisponibilidad de un fármaco

Las formulaciones orales sólidas (cápsulas, tabletas, comprimidos, grageas, suspensiones, etc.). Son las más usadas y su absorción en el cuerpo humano es más lenta que otras formas farmacéuticas que las cuales el principio activo se encuentra en disolución.

Las características de la formulación dependen tanto de los ingredientes usados para su fabricación (principio activo y excipientes) así como de la tecnología usada en su fabricación. En esta sección vamos a revisar la influencia de estos factores en la efectividad y seguridad de los medicamentos (25).

5.2. Factores que influyen en la biodisponibilidad

Los principales factores que influyen en la biodisponibilidad, se pueden dividir en dos grandes grupos:

a) Factores que dependen del principio activo, la forma farmacéutica y el proceso de fabricación.

b) Factores fisiológicos y patológicos relacionados con el paciente.

Debido a que una forma farmacéutica sólida administrada por vía oral debe desintegrarse para que se pueda absorber, las propiedades fisicoquímicas del fármaco, las propiedades de la forma farmacéutica y las propiedades de almacenaje y empaque, podrán afectar su biodisponibilidad.

Las principales propiedades fisicoquímicas del fármaco que afectan la disolución del fármaco son el polimorfismo, estado amorfo,

hidratación, tamaño de partícula, estado químico (ácido, base o sal) (2).

5.2.1. Polimorfismo

Muchos fármacos pueden existir en más de una forma cristalina y a esto se le denomina polimorfismo. La presencia de formas polimórficas modifica la solubilidad de los compuestos y la velocidad de disolución (2).

5.2.2. Estado amorfo

Un compuesto amorfo suele ser más soluble que la forma cristalina y por esa razón el fármaco puede ser mejor absorbido (2).

5.2.3. Hidratación

Muchos fármacos pueden asociarse con el agua para producir hidratos. Se ha encontrado que la velocidad de absorción de la forma anhidra respecto a la forma hidratada es mayor. Por ejemplo la ampicilina anhidra se disuelve más rápidamente que la trihidratada y esto se refleja en las formulaciones de cápsulas de ampicilina (25).

Fig. 1.2

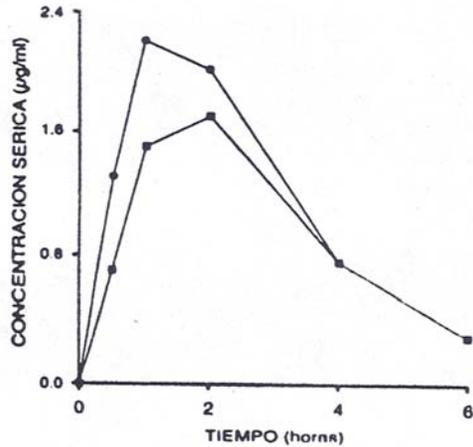


Figura 1.2. Efecto del estado de hidratación de la materia prima usada como principio activo en la absorción de fármacos administrados por vía oral. Concentraciones séricas de ampicilina a varios tiempos después de la administración de cápsulas conteniendo una dosis de 250 mg de ampicilina en estado anhidro (círculos) o trihidratado (cuadros) a voluntarios sanos. Adaptado de Poole, 1968.

5.2.4. Contenido de sales de sodio o potasio en la molécula del principio activo.

Se ha demostrado que las sales de sodio y potasio así como los clorhidratos se disuelven más rápido que el fármaco del que provienen sin importar el PH del medio de disolución. Por ejemplo, la Tolbutamida comparada con su sal sódica muestra que la velocidad de disolución de la Tolbutamida sódica es 275 veces mayor que la velocidad de disolución de la Tolbutamida en ácido clorhídrico a pH 1.2. De la misma manera la Tolbutamida sódica administrada por vía oral produjo una rápida reducción de glucosa sanguínea en cerca del 65 al 70 % de la concentración después de una hora de ser administrada, mientras que la tolbutamida al ser administrada en dosis equivalente se disuelve más lentamente produciendo una disminución de la glucosa sanguínea aproximadamente igual pero hasta las cuatro horas después de la administración (1).

5.2.5 Tamaño de partícula

Otro factor muy importante para la adecuada absorción de fármacos es el tamaño de partícula del principio activo empleado en la formulación. Mientras más grande es el tamaño del cristal, más lenta es la disolución. Un fármaco se disuelve más rápidamente cuando se incrementa la superficie de contacto. Esto se logra al disminuir el tamaño de partícula. Por esta razón existen en el mercado principios activos poco solubles que son micronizados para aumentar su solubilidad y por lo tanto su disposición en el organismo humano. En 1967, Glasko y colaboradores mostraron el impacto de las diferencias en el tamaño de partícula en la absorción del cloramfenicol en humanos administraron dosis de 500 mg de cloramfenicol pero con diferente tamaño de partícula y observaron que los cristales de menor tamaño se absorbían hasta tres veces más rápido que los cristales de mayor tamaño(25) **Figura 1.3**

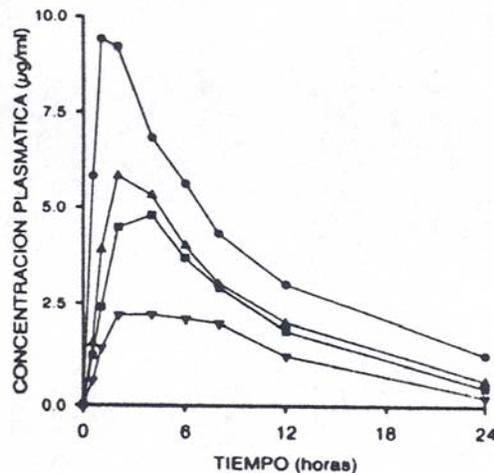


Figura 1.3. Efecto del tamaño de partícula del principio activo en la absorción de fármacos administrados por vía oral. Concentraciones plasmáticas de cloramfenicol en voluntarios sanos que recibieron cuatro marcas comerciales de formulaciones orales sólidas de cloramfenicol. Todas las marcas contienen una dosis de 500 mg de cloramfenicol de la misma pureza, pero con diferente tamaño de partícula. Marca A (círculos), marca B (cuadros), marca C (triángulos), marca D (triángulos invertidos). Adaptado de Glasko et al., 1967.

5.2.6. Factores de la tecnología farmacéutica usada.

Otro factor muy importante es la tecnología usada en el momento de elaborar la formulación. Se puede usar la misma materia prima, pero

si se varían las condiciones de manufactura, el resultado puede ser muy diferente.

La **figura 1.4** muestra resultados reportados por Wagner en 1964 sobre el efecto de la dureza de tabletas de fenilindanediona. En este caso se elaboraron tabletas conteniendo siempre 400 mg de principio activo y los mismos excipientes. Unas tabletas fueron elaboradas con una compresión muy ligera, de manera que se desintegraban rápidamente al entrar en contacto con el agua. Otras tabletas fueron elaboradas con una mayor fuerza de compresión, de manera que las tabletas se mantenían íntegras al sumergirse en agua por más de 30 minutos. Como se observa en la figura 1.4, al administrar estas tabletas a voluntarios sanos y medir la concentración de fenilindanediona en plasma se observó que las concentraciones obtenidas con las tabletas de baja dureza fue más del doble que las tabletas más duras (25).

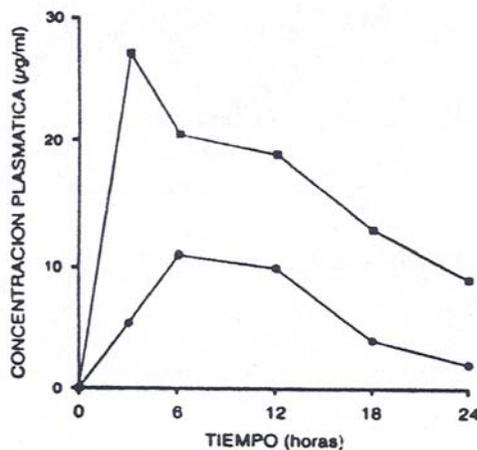


Figura 1.4. Efecto de la dureza de las tabletas en la absorción de fármacos administrados por vía oral. Concentración plasmática de fenilindanediona después de la administración de tabletas conteniendo 400 mg del principio activo a voluntarios sanos. Tablet de fácil desintegración al contacto con el agua (cuadros) y tabletas que permanecieron duras por más de 30 minutos al ser sumergidas en agua (círculos). Adaptado de Wagner, 1964.

Cuando una tableta es recubierta con algún tipo de recubrimiento soluble esta adquiere una mayor dureza y por lo tanto puede disolverse menos que el núcleo. Tal es el caso de sumatriptan

tabletas que al ser someter las tabletas a un recubrimiento con opadry (recubrimiento soluble) adquieren mayor dureza por absorción de agua durante el proceso de recubrimiento y eso provoca endurecimiento de las tabletas, de tal manera que el perfil de disolución de las tabletas se retrasa al menos un 20-30 % que las tabletas sin recubrir.

Otro ejemplo de los factores de la tecnología que influyen en la forma farmacéutica es el cambio de No. de tamiz por el que se tamiza el principio activo, ya que tiene efecto sobre el tamaño de partícula (25).

5.2.7. Influencia de los excipientes

El adecuado uso de los excipientes va a determinar la absorción del principio activo presente en una formulación farmacéutica. El escoger bien los excipientes, así como el uso de una tecnología adecuada, va a permitir modular el proceso de absorción. En general los excipientes usados para sólidos orales de liberación inmediata no afectan a los fármacos altamente solubles y altamente permeables. Grandes cantidades de ciertos excipientes (ej. Polisorbato 80) y edulcorantes (ej, manitol o sorbitol) pueden causar problemas. Se debe realizar búsqueda de incompatibilidad con el fármaco.

Por ejemplo, los fármacos lipofílicos se absorben mal a partir del tracto gastrointestinal debido a que se disuelven poco en el jugo gástrico e intestinal. Si se adiciona un tensoactivo a la formulación se puede mejorar la disolución debido a la formación de micelas. Como en el caso de adicionar laurilsulfato de sodio (25).

En ocasiones los excipientes se usan para retrasar la absorción del fármaco, en el caso de que esta sea más rápida que el medicamento innovador. Por ejemplo el uso de metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbopol, metacrilatos etc.

Un ejemplo clásico que afecta la disolución del fármaco puede ser la presencia de estearato de magnesio un lubricante comúnmente usado, este es insoluble en agua y repelente al agua. Si se encuentra en grandes cantidades o es sobremezclado puede retardar la disolución de los fármacos.

En ciertos casos se añaden a la formulación edulcorantes o colorantes con el fin de mejorar el sabor y el aspecto del medicamento. Se asume que los colorantes y edulcorantes son inocuos, sin embargo, esta premisa es cierta si se administran solos, sin embargo, pueden tener algún tipo de interacción con el principio activo, como se muestra en la **figura. 1.5**. Los resultados publicados por Tawashi y Piccolo en 1972 sobre el colorante azul FD & C No. 1 con el sulfatiazol. Al administrar dos formulaciones orales teniendo una dosis de 1 g de sulfatiazol, una formulación con el colorante y otra sin él, se observa que las concentraciones en sangre son más bajas con la formulación que contiene el colorante. Estudios *in Vitro* demostraron que el colorante forma un complejo con el sulfatiazol, de manera que la cinética de disolución del complejo es más lenta que la del medicamento no complejado (25).

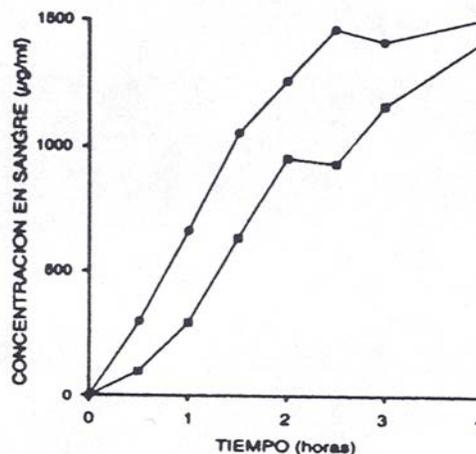


Figura 1.5. Efecto de ciertos colorantes en la absorción de fármacos administrados por vía oral. Concentraciones en sangre de sulfatiazol después de la administración de dos formulaciones orales sólidas conteniendo 1 g del principio activo a voluntarios sanos: formulación elaborada con el colorante FD&I Blue (cuadros) y formulación elaborada sin este colorante (círculos). Adaptado de Tawashi y Piccolo, 1972.

Varley en 1968, realizó un experimento en el que administro a voluntarios sanos dos formulaciones de tolbutamida con la misma dosis pero con diferente cantidad de desintegrante, y demostró que la formulación con poca cantidad de desintegrante carecía de efecto terapéutico debido a la poca disposición del principio activo y la otra formula era efectiva (25).

Hemos visto ya como la tecnología y materias primas empleadas en la manufactura de formulaciones farmacéuticas son de vital importancia para obtener una respuesta terapéutica adecuada. En muchas ocasiones la biodisponibilidad se modifica al cambiar la cinética de la disolución del principio activo de una formulación. Ahora si bien se sabe que al modificar la disolución puede cambiar la absorción, no siempre se puede predecir que es lo que pasará con la biodisponibilidad *in vivo*. En la **figura 1.6**. Se muestran los resultados reportados por Brandau y Wehnert en 1979 con formulaciones orales sólidas de fenitoína de diferentes marcas. Todas las formulaciones contenían 300 mg. Como puede verse, hubo importantes diferencias entre las cinco marcas estudiadas en el perfil de disolución. Sin embargo, al administrálas *in vivo*, las diferencias en el perfil de concentración plasmáticas no fueron semejantes. En especial las formulaciones A y E que mostraron mejor disolución presentaron menos biodisponibilidad. Esto indica que los estudios de disolución *in Vitro* no son forzosamente un reflejo de la biodisponibilidad *in Vivo* (25).

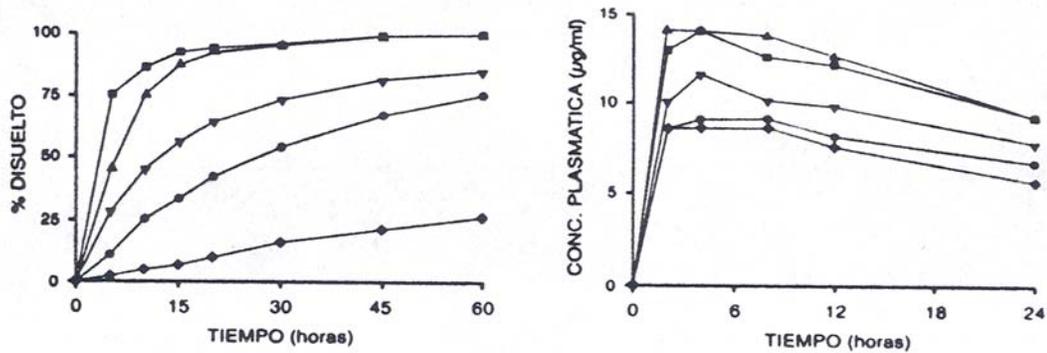


Figura 1.6

Diferencias entre los perfiles de disolución y la biodisponibilidad de formulaciones comerciales administradas por vía oral. Perfil de disolución (gráfica de la izquierda) y concentración plasmática de fenitoína (gráfica de la derecha) de cinco formulaciones comerciales conteniendo en todos los casos una dosis de 300 mg de fenitoína. Marca A (círculos), marca B (triángulos), marca C (cuadros), marca D (triángulos invertidos), marca E (rombos). Obsérvese que las formulaciones que mejor se disuelven resultan en concentraciones plasmáticas mayores. Sin embargo, las formulaciones A y E resultan en concentraciones similares a pesar de una notable diferencia en disolución. Adaptado de Brandan y Wehmert, 1979.

5.2.8. Factores de almacenaje y empaque

Existen reportes en la literatura indicando que la velocidad de disolución disminuye al almacenar el producto bajo diferentes condiciones de temperatura y humedad, lo cual puede dar problemas de desintegración que afectan la disolución de las tabletas (25).

5.2.9. Factores fisiológicos que influyen en la biodisponibilidad

Los principales factores que influyen en la biodisponibilidad de un fármaco en relación con el paciente son: velocidad de vaciamiento gástrico, variación en la absorción a lo largo del tracto gastrointestinal, variabilidad en el pH en los fluidos gastrointestinales; Motilidad intestinal, perfusión del tracto gastrointestinal; edad, género, peso; estado de enfermedad; factores genéticos; además, la presencia de alimentos, líquidos u otros fármacos (25).

Dos formulaciones farmacéuticas pueden contener el mismo principio activo y la misma dosis, sin embargo, si existen diferencias en los procesos de manufactura, pueden existir diferencias en la cantidad y

velocidad de fármaco absorbido (biodisponibilidad). Como resultado las concentraciones plasmáticas del principio activo que alcanzan una y otra formulación pueden ser diferentes. La diferencia en la concentración plasmática se traduce en una intensidad de los efectos, tanto terapéuticos como tóxicos. Estas diferencias pueden ser de tal magnitud que pongan en riesgo la vida del paciente. Por lo tanto, para que dos formulaciones sean consideradas intercambiables además del mismo principio activo y la misma dosis deben tener la misma biodisponibilidad (25).

5.3. Elección de excipientes para la obtención de medicamentos genéricos intercambiables.

Como se menciona en México, se logró reformar la legislación con el fin de que todos los medicamentos llamados similares se convirtieran en genéricos intercambiables. Tanto la industria farmacéutica nacional como de capital extranjero tienen la obligación de cumplir con la nueva normatividad y a su vez poder competir en la venta de sus medicamentos.

Para desarrollar un medicamento (GI) se buscan estrategias en la preformulación del producto. Para el formulador de medicamentos no se trata solamente de desarrollar una fórmula farmacéutica que cumpla las especificaciones farmacopeicas y normas sanitarias, se trata de desarrollar un producto que sea una ``copia casi fiel del producto innovador´´. Realmente para el formulador es ``imposible adivinar´´ que excipientes contiene el producto innovador, que proceso de fabricación fue utilizado, que tipo de maquinaria o tecnología, que características cristalinas tiene el principio activo, etc. Realmente cuando se le pide que desarrolle un medicamento (GI) se encuentra a ciegas y debe tomar una estrategia a seguir.

El formulador de medicamentos (GI) debe ser una persona experimentada que conozca a fondo la función de cada excipiente dentro de la formulación y que posea un sentido de observación

único. Debe conocer la función de los excipientes que proponga en la formulación además de colocarlos en la cantidad necesaria para obtener resultados óptimos.

Nunca debe negarse a probar excipientes nuevos que el mercado farmacéutico ofrece, además debe actualizar sus conocimientos en bases bibliográficas y cursos ofrecidos por los proveedores de materias primas.

Las formulas de medicamentos (GI) no deben ser necesariamente muy complicadas o elaboradas, deben ser sencillas y económicas; no es necesario elegir excipientes costosos o poco conocidos. Generalmente, al iniciar la preformulación de un producto se deben elegir los excipientes de dominio común y posteriormente cuando no funcionen recurrir a excipientes específicos o modificados. La sencillez es la base de una buena formulación debido a las siguientes razones (26):

*Los excipientes no son completamente inertes; aún los excipientes comúnmente usados pueden causar reacciones adversas.

*Hay menos variabilidad de ingredientes que influyen en el proceso y consistencia del producto.

*El producto es más económico que el producto innovador.

*Hay menos probabilidades de interacción de los excipientes con el fármaco.

Pocos excipientes o entidades nuevas han sido introducidas al mercado con la tendencia de modificar su funcionalidad: reduciendo la sensibilidad a la deformación, incrementando su potencial para reproceso, incrementando su potencial de dilución, reduciendo su sensibilidad a los lubricantes, mejorando sus propiedades de flujo y de mezclado, optimizando la uniformidad de contenido, aumentando su compresibilidad, requerir menor cantidad, reduciendo los problemas ambientales y aumentando su estabilidad. Estos beneficios

a la formulación pueden generar ventajas en la manufactura como permitir la compactación directa y evitar la granulación húmeda, incrementar la productividad al usar excipientes de flujo y compresibilidad mejoradas, reducir el desgaste de las tabletas y eliminar el uso de solventes.

Algunos excipientes modificados pueden ser (26-28).

Excipientes con diferente distribución del tamaño de partícula:

ejemplo lactosas, celulosas, fosfato de calcio, almidones, crospovidonas, manitoles, sorbitoles

Excipientes con diversa forma cristalina: ejemplos. Lactosa monohidrato, lactosa anhidra

Co-procesados

Aislamiento de una porción cristalina de la cadena de fibra celulósica: celulosa microcristalina, celulósicos.

Cocción alterna: ejemplo: almidón pregelatinizado, almidones

Secado para reducir el contenido de humedad: Avicel pH 103, 112, 113, lactosa anhidra, lactosa spray dried.

Materiales densificados: celulosa microcristalina, fosfatos de calcio, carbonato de calcio

Co-procesamiento de diversos materiales: Celulosa microcristalina con dióxido de silicio coloidal; lactosa con polivinilpirrolidona y crospovidona; carbonato de calcio con almidón, bicarbonato de sodio con carbonato de calcio.

Otros excipientes

Muchos principios activos presentan baja biodisponibilidad por lo que existen algunos excipientes que aumentan la solubilidad y absorción como hidroxipropil- β -ciclodextrinas, β -ciclodextrinas metilada; sulfobutileter- β -ciclodextrinas:

Muchos proveedores de principios activos ofrecen gran variedad de ellos para compresión directa o con características de tamaño de partícula específicas (28).

Los **excipientes multifuncionales** pueden ser beneficiosos en el diseño de formulaciones. Por ejemplo, la hidroxipropil celulosa de baja sustitución facilita la desintegración y evita la laminación durante el tableteado. Los aceites vegetales hidrogenados, el monoestearato de glicerilo destilado, el behenato de glicerina son promocionados como lubricantes para tabletas y capsulas y además como agentes para la liberación sostenida. La celulosa microcristalina puede servir como agente de volumen y ayuda en la compresión para la alta compactación - compresibilidad, mejorar fluidez, mejora el mezclado y la desintegración del producto. La celulosa microcristalina silicificada contiene dióxido de silicio que mejora el flujo y sirve como desintegrante. La lactosa con polivinilpirrolidona y croscarmelosa es un excipiente granulado que mejora flujo, desintegración y compactación. El almidón pregelatinizado se usa como estabilizador de fármacos sensibles a la humedad, aditivo de alto rendimiento para granulación y desintegrante (28).

5.4. Interacciones fármaco-excipiente y excipiente-excipiente.

Las interacciones entre fármacos y excipientes puede ocurrir por medio de varios mecanismos del tipo: adsorción, formación de complejos, interacciones químicas, efecto del pH, etc. Lo que resulta en productos de propiedades indeseables.

Los excipientes de celulosa insoluble en agua como celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica pueden adsorber fármacos durante la granulación húmeda o durante la disolución lo que se refleja en una disolución incompleta.

El efecto de excipientes ácidos o básicos pueden modificar las propiedades de liberación del fármaco durante la disolución.

Algunas de estas interacciones pueden ser útiles en ocasiones para obtener mejores perfiles de disolución por ejemplo, la hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa puede mejorar su viscosidad en presencia de laurilsulfato de sodio y ser usado para sistemas de liberación controlada (28).

Para encontrar información acerca de la seguridad y toxicología de nuevos excipientes el Consejo Internacional de Excipientes (IPEC, www.ipecamericas.org). Suministra a la industria documentos guía de excipientes.

5.5. Recomendaciones para el desarrollo de productos (GI)

Los siguientes pasos son una recomendación para conocer al producto innovador antes de iniciar la preformulación del medicamento (GI):

1.-Realizar una investigación bibliográfica del fármaco y estudios de preformulación

2.-Es útil consultar libros de formulaciones y en el caso de medicamentos de origen estadounidenses el PDR contiene cuales excipientes contiene una formula.

3.-Al formulador se le indica que producto debe formular como GI, y lo primero que debe hacer es adquirir el producto innovador. Leer el marbete del medicamento innovador para saber que cantidad de

principio activo contiene; como se encuentra el principio activo en la formulación ya sea como sal o base, ya que es importante el ajuste del equivalente en la fórmula. Algunas veces el marbete puede ayudar al formulador dando a conocer algunos excipientes por ejemplo si contiene: sacarina, fenilalanina, alcohol o colorantes; si el principio activo es sensible a la luz, a la temperatura o a la humedad; el periodo de estabilidad, y condiciones de almacenamiento; si la tableta es recubierta, etc.

4.-Es importante realizar pruebas físicas del producto para conocer el rango de dureza, el tiempo de desintegración, el peso promedio, la variación de peso, etc.

La dureza por ejemplo es un parámetro que repercute en la velocidad de liberación de principio activo. Muchas veces si el rango de dureza es muy abierto el perfil de disolución no cumple con el factor de similitud. Si el producto innovador libera rápidamente al principio activo se puede llegar a encontrar un rango de dureza bajo. La dureza tiende a modificar la liberación del principio activo durante los primeros tiempos de muestreo.

Con el peso promedio se conoce por diferencia la cantidad de excipientes que contiene el producto innovador y se distribuye el peso de excipientes en aglutinante, diluyente, lubricante, deslizante, desintegrante, recubrimiento, tensoactivo, etc. Además si se observa el tamaño de la tableta en relación a su peso se puede deducir si una tableta es muy densa o poco densa. Por ejemplo, si se observa una tableta que a simple vista es pequeña pero que pesa mucho, el formulador puede darse una idea de que excipientes contiene, por ejemplo: fosfato de calcio dibásico anhidro, carbonatos que son polvos muy densos, o si la tableta se fabricó por granulación húmeda. Por el contrario si la tableta es poco densa, puede contener excipientes poco densos por ejemplo: celulosa microcristalina y ser fabricada por compresión directa.

Generalmente las tabletas muy gruesas pueden tener diluyentes poco densos que ocupen mucho espacio tales como celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada en mayor proporción y si la tableta es menos gruesa puede contener diluyentes tales como lactosa spray dried, lactosas, almidones, etc.

La variación de peso se ve afectada por la fluidez del granulado; un granulado fino para compresión directa da más problemas de variación de peso que un granulado fabricado para compresión húmeda.

En cuanto a la prueba de desintegración se debe realizar no solo para conocer el tiempo en que se desintegra la tableta sino también para observar la manera en que se desintegra la tableta.

Una tableta realizada por granulación húmeda se desintegra en gránulos más gruesos y en cambio una tableta fabricada por vía directa tiende a desintegrarse en gránulos más finos. Es interesante observar cuando una tableta se revienta como una palomita de maíz ya que puede contener generalmente celulosas como celulosa microcristalina o celulosa silicificada o un super desintegrante como croscarmelosa sódica ó cálcica. Si una tableta se va gastando poco a poco puede contener lactosas y desintegrantes más débiles como crospovidona, almidón glicolato, almidón pregelatinizado, almidón de maíz o una proporción baja de superdesintegrantes.

La prueba de desintegración al momento de probar una formula puede indicar si se esta asemejando más al producto innovador. No tiene caso realizar el perfil de disolución de una preformulación si el producto aun no se asemeja al tiempo de desintegración ya que el producto tiene mayor certeza de cumplir con el perfil de disolución.

Cualquier idea es bienvenida por ejemplo medir el pH de una tableta disuelta indica si los excipientes son ácidos o alcalinos.

Verificar los requisitos que debe cumplir la prueba B y realizar un protocolo de perfil de disolución.

Durante la disolución del producto de referencia la observación visual y el comportamiento de disolución y desintegración son responsabilidad del área de desarrollo analítico ya que son de gran utilidad para el desarrollo del método y formulación del producto GI.

Se debe observar la distribución de las partículas, formación de cono, adherencia de las partículas al vaso o a las paletas, adherencia de las tabletas a las paredes del vaso o dentro de las canastillas. Formación de películas, etc.

La observación de la velocidad de desintegración (reducción de la forma farmacéutica respecto al tiempo (29).

Se debe observar si la tableta es recubierta o no, y de que tipo de recubrimiento contiene: por ejemplo las tabletas de liberación inmediata pueden contener un recubrimiento soluble que tiñen el medio de disolución u otros recubrimientos insolubles que se desprenden de la tableta como una película.

Para el formulador es muy útil realizar gráficas de % disuelto vs tiempo de principio activo tiempo y observar la tendencia del gráfico. Por ejemplo si se sabe que el principio activo es muy soluble pero se retrasa su liberación en los primeros tiempos es de suponer que el producto innovador contiene un aglutinante o en su caso un excipiente que impida su liberación tales como carbopol, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginatos, gomas etc.

Resulta de gran utilidad la información proporcionada por los proveedores de excipientes que contienen perfiles de liberación de diferentes principios activos.

Muchas veces gracias a este tipo de información el formulador de medicamentos (GI) puede tener una idea de cómo los excipientes pueden modificar un perfil de liberación. Sin embargo debe hacerse hincapié de que ningún perfil de disolución de un principio activo es igual con respecto a otro, y hay que utilizar esta información con criterio.

Con lo anterior se debe recalcar que la observación es una cualidad muy importante en el formulador de medicamentos (GI). A demás de esta propuesta, cada laboratorio puede desarrollar estrategias de desarrollo de medicamentos (GI) de acuerdo a sus habilidades (29). Quiero hacer notar que el formulador no debe desligarse de las actividades del desarrollo analítico ya que puede perder datos del producto innovador que le servirán en la elección de excipientes para su formulación.

CAPITULO 6

PROBLEMAS CON LOS QUE SE ENCUENTRA EL FORMULADOR DE MEDICAMENTOS (GI)

6.1. Problemas derivados del medicamento de referencia

1.- El producto de referencia no cumple la similitud de lote a lote.

Algunas veces sucede que el perfil de disolución del producto de referencia varia de lote a lote y esto crea una confusión acerca de que perfil debe tomarse para el desarrollo de un medicamento genérico intercambiable.

Por ejemplo si se corren dos perfiles de disolución de lotes diferentes del producto de referencia se puede apreciar que entre ellos diferencias del porcentaje disuelto respecto el tiempo y en algunos casos ni siquiera son similares entre ellos. El formulador enfrenta el problema de que lote debe elegir para el desarrollo del medicamento genérico. Se recomienda analizar un tercer lote que sea similar a uno de los dos lotes anteriores.

2.- El producto de referencia no cumple las especificaciones farmacopéicas.

Otro problema no muy común pero que llega a presentarse es que el producto de referencia no cumple con las especificaciones farmacopeicas establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos o de otras farmacopeas reconocidas. En este caso se debe notificar a la secretaria para que tome cartas en el asunto.

6.2.- Problemas presentados durante el escalamiento de los medicamentos genéricos intercambiables.

1.-La dureza de las tabletas influye en la disolución del principio activo

La dureza de las tabletas es un parámetro que influye en la disolución, el formulador se da cuenta de que el valor del factor de similitud puede disminuir por efecto del cambio de dureza de las

tabletas. En casos extremos una unidad de diferencia del valor de dureza de las tabletas puede disminuir hasta un 30 % el valor de similitud, en esos casos el formulador se da cuenta de que si especificar rangos de dureza de una o dos unidades de diferencia puede obtener una similitud satisfactoria, sin embargo, si las especificaciones en el rango de dureza son muy cerradas pueden correr el riesgo que en el momento de escalar el producto ya no sea factible cumplir con rangos de dureza tan estrechos.

Cualquier cambio en las especificaciones de las materias primas tales como tamaño de partícula, cristalinidad, polimorfos, etc, pueden influir durante el escalamiento. Generalmente, en la planta piloto se tiene un tipo de mezclador diferente al que se encuentra en la planta de producción y debe escalarse el producto antes de su registro. Así también es importante realizar la validación del proceso.

6.1.4. Deficiencias en la legislación de medicamentos genéricos intercambiables

Existen algunas deficiencias en la legislación de los medicamentos GI debido a que en algunos casos las normas son muy generales, y carecen de especificaciones. Por ejemplo, para todos aquellos medicamentos que sean utilizados para el tratamiento de padecimientos graves: por ejemplo para los medicamentos oncológicos, aun no se han emitido las normas para realizar un estudio de bioequivalencia en humanos, ya que este pondría en riesgo la salud de un sujeto sano. Por tal motivo en el catalogo de medicamentos solo existe el medicamento innovador.

Además de que se pretende hacer desaparecer los medicamentos similares, la situación de los laboratorios es estresante, ya que existe la propuesta de renovar los registros de los medicamentos cada cinco años, esto implica volver a realizar las pruebas de equivalencia cada

periodo de tiempo. Los laboratorios que cuentan con más de 50 registros de medicamentos en promedio deberán elegir los medicamentos que tengan mayor venta y eliminar los medicamentos poco redituables. El costo promedio de un estudio de biodisponibilidad es como mínimo de quinientos mil pesos y no todos los laboratorios cuenta capital suficiente para renovar todos sus registros. Aquellos laboratorios que tengan capital para mantener sus líneas de comercialización van a formar un monopolio; por el contrario los laboratorios con menos posibilidades de inversión buscarán otra comercializar medicamentos de libre venta, cosméticos, o nutracéuticos o en definitiva salir del mercado.

El número de laboratorios terceros autorizados es insuficiente para realizar las pruebas de intercambiabilidad de todos los laboratorios antes del 2010.

La renovación de todos los registros sanitarios de medicamentos deberá realizarse a más tardar el 24 de febrero de 2010. Sin embargo, en el 2008, la COFEPRIS aun no cuenta con los formatos, ni lineamientos para recibir la solicitud de los laboratorios para renovación de sus registros sanitarios. Los laboratorios farmacéuticos se encuentran a la espera de una fecha tentativa para renovar sus registros sanitarios.

Para aquellos laboratorios que deseen importar medicamentos de fabricación extranjera, la secretaria solicita documentos legales expedidos por el país de origen, y en el caso de países que no tengan celebrado acuerdos de reconocimiento en materia de buenas practicas de manufactura realizara un visita de de verificación. Sin embargo, la Secretaria cuenta con tan pocos verificadores que esto se convertirá en un cuello de botella.

CONCLUSIONES

La Secretaría de Salud ha decretado normas para regular los medicamentos (GI) y sustituir los medicamentos similares, garantizando así, la eficacia y seguridad de los medicamentos; sin embargo, aun existen lineamientos que no explican la forma en que se llevará a cabo esta transición, lo cual genera una gran incertidumbre para la industria farmacéutica mexicana.

Todos los laboratorios nacionales como internacionales deben adaptarse paulatinamente a los cambios de reglamentación y esto implica tiempo, dinero y esfuerzo.

Como se dio a conocer, las pruebas que deben cumplir los medicamentos para ser nombrados genéricos intercambiables pueden ser perfil de disolución o pruebas de biodisponibilidad. En el caso de perfiles de disolución se deben realizar durante el desarrollo del producto y posteriormente como un parámetro de calidad de los lotes de producción, cada vez que se fabrique o se modifiquen aspectos críticos durante los procesos de producción.

Para los laboratorios farmacéuticos el desarrollo de un medicamento (GI) depende de los recursos económicos; tecnología empleada, maquinaria, insumos y personal capacitado que tengan.

Este trabajo presenta una propuesta general a seguir para el desarrollo de un medicamento (GI) en forma farmacéutica sólida, implicando tanto reglamentación, como aspectos de desarrollo farmacéutico y analítico así como control de calidad del producto en línea. Para la elaboración de una forma farmacéutica genérica intercambiable se requiere del trabajo conjunto de los departamentos de desarrollo farmacéutico y desarrollo analítico. La comunicación entre ambos departamentos es fundamental para relacionar las formulaciones realizadas con los perfiles de disolución.

Anexo A

Fármacos cuya permeabilidad ha sido estudiada por la FDA:

Antipirina	Alta (candidato SI)
Cafeína	Alta
Carbamazepina	Alta
Fluvastatina	Alta
Ketoprofeno	Alta
Metoprolol	Alta (ES)
Naproxeno	Alta
Propranolol	Alta
Teofilina	Alta
Verapamilo	Alta
Amoxicilina	Baja
Atenol	Alta
Furosemida	Alta (candidato SI)
Hidroclorotiazida	Alta
Manitol	Alta
Metildopa	Alta
Polietilenglicol 400	Baja
Polietilenglicol 1000	Baja
Polietilenglicol 4000	Baja (permeabilidad cero)
Ranitidina	Baja
ES (sustrato de bomba circulatorio), SI (patrones internos)	

Anexo B. Lista de fármacos según la clasificación biofarmacéutica

Principios activos Clase I

1. Ácido acetilsalicílico
2. Alopurinol
3. Amilorida clorhidrato
4. Amitriptilina clorhidrato
5. Amlodipina
6. Amoxicilina (anhidra)
7. Ácido ascórbico
8. Cloroquina fosfato
9. Diazepam
10. Digoxina
11. DL-metionina
12. Doxiciclina clorhidrato
13. Fluconazol
14. Levonorgestrel
15. Lamivudina
16. Litio carbonato
17. Noretisterona
18. Metronidazol
19. Nicotamida
20. Noretisterona
21. Paracetamol
22. Fenobarbital
23. Fenoximetilpenicilina sódica
24. Ioduro de potasio
25. Prednisolona
26. Primaquina difosfato
27. Proguanil clorhidrato
28. Prometazina clorhidrato
29. Propranolol clorhidrato
30. Estavudina
31. Valproato sódico
32. Piridoxina clorhidrato bisulfato
33. Quinina sulfato o bisulfato
34. Riboflavina
34. Riboflavina
35. Salbutamol sulfato
36. Warfarina sódica
37. Zidovudina
38. Folinato cálcico
39. Clindamicina
40. Ciclofosfamida
41. Dietilcarbamazina nitrato
42. Doxiciclina clorhidrato
43. Levofloxacina
44. Ofloxacina
45. Tamoxifeno citrato

Principios activos Clase II

1. Carbamazepina
2. Dapsona
3. Griseofulvina
4. Ibuprofeno
5. Ácido iopanoico
6. Nevirapina
7. Nifedipina
8. Nitrofurantoína
9. Fenitoina sódica
10. Praziquantel
11. Rifampicina
12. Sulfametoxazol
13. Trimetoprima
14. Verapamilo clorhidrato

Principios activos Clase III

- | | |
|--------------------------------------|--------------------------------|
| 1. Abacavir | 15. Hidralazina clorhidrato |
| 2. Aciclovir | 16. Hidroclorotiazida |
| 3. Atenolol | 17. Levotiroxina spódica |
| 4. Benznidazol | 18. Metformina clorhidrato |
| 5. Cloranfenicol | 19. Metildopa |
| 6. Clorpromazina clorhidrato | 20. Metoclopramida clorhidrato |
| 7. Cloxacilina sódica | 21. Neostigmina bromuro |
| 8. Codeína Fosfato | 22. Nifurtimox |
| 9. Didanosina | 23. Penicilamina |
| 10. Enalapril | 24. Ranitidina clorhidrato |
| 11. Ergocalciferol | 25. Tiamina clorhidrato |
| 12. Eritromicina estearato succinato | 26. Zinc sulfato |
| 13. Etambutol clorhidrato | 27. Metotrexato sódico |
| 14. Sales ferrosas | 28. Piridostigmina bromuro |

Principios activos Clase III / I

- | | |
|-----------------------------------|------------------------------|
| 1. Amodiaquina | 14. Morfina sulfato |
| 2. Ácido clavulánico | 15. Pirazinamida |
| 3. Biperiden clorhidrato | 16. Artesunato |
| 4. Clorfenamina clorhidrato | 17. Cloranbucil |
| 5. Ciprofloxacino clorhidrato | 18. Cicloserina |
| 6. Clomifeno citrato Penicilamina | 19. Etionamida |
| 7. Clomipramina clorhidrato | 19. Etosuximida |
| 8. Etinilestradiol | 20. Flucitosina |
| 9. Ácido fólico | 21. Levamisol clorhidrato |
| 10. Glicerilo trinitrato | 22. Pentamina |
| 11. Isoniazida | 23. Procarbazina clorhidrato |
| 12. Isosorbida dinitrato | 24. Quinidina sulfato |
| 13. Levamisol clorhidrato | |

Principios activos Clase IV

- | | |
|-----------------|-----------------|
| 1. Azitromicina | 15. Niclosamida |
|-----------------|-----------------|

2. Cefixima
3. Clofazimina
4. Diloxanida furoato
5. Efavirenz
6. Furosemida
7. Glibenclamida
8. Indinavir sulfato
9. Ivermectina
10. Iopinavir
11. Ritonavir
12. Mebendazol
13. Mefloquina clorhidrato
14. Melfinavir mesilato
16. Pirantel embonato
17. Pirimetamina
18. Espironolactona
19. Sulfazalasina
20. TriclabendazolAzatioprina sódica
21. Ciclosporina
22. Etoposido
23. Mefloquina clorhidrato
24. Mercaptopurina
25. Mifepristona-Misoprostol
26. Oxamiquina
27. Ácido p-aminosalicílico
28. Sulfadiazina

ANEXO C

Monografías para bioexenciones

Paracetamol
Atenolol
Amitriptilina clorhidrato
Cimetidina
Cloroquina fosfato
Cloroquina sulfato
Cloroquina clorhidrato
Ibuprofeno
Prednisolona
Prednisona
Propranolol clorhidrato
Ranitidina clorhidrato
Verapamilo clorhidrato

Anexo D

Ejemplo del Cálculo del factor de similitud

En el caso particular los dos medicamentos son considerados equivalentes ya que el factor de similitud es mayor del 50 %.

Ejemplo:

Tiempo	% disuelto del producto de referencia (Rt)	% disuelto del producto de prueba (Tr)	(Rt-Tr)	(Rt-Tr) ²
10	29.8	28	1.8	3.24
20	45.3	43	2.3	5.29
30	64.7	62	2.7	7.29
45	87.6	84.9	2.7	7.29
60	97.7	96.3	1.4	1.96

$$\Sigma = 25.06$$

$$f_2 = 50 \times \log \frac{100}{(1+1/5 (25.06))^{1/2}} = 80.52 \%$$

GLOSARIO

Nombre genérico

Es el nombre empleado para reconocer a un principio activo. Se utiliza por diferentes fabricantes y es reconocido por la autoridad competente para denominar productos farmacéuticos. El nombre genérico corresponde generalmente con la Denominación Común Internacional, recomendada por la Organización Mundial de la Salud, así como también por la IUPAC (Ejemplo acetaminofen).

Producto innovador o de referencia

Aquel producto farmacéutico que cuenta con la patente a nivel mundial, que fue comercializado por primera vez con una marca en México y que ha demostrado su eficacia y seguridad mediante pruebas preclínicas y clínicas.

Productos genéricos intercambiables

Productos farmacéuticos que contienen el mismo principio activo (misma sal o éster), a la misma concentración, misma forma farmacéutica y vía de administración y cumplen con las especificaciones farmacopéicas.

Medicamento similar

Son medicamentos que no ha pasado por ninguna prueba de intercambiabilidad, que teniendo el mismo principio activo y forma farmacéutica, cantidad, etc.

Perfil de disolución

Es una prueba de disolución en donde se determina el por ciento disuelto de principio activo en diferentes tiempos de muestreo.

Estudio clínico

Cualquier investigación que se realice en seres humanos con intención de descubrir y verificar cualquier efecto clínico, farmacológico de un fármaco o producto farmacéutico y para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción del producto en investigación.

Protocolo clínico

Es un documento que describe el(los) objeto(s) del diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de un estudio clínico.

BIBLIOGRAFIA

(1) Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA. 1998, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a los que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.

(2) Jung, C. H, Hong, E. Biodisponibilidad y bioequivalencia. Asociación Farmacéutica Mexicana. A.C. 1ª Ed. México, 2003.

(3) Ley General de Salud.. SISTA Ç. 2ª Ed. 2008. Reglamento de Insumos para la Salud Capitulo. VII. Art. 72-80. Medicamentos genéricos Intercambiables. 231-291.

(4) COFEPRIS. Catálogo de medicamentos genéricos intercambiables. 1998. Consulta 25 sep. 2007. <http://www.cofepris.gob.mx>

(5) Thompson. Vademécum de Genéricos intercambiables. PLM. 2005. 3ª ed. México. 11-15.

(6) 03-19-98. ACUERDO. por el se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicarse.

(7) Amidon G.L, Lennernas H, Shah U.P, Crisol J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification of in vitro drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Phar. Res.* 1995. 12(3):413-420.

(8) Guidance for Industry. Testing of immediate Release Solid Oral Dosage Forms. U.S. Department of Health and Human Service. F.D.A.

Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Agosto. 1997

(9) FDA, 1995, Center for Drug Evaluation and Research, *Guidance for Industry: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence* [SUPAC-IR], Noviembre de 1995 .

(10) Dressman J; Kramer. J. Development of dissolution test on Basic of gastrointestinal physiology. *Pharmaceutical Dissolution* (2005); *Testing*, 7: 193-221. 11: 315-349.

(11) Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. U.S. Department of Health and Human Service. F.D.A. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Agosto. 2000.

(13) Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1. Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos. SSA. México. 1998.

(14) Secretaria de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). 8ª. Ed. Vol. 1. México 2004. Pág.21-34.

(15) DECRETO que reforma, adiciona y deroga diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud. 2 de enero 2008.

(16) Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA 1-2005. Estabilidad de fármacos y medicamentos.

(17) Norma Oficial Mexicana NOM-072 1993. Etiquetado de medicamentos.

(18) Alpizar R, M. S., Hernández B, F. Formas farmacéuticas sólidas. Facultad de Química. México, 2004.

(19) Mohrle R, Lieberman H; Lachman L and Schwartz, J. Pharmaceutical dosage forms: Tablets. Marcel Dekker First Indian Reprint (2005); Vol. 1; 285-292.

(20) Manzano, Y, A; Morales D, M. Formas farmacéuticas sólidas. Cápsulas de gelatina dura. Parte II. Pharmaceutical.

(21) Aulton, M.E. Farmacia la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Churchill Livingstone. 2ª ed. España. 2004. (444-445, 463-466)

(22) CAPSUGEL. General Worldwide Specifications for Capsugel Hard Capsules. Mayo 2008. Capsugel Library.

(23) Teran Escobar María de Lourdes. Tesis de licenciatura. México. 2003. Estudios de preformulación para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas. Facultad de Química. U.N.AM.

(24) Roman D.F, Innovación y desarrollo farmacéutico. 1ª Ed. Asociación Farmacéutica Mexicana. México, 1989.

(25) Flores, F. J. Castañeda G; Santillán M.R. Biodisponibilidad y bioequivalencia en los medicamentos genéricos. Bases clínicas, analíticas y estadísticas. Roberto Medina. Santillán. México, 2002; 7-16

(26) M, Steinberg et al; A new approach to the Safety Assessment of

Pharmaceutical Excipients. Regul. Toxicol. Pharmacol, (1996); 149-154.

(27) Rowe, PJ. Sheskey, and P. J. Weller. Handbook of Pharmaceutical Excipients (Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association, Chicago, IL. 2003). Acuerdo por el que se determinan las sustancias permitidas y coadyuvante. Secretaria de Salud 2000.

(28) Chang. D. Chang. R,K. Revisión de temas de actualidad en excipientes farmaceutic. Pharmaceutical Technology en español. Julio/Agosto (2007). 22-28

(29) USP. 2008. NF. Edición en español. Información general. Procedimientos de disolución y validación. (Vol. 1). 633.