



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**REQUISITOS TÉCNICOS, REGULATORIOS Y
FUNDAMENTACIÓN CIENTÍFICA PARA REALIZAR
ESTUDIOS DE INTERCAMBIABILIDAD “*IN VITRO*”
POR UN TERCERO AUTORIZADO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

DELGADO ALDANA ROXANA



**ASESOR: Q.B.P MARTHA E. GARCIA
CORRALES
COASESOR: DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO**

CUAUTITLÁN IZCALLI. EDO DE MÉX. 2013



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.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos a comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Requisitos técnicos, regulatorios y fundamentación científica para realizar estudios de intercambiabilidad "in vitro" por un Tercero Autorizado

Que presenta la pasante: Roxana Delgado Aldana

Con número de cuenta: 303013208 para obtener el Título de: Química Farmacéutica Bióloga






Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 13 de agosto de 2013.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	DAR. Juan José Díaz Esquivel	
VOCAL	QBP. Martha Elena García Corrales	
SECRETARIO	Dr. José Juan Escobar Chávez	
1er. SUPLENTE	MI. Claudia Mariano Hernández	
2do. SUPLENTE	Dr. Luis Mendoza Romero	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

HHA/iac

DEDICATORIAS

Gracias a mis padres Martha y Josè por haberme dado siempre su apoyo incondicional para alcanzar este logro. A mis padres mi Gratitud Eterna.

Gracias mis amigas Luz, Cris, Nubia y Tamis que siempre me apoyaron y estuvieron en el trancurso de este camino para alcanzar esta meta.

Gracias a Luz Gutierrez Lara que nunca me dejó rendirme, siempre me dio una mano amiga, siempre ha estado ahí, por lo cual este logro lo compartò con ella.

Gracias a Gaby y Oswaldo, que me dieron los ànimos y ganas de emprender nuevos caminos.

Contenido

LISTA DE TABLAS.....	7
GRÁFICOS.....	8
<i>Objetivo General</i>	9
<i>Objetivos Particulares</i>	9
INTRODUCCIÓN	10
TERCERO AUTORIZADO.....	11
1.1 Definición	11
1.2. Funciones de un Tercero Autorizado	11
CAPÍTULO II	13
INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS	13
2.1 Medicamento Genérico Intercambiable y Características.....	13
CAPITULO III	15
ESTUDIOS PARA DEMOSTRAR LA INTERCAMBIABILIDAD ENTRE MEDICAMENTOS	15
3.1 Disolución	15
3.2 Prueba de Disolución “ <i>in vitro</i> ”	16
3.3 Velocidad de Disolución	16
3.4 Biodisponibilidad y Bioequivalencia.....	17
3.5 Importancia de los Estudios de Intercambiabilidad.....	18
3.6 El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico.....	18
3.7 Situaciones en la que No es Necesario Realizar Estudios de Intercambiabilidad .	21
3.8 Tipos de Prueba para Demostrar Intercambiabilidad	22
3.8.1 Tipo A.....	22
3.8.2 Tipo B.....	23
3.8.3 Tipo C.....	23
CAPITULO IV.....	26
PERFILES DE DISOLUCIÓN.....	26
4.1 Perfiles de Disolución.....	26

4.2 Selección del Equipo de Disolución	27
4.3 Aparato I (Canastillas).....	28
4.4 Aparato II (paletas).....	28
4.5 Aparato IV Celda de Flujo Continuo	29
4.6 Condiciones Experimentales para Realizar los Estudios de Perfiles de Disolución “ <i>in vitro</i> ”	29
4.7 Factores que Afectan la Velocidad de Disolución	31
4.7.1 Polimorfismo	31
4.7.2 Solubilidad	32
4.7.3 Tamaño de Partícula	32
4.7.4 Excipientes	32
4.8 Correlación IV/IV	33
4.8.1 Nivel A.....	34
4.8.2 Nivel B.....	35
4.8.3 Nivel C.....	35
CAPITULO V.....	35
VALIDACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN	35
5.1 Validación del Método Analítico	35
5.2 Linealidad del Sistema	36
5.3 Linealidad del Método.....	36
5.4 Precisión	37
5.4.1 Repetibilidad	37
5.4.2 Reproducibilidad.....	37
5.5 Exactitud.....	37
5.6 Selectividad.....	38
5.7 Rastreabilidad.....	38
CAPITULO VI.....	38
EVALUACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN	38
6.1 Comparación de los Perfiles de Disolución	39
6.1.1 Factor de Similitud: f_2	39

CAPITULO VII	40
REQUERIMIENTOS OFICIALES EN LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE INTERCAMBIABILIDAD POR PERFILES DE DISOLUCIÓN “IN VITRO”	40
7.1 Organización	40
7.2 Sistema de Gestión de Calidad	41
7.3 Requisitos de Documentación	42
7.4 Manual de Calidad	43
7.5 Control de Documentos	43
7.6 Auditoria de Calidad	44
7.7 Acciones Correctivas y Preventivas	45
7.8 Instalaciones Físicas y Condiciones Ambientales	45
7.8.1 Áreas Analíticas	47
7.8.2 Área de Almacenamiento de Reactivos	48
7.8.3 Áreas de Muestras de Retención	49
7.8.4 Área Administrativa	50
7.9 Diseño y Construcción del Laboratorio Analítico	50
7.10 Equipos, Reactivos y Sustancias de Referencia	51
7.10.1 Verificación y Calibración de los Equipos	52
7.10.2 Calificación de los Equipos	53
7.10.3 Medicamento de Prueba y de Referencia	55
7.10.4 Sustancias de Referencia	57
7.11 Personal	58
7.11.1 Capacitación del Personal	59
7.12 Residuos Peligrosos	61
7.12.1 Clasificación	61
7.12.2 Manejo	63
7.12.3 Almacenamiento	64
7.13 Higiene y Seguridad	68
7.13.1 Medidas de Seguridad	68
7.13.2 Equipo de Protección	69

7.13.3 Señalización	69
7.14 Informe Final	71
DISCUSIÓN	73
CONCLUSIONES	76
GLOSARIO	77
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83
REFERENCIAS ELECTRÓNICAS	85

LISTA DE TABLAS

TABLAS NO.	Nombre	Pág.
1	Clasificación de los Fármacos de acuerdo al SCB	18
2	Correlaciones <i>in vitro/in vivo</i> esperadas para productos de liberación inmediata	20
3	Tipos de prueba de Intercambiabilidad	22
4	Parámetros usados en CIVIV dependiendo de cada nivel	33
5	Infraestructura mínima necesaria para fungir como Tercero Autorizado	46
6	Tabla de incompatibilidades de las sustancias peligrosas	48
7	Características de identificación de los medicamentos de prueba y referencia	49
8	Funciones del personal mínimo involucrado	57
9	Obligaciones del generador de RP de acuerdo a su categoría	60
10	Almacenamiento de los residuos peligrosos	63
11	Códigos de Peligrosidad de los Residuos (CPR).	63
12	Dispositivos de Seguridad requeridos en un laboratorio analítico	66
13	Colores de Seguridad y Significado	67
14	Colores de Seguridad para tuberías y su significado	67
15	PNO requeridos para fungir como Tercero Autorizado	69
17	Diferencias Conceptuales de Medicamento Genérico	71

SIMBOLOS Y ABREVIATURAS

ABC	ÁREA BAJO LA CURVA
SGC	SISTEMA DE GESTION DE CALIDAD
NOM	NORMA OFICIAL MEXICANA
PNO	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN
FEUM	FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS VIGENTE
C.V	COEFICIENTE DE VARIACIÓN
SSA	SECRETARIA DE SALUD
mm	MILIMETROS
f_2	FACTOR DE SIMILITUD
LEDEFAR	LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO
COFEPRIS	COMISIÓN FEDERAL DE PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
EMA	THE EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS
FDA	FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
I.C	INTERVALO DE CONFIANZA
SCB	SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA
BD/BE	BIODISPONIBILIDAD/BIOEQUIVALENCIA
MDT	TIEMPO MEDIO DE DISOLUCIÓN
$C_{m\acute{a}x}$	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
$T_{m\acute{a}x}$	TIEMPO MÁXIMO
MRT	TIEMPO MEDIO DE RESIDENCIA
cm	CENTIMETROS
RP	RESIDUOS PELIGROSOS
CD	CALIFICACIÓN DE DISEÑO
CO	CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN
CI	CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN
FAT	PRUEBAS DE ACEPTACIÓN EN FÁBRICA
SAT	PRUEBAS DE ACEPTACIÓN EN SITIO
SGC	SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD
CAS	COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA
COS	COMISIÓN DE OPERACIÓN SANITARIA
FEUM	FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS VIGENTE
DCI	DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL
MGA	MÉTODO GENERAL DE ANÁLISIS

GRÁFICOS

Gráfico No. 1 Relación de Unidades Clínicas y Analíticas de Terceros Autorizados

OBJETIVOS

Objetivo General

- Describir los requisitos técnicos, científicos y regulatorios para realizar estudios de intercambiabilidad *in vitro* a través de la recopilación y revisión bibliográfica, con la finalidad de describir en forma clara y detallada el proceso para obtener la autorización para fungir como Tercero Autorizado.

Objetivos Particulares

- Realizar una investigación bibliográfica para tener un concepto claro sobre los requisitos técnicos y legales para la realización de estudios de bioequivalencia.
- Describir la infraestructura que requiere un laboratorio de pruebas, que funga como Tercero Autorizado.
- Proporcionar información de la metodología aplicada y sus bases científicas para realizar y comparar perfiles de disolución.
- Describir los requisitos regulatorios para fungir como Tercero Autorizado en pruebas de disolución *in vitro*, de acuerdo a lo indicado a la NOM-177-SSA1-1998.
- Definir el tipo de prueba de intercambiabilidad a realizar a un medicamento de acuerdo a su naturaleza y propiedades.

INTRODUCCIÓN

Una de las preocupaciones mundiales es garantizar el acceso de los medicamentos a la mayor parte de la población, por lo que la fabricación de medicamentos genéricos cobra gran importancia en ese contexto. La entrada de medicamentos genéricos tiene un impacto positivo al provocar una reducción del precio del producto de marca, y sobre todo una disminución de precio de los propios genéricos. Sin embargo, una de las limitantes es que estos no se pueden comercializar hasta ser vencida la patente del medicamento de marca, por lo que toda la población con ingresos bajos no tienen acceso a dichos medicamentos tan fácilmente.

Los medicamentos genéricos intercambiables constituyen una alternativa para facilitar el acceso a los medicamentos a la mayor parte de la población y para dar seguimiento y sostenibilidad a programas del sector Salud.

Los genéricos son medicamentos de calidad, seguridad y eficacia demostradas, y se comercializan con el nombre de la sustancia activa, seguida de un indicativo de su condición de genérico. Es por eso, la importancia de demostrar la intercambiabilidad entre medicamentos. La calidad de los medicamentos genéricos está garantizada tanto por el laboratorio fabricante, como por la Secretaría de Salud. Un genérico solo se autoriza si cumple con la NOM-059-SSA1-2013 y se ha comprobado que actúa de manera idéntica, al medicamento innovador. Para esto, es necesario realizar de manera científica, pruebas que demuestren que estos medicamentos son igualmente seguros y eficaces, al medicamento innovador dentro de un intervalo definido. Esta condición se demuestra mediante ensayos clínicos de bioequivalencia o perfiles de disolución *in vitro*. Para asegurar la validez de dichas pruebas, es necesario que estos se realicen de manera apropiada, con calidad y con criterios para ello son efectuadas por Terceros Autorizados, específicamente establecidos para este propósito.

Ante la necesidad de dar agilidad a la problemática que va surgiendo en la demanda de comercializar medicamentos con la misma calidad y eficacia que los medicamentos de patente, con el beneficio de obtenerlos a un menor costo, la SSA da autorización a prestigiados laboratorios nacionales de investigación, que se les denomina “Terceros Autorizados”, para llevar a cabo las pruebas, los cuales deben sujetarse a lo que establece la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. “Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deberán sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas”.

El presente trabajo tiene como finalidad proporcionar herramientas a las unidades analíticas que tengan interés en fungir como Tercero Autorizado, en este caso en particular al laboratorio LEDEFAR, el cual podrá utilizar esta tesis como guía para el desarrollo y aplicación de los requisitos necesarios para fungir como Tercero Autorizado en pruebas de intercambiabilidad *in vitro*.

CAPITULO I

TERCERO AUTORIZADO

Una vez vencida la patente de un medicamento innovador, se podrán comercializar los medicamentos genéricos. Para lo cual deberán demostrar la misma seguridad y eficacia, que es evaluada por los Terceros Autorizados, que son personas autorizadas por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) para apoyar a la autoridad en el control y vigilancia sanitarios a través de la realización de diversas pruebas analíticas, actos de muestreo y/o de verificación o para realizar estudios de bioequivalencia y/o biodisponibilidad.⁽²⁴⁾ La función de un tercero autorizado no operará para los registros relacionados con biotecnológicos y Hemoderivados.

1.1 Definición

La definición de un Tercero Autorizado de acuerdo a la Ley General de Salud es:

“Un Tercero Autorizado es una unidad clínica o una unidad analítica autorizada por la Secretaria de Salud para realizar las pruebas de intercambiabilidad de medicamentos, entre un medicamento innovador y uno de prueba (genérico)”.

1.2. Funciones de un Tercero Autorizado

Un Tercero Autorizado debe cumplir la normatividad que aplique en la Ley General de Salud, Reglamento de Insumos a la Salud, FEUM, NOM-177-SSA1-2008 y demás disposiciones aplicables.

Art. 391 Bis. (Ley General de Salud)

III. Los dictámenes de los Terceros Autorizados tendrán el carácter de auxiliares en el control sanitario, pero además tendrán validez general en los casos y con los requisitos establecidos en la Ley Federal sobre Metrología y Normalización;

IV. Los Terceros Autorizados serán responsables solidarios con los titulares de las autorizaciones o certificados que se expidan con base en sus dictámenes y recomendaciones, del cumplimiento de las disposiciones sanitarias, durante el tiempo y las modalidades que establezcan las disposiciones reglamentarias.

Art. 213 (Reglamento de Insumos a la Salud)

Los Terceros Autorizados deberán:

II. Prestar sus servicios en condiciones no discriminatorias y observar las demás disposiciones en materia de competencia económica;

III. Evitar la existencia de conflictos de interés que puedan afectar sus actuaciones y excusarse cuando existan;

IV. Informar de manera inmediata a la Secretaria de cualquier irregularidad en su relación con los clientes, el desempeño de sus funciones o incumplimientos identificados en los procesos que evalúa;

V. Proporcionar a la Secretaria informes sobre los dictámenes y recomendaciones técnicas que expida;

VI. Informar periódicamente a la Secretaria sobre los servicios que preste;

VII. Asistir la Secretaria en casos de emergencia, y;

VII. Permitir la verificación de sus actividades y facilitar a la Secretaria el libre acceso a sus instalaciones, así como proporcionar la información que le sea requerida.

Los Terceros Autorizados sólo emiten informes técnicos favorables, los cuales son utilizados por la Autoridad para tomar decisiones con respecto a trámites.

El Tercero Autorizado estará sujeto a visitas técnicas de vigilancia por parte de la Comisión de Operación Sanitaria (COS) y de la Comisión de Autorización Sanitaria (CAS), las cuales no se cobrarán y serán sin previo aviso, con la finalidad de verificar que se mantienen las condiciones bajo las cuales se otorgó la autorización, procediendo en su caso, a la revocación de la autorización en los términos legales correspondientes.

El Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios, exige para operar como Tercero Autorizado lo siguiente:

- I. Presentar solicitud en la cual conste la capacidad legal del solicitante;
- II. Demostrar que el solicitante cuenta con la capacidad técnica, legal, humana y financiera, así como con las instalaciones, equipo y tecnología para llevar a cabo las pruebas, estudios, verificaciones y demás actividades necesarias para emitir los dictámenes;
- III. Contar con los procedimientos normalizados de operación que garanticen la calidad en el desempeño de sus funciones;
- IV. No estar sujeto a influencia directa por algún fabricante, comerciante o persona moral mercantil de los procesos y productos a evaluar;
- V. Presentar sus propuestas de productos y servicios a dictaminar, así como describir los servicios que pretende prestar y los procedimientos a utilizar, y
- VI. Presentar el comprobante de pago de los derechos correspondientes.⁽³³⁾

CAPITULO II

INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Los estudios de intercambiabilidad se utilizan para demostrar que un medicamento genérico tiene la misma seguridad y eficacia terapéutica que el medicamento innovador.

Se define como medicamento innovador a todos aquellos medicamentos que resultan de un proceso de investigación, y que cuentan con la patente original a nivel mundial.⁽³⁷⁾

Para que dos medicamentos de acción sistémica presenten intercambiabilidad deben tener la misma biodisponibilidad, por lo tanto deben de presentar la misma absorción, en la misma cantidad y velocidad en el sitio de acción (*in vivo*) o presentando los mismos perfiles de disolución (*in vitro*).

Por consecuencia, dado que la concentración del fármaco en las diferentes membranas biológicas, son las que provocarán el efecto terapéutico, entonces ambos fármacos presentarán igual respuesta farmacodinámica, como farmacocinética. En este caso los efectos terapéuticos y los efectos adversos serán los mismos. Entonces se asume que ambos medicamentos son equivalentes farmacéuticos, o sea Genéricos Intercambiables, ya que el Riesgo-Beneficio es el mismo en ambos.

2.1 Medicamento Genérico Intercambiable y Características

Se llama genérico intercambiable a la especialidad farmacéutica con el mismo principio activo y forma farmacéutica, con igual concentración y potencia, con la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, y que su perfil de disolución o biodisponibilidad son iguales al del innovador.

El reglamento de Insumos a la Salud los define como: *Los medicamentos genéricos intercambiables son aquellos que, con la especialidad farmacéutica, con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopéicas iguales o comparables, que después de haber cumplido con Los medicamentos son genéricos de calidad, seguridad y eficacia demostradas a partir de principios activos bien conocidos. La calidad de los medicamentos genéricos está garantizada tanto por el laboratorio fabricante, como por las autoridades sanitarias de cada país. Un genérico solo se autoriza si cumple las normas de correcta fabricación de medicamentos y si se ha comprobado que actúa de manera idéntica al medicamento original.*

Las principales características de un medicamento genérico son:

1. Los medicamentos genéricos tienen el mismo principio activo, la misma dosis, la misma forma farmacéutica y las mismas características cinéticas, dinámicas y técnicas que un medicamento de referencia. Solo se pueden comercializar los medicamentos genéricos una vez que ha expirado la patente del medicamento original o de referencia, y por lo tanto ha finalizado el tiempo de exclusividad del laboratorio investigador.
2. El medicamento genérico debe demostrar su bioequivalencia con el medicamento original, habitualmente mediante la realización de ensayos clínicos en voluntarios sanos. Sin embargo existen bioexenciones de estos estudios que se explicarán más adelante.
3. Tienen menor precio que los medicamentos originales, por los siguientes motivos:
 - a. La inversión económica realizada por el laboratorio para su desarrollo y comercialización es menor, que en el caso de los medicamentos innovadores.
 - b. Se reducen los costes asociados al producto, debido al menor coste de la materia prima tras expiración de la patente y aumento de la oferta y a los menores costes de fabricación y control por la experiencia previa del producto.
 - c. Son menores los esfuerzos dedicados a la información y promoción comercial del producto, al ser conocido el principio activo.⁽²⁷⁾

La principal ventaja de los genéricos es que suponen un ahorro importante sobre los medicamentos originales. Es un beneficio directo para el paciente, y contribuye a racionalizar el gasto público en medicamentos, sin que por ello disminuya la calidad y eficacia del genérico. Además la entrada de medicamentos genéricos tiene un impacto positivo en el mercado al provocar una disminución de los precios del producto de marca.

Otra ventaja es que su nombre coincide con el del principio activo, por lo que se facilita la identificación del medicamento por los profesionales sanitarios.⁽²⁷⁾

Los medicamentos genéricos emplean el término “Genérico Intercambiable”, en cuál se encuentra señalado en el envase del medicamento por las siglas “GI”. El registro de estos medicamentos figura en el catálogo de Medicamentos Genéricos, conocido como el “Libro Azul”. Los medicamentos genéricos intercambiables constituyen una alternativa apropiada para mejorar el acceso a los medicamentos que la población necesita y para la sostenibilidad a programas de salud tanto públicos como privados que incluyen la atención con medicamentos.⁽⁶⁾

CAPITULO III

ESTUDIOS PARA DEMOSTRAR LA INTERCAMBIABILIDAD ENTRE MEDICAMENTOS

Para demostrar que dos medicamentos se comportan de manera similar dentro del organismos se tiene que realizar pruebas de intercambiabilidad, las cuales las realizan instituciones llamados Terceros Autorizados, que son laboratorios totalmente ajenos a la SSA como a los fabricantes de los medicamentos, que son evaluados previamente por expertos de la misma Secretaria de Salud para asegurarse de que cumplen con todos los requisitos para la realización de estos estudios.

3.1 Disolución

La disolución es un proceso por el cual un fármaco entra en solución o es liberado de la forma farmacéutica en presencia de un disolvente. Donde participan diferentes procesos fisicoquímicos como la humidificación de la superficie de los preparados sólidos y posteriormente ocurre la desintegración del preparado a gránulos o agregados y finalmente la desagregación de ellos a partículas finas que al disolverse, podrán ser absorbidas dentro de un organismo biológico.⁽²⁸⁾ Este proceso se visualiza en la Fig. No. 1.

La FDA definió la disolución de la siguiente manera: Se considera que un producto medicamentoso de absorción inmediata es de “disolución rápida” cuando no menos del 85% de la cantidad “marcada” de la sustancia medicamentosa se disuelve dentro de 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.

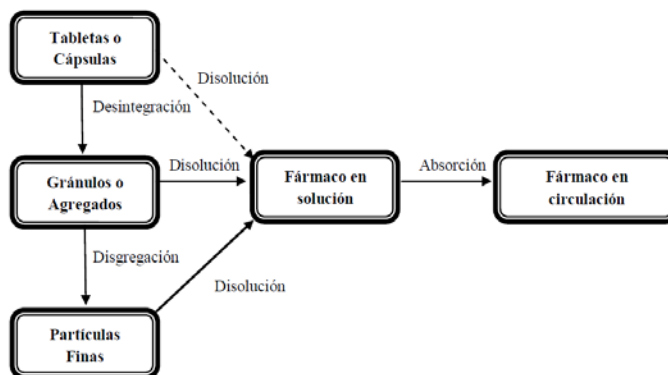


Fig.No. 1 Disolución de una forma farmacéutica⁽²⁸⁾

3.2 Prueba de Disolución “*in vitro*”

La prueba de disolución es un método para medir la liberación de un principio activo, a partir de la forma farmacéutica que lo contiene. Actualmente es un ensayo empleado desde el comienzo del desarrollo de la formulación y utilizado en fases posteriores a éste, porque permite el estudio de los mecanismos de liberación del principio activo en las formulaciones, y al mismo tiempo permite la obtención de un perfil de disolución predeterminado y reproducible.

En la industria farmacéutica el uso de las pruebas de disolución *in vitro* cumplen diferentes propósitos ya sea en el desarrollo de nuevos productos, en el control de calidad para conocer la liberación del fármaco a partir de la forma farmacéutica, para evaluar la variabilidad interlote o bien para predecir la biodisponibilidad y/o bioequivalencia.

Durante los estudios de desarrollo farmacéutico, el ensayo de disolución se utiliza como una herramienta para identificar los factores críticos de la formulación que tengan impacto sobre la biodisponibilidad del fármaco.

Una vez definida la composición óptima del medicamento y su proceso de fabricación, el proceso de disolución pasa a emplearse como método de control de calidad del escalado industrial y de los lotes de producción, para así asegurar la consistencia y reproducibilidad de dichos lotes.⁽¹⁸⁾

3.3 Velocidad de Disolución

La velocidad de disolución es la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de agitación, temperatura, etc.

Para determinar la velocidad de disolución de preparados sólidos en condiciones estandarizadas, deben considerarse diversos procesos fisicoquímicos. Estos incluyen las características de humidificación de los preparados sólidos, la capacidad de penetración del medio de disolución, el proceso de hinchamiento, la desintegración y la desagregación.⁽²⁸⁾

La humidificación de la superficie de los preparados sólidos controla el acceso del líquido hacia la superficie del sólido, y muchas veces es el factor limitante en el proceso de disolución. La velocidad de humidificación depende directamente de la tensión superficial en la interfase, y el ángulo de contacto entre la superficie del sólido y el líquido.

Una vez que el preparado sólido se ha desintegrado en gránulos o agregados, las características de penetración desempeñan un papel primario en el proceso de desagregación.

3.4 Biodisponibilidad y Bioequivalencia

El concepto de biodisponibilidad comprende dos aspectos: la intensidad de absorción, medida como el área bajo la curva en una representación gráfica de concentraciones plasmáticas contra tiempo; y la velocidad de absorción, representada por la concentración máxima alcanzada ($C_{m\acute{a}x.}$) y el tiempo requerido para alcanzar dicha concentración ($T_{m\acute{a}x.}$).

De acuerdo a la NOM-177-SSA1-2008 la biodisponibilidad de un medicamento se define: *como la proporción de fármaco inalterado o su metabolito activo que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo*. Los estudios de biodisponibilidad se llevan a cabo para demostrar que dos productos farmacéuticos presentan la misma respuesta terapéutica (eficacia) y efectos secundarios (seguridad). Y así den al paciente la opción de poder usar entre un medicamento innovador y el genérico.

Para comprender el concepto de bioequivalencia es necesario entender primeramente dos conceptos, acorde al *Note for Guidance on the investigation of Bioavailability and bioequivalence*: dos medicamentos son equivalentes farmacéuticos si tienen la misma cantidad de la sustancia activa o sustancias activas en la misma forma farmacéutica (que cumpla los mismos estándares de calidad), y dos medicamentos son alternativas farmacéuticas si tienen la misma fracción terapéuticamente activa pero difieren en la forma química (distintas sales, éteres,).

Una vez definidos estos conceptos podemos definir *bioequivalencia*. Así dos medicamentos son bioequivalentes si son equivalentes o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades (en magnitud y velocidad) tras la administración de la misma dosis molar son similares hasta el punto que sus efectos, en relación con seguridad y eficacia, sean esencialmente los mismos.

Los estudios de bioequivalencia tienen por objetivo demostrar que dos formulaciones de un mismo principio activo, presentan un comportamiento farmacocinético tan semejante que se puede asumir, que presentan de la misma forma, efectos farmacológicos iguales, es decir son terapéuticamente equivalentes, y por lo tanto intercambiables.

Como ya se mencionó anteriormente, para la realización de estos estudios, se miden dos parámetros farmacocinéticos (AUC Y $C_{m\acute{a}x.}$), que caracterizan la biodisponibilidad del principio activo. Como medida de la cantidad de fármaco absorbido se utiliza el AUC (*del inglés área under the curve*), y como indicador de la velocidad de absorción se mide la concentración máxima, $C_{m\acute{a}x.}$ alcanzada en la curva concentración-tiempo y el tiempo que tarda en alcanzarse $T_{m\acute{a}x.}$

Cuando dos medicamentos son equivalentes en la velocidad y cantidad del fármaco activo que se absorbe y llega al tejido o área donde se produce su efecto, se considera que son terapéuticamente equivalentes y pueden usarse indistintamente. Es decir, si se produce la “equivalencia farmacocinética” se asume que la misma equivalencia existirá en el plano farmacodinámico y, lo que es más importante, en la eficacia terapéutica. Así, se entiende por bioequivalencia entre dos productos cuando presentan una biodisponibilidad comparable en condiciones experimentales apropiadas.⁽²⁸⁾

3.5 Importancia de los Estudios de Intercambiabilidad

Los estudios de intercambiabilidad pretenden demostrar que dos formulaciones del mismo principio activo son terapéuticamente equivalentes, y por lo tanto intercambiables. Constituyen la base para la autorización de la comercialización de los fármacos genéricos. Los estudios de biodisponibilidad juegan un papel clave para el desarrollo de nuevos fármacos, como para demostrar la bioequivalencia en genéricos intercambiables. Por lo tanto, estos estudios también son importantes en la planeación de ciertos cambios en la fabricación.

Los estudios de biodisponibilidad se llevan a cabo para demostrar que dos productos farmacéuticos presentan la misma respuesta terapéutica (eficacia) y efectos secundarios (seguridad). Y así den al paciente la opción de poder usar entre un medicamento innovador y el genérico.

Los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia se evaluarán con la realización de perfiles de disolución, los cuales permiten predecir la cinética del proceso de disolución en diferentes condiciones experimentales, que a su vez nos permite prever el comportamiento del medicamento *in vivo*.

Estos estudios están destinados a realizarse bajo normas nacionales o internacionales, según sea el caso, que dentro de lo posible garanticen que los lotes de producción y los productos farmacéuticos poseen la misma biodisponibilidad con referencia a un medicamento innovador.

3.6 El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) publicado por Gordon Amidon y Cols en 1995, se basa en sólido fundamento científico para clasificar un fármaco considerando los parámetros de solubilidad y permeabilidad intestinal, factores relacionados estrechamente con el proceso de absorción, y plantea como objetivo, la posibilidad de establecer correlaciones *in vitro-in vivo* que permitan sustituir los ensayos realizados en humanos por ensayos de disolución *in vitro*, de acuerdo con la clasificación obtenida para el fármaco.⁽⁴¹⁾

Según el SCB, clasifica las sustancias medicamentosas de la siguiente manera:

Clase	Solubilidad	Permeabilidad
I	Alta	Alta
II	Alta	Alta
III	Baja	Baja
IV	Baja	Baja

Tabla No. 1 Clasificación de los Fármacos de acuerdo al SCB

Actualmente la aplicación del SCB está enfocada a los estudios de bioequivalencia, para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos, presentados en forma sólida de liberación inmediata.

Esto se logra definiendo, cual es el factor limitante si la solubilidad o la permeabilidad, a partir de lo anterior se define quien determina el proceso de absorción, lo cual permite establecer las correlaciones *IVIV*(Correlación *in vivo/ in vitro*).En este sistema, la bioequivalencia puede ser demostrada por ensayos de disolución *in vitro* en lugar de ensayos *in vivo*, si la solubilidad del fármaco y sus características de permeabilidad reúnen los criterios establecidos por SCB. ⁽²⁸⁾

El SCB puede usarse como una herramienta para el desarrollo de medicamentos o para los cambios de fabricación posteriores a la aprobación para ayudar a justificar las solicitudes de bioexención de los estudios de bioequivalencia.Sobre la base del SCB se puede establecer que para la demostración de la bioequivalencia de los medicamentos comprendidos en la Clase 1 y Clase 2, se recomiendan los perfiles de disolución; mientras que para los medicamentos de la clase 3 y 4, se necesita determinar la bioequivalencia mediante estudios en humanos a través de la medición de niveles séricos del fármaco.

La demostración de la biodisponibilidad *in vivo* quizá no sea necesaria para los principios activos pertenecientes a la clase 1, siempre y cuando los excipientes utilizados en la forma farmacéutica no afecten significativamente la absorción de los principios activos. El uso de este sistema va enfocado para justificar las bioexenciones a los ensayos de bioequivalencia para los principios activos altamente solubles y altamente permeables, en forma farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata que presenten disolución rápida, usándolos métodos farmacopéicos.⁽⁴¹⁾

Solubilidad: Un fármaco es altamente soluble cuando la dosis más alta se disuelve en 250 mL o menos, con un rango de pH de 1-7.5. La estimación del volumen de 250 mL, se deriva de estudios típicos de estudios de bioequivalencia, que prescriben la administración de un producto farmacéutico a voluntarios humanos en ayunas con una vaso de alrededor de 8 onzas de agua.⁽¹³⁾

Permeabilidad: Una sustancia medicamentosa se considera altamente permeable si la cantidad absorbida en humanos es del 90% o más de una dosis administrada sobre una determinación basada en un estudio de balance de masas o en comparación a una vía intravenosa.⁽¹³⁾

Una vez clasificado el fármaco de acuerdo con estas propiedades, se evalúa la posibilidad de emplear los estudios de disolución *in vitro* como predictores del comportamiento *in vivo* del medicamento, siempre y cuando se puedan establecer las correlaciones requeridas, las cuáles se ilustran en la Tabla No. 2:

Clase	CORRELACIÓN IVIV ESPERADA
I	CIVIV si la velocidad de disolución es menor que la velocidad de vaciamiento gástrico. De lo contrario la correlación es limitada* o no puede existir.
II	Se espera CIVIV si la velocidad de disolución <i>in vitro</i> es similar a la disolución <i>in vivo</i> , exceptuando los casos en que la dosis sea muy elevada.
III	La absorción(permeabilidad) es el paso determinante y la CIVIV limitada* o no por la etapa de disolución
IV	La CIVIV es limitada* o simplemente no puede existir

Tabla No 2. Correlaciones *in vitro/in vivo* esperadas para productos de liberación inmediata, sobre la base SCB.⁽¹⁵⁾

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico nos proporciona además la siguiente información:

Clase 1 (Solubilidad alta; Permeabilidad Alta): La velocidad de absorción estará controlada por la velocidad del vaciamiento gástrico y no se espera que haya correlación con la velocidad de disolución. En condiciones de ayuno el vaciamiento gástrico está controlado por el volumen, la motilidad gástrica y ocurre entre 5 a 25 minutos. Esto sugiere que las especificaciones de disolución para formulaciones de liberación inmediata que presentan porcentajes de disolución del 85% en menos de 15 minutos podrían asegurar la bioequivalencia.

Clase 2 (Solubilidad baja; permeabilidad alta): Para éste tipo de fármacos la disolución *in vivo* es el paso limitante para la absorción. Debido a que el tipo de membranas a lo largo del tránsito intestinal es variable y es en estos sitios donde el fármaco estará expuesto la mayor parte del tiempo, el perfil de disolución determinará al menos 4-6 tiempos de muestreo hasta que el 85% del fármaco se haya disuelto a diferentes valores de pH fisiológicos. También, se deberá considerar la simulación del medio *in vivo* por lo cual la adición de surfactantes debe ser tomada en cuenta. Los medios y métodos de disolución que simulen mejor los procesos que se llevan a cabo *in vivo* son de importancia en estos casos para obtener buenas correlaciones *in vivo/in vitro*.

Clase 3(Solubilidad Alta; Permeabilidad baja): En este caso, la permeabilidad es el paso limitante en la absorción del fármaco. Se debe definir bien el perfil de disolución, ya que la simplificación de las especificaciones como en el caso de los fármacos clase 1 es aplicable a productos de liberación inmediata donde el vaciamiento gástrico controla la liberación del fármaco hacia el intestino. Para este tipo de fármacos la velocidad y cantidad absorbida es muy variable, pero si la disolución se lleva a cabo muy rápidamente(más del 85% en 15 min) las variaciones se deberán a otras condiciones como: el tránsito gastrointestinal, contenido del tracto y la permeabilidad de membranas; más que a factores inherentes a la formulación.

Clase 4 (Solubilidad baja; permeabilidad baja): Esta clase de fármacos presentan problemas significativos para la liberación oral efectiva. La absorción de los fármacos que pertenecen a esta clase dependerá de su permeabilidad y solubilidad.

3.7 Situaciones en la que No es Necesario Realizar Estudios de Intercambiabilidad

La FDA indica que no es factible, ni deseable que se realicen estudios de BD/BE para todos los medicamentos, para lo cual las bases se encuentran en el documento “Exención de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia *in vivo* para Formas Posológicas Orales Sólidas de Liberación Inmediata”, estas bioexenciones se basan en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).

En base a este documento a continuación se mencionan las situaciones en las que no es necesario realizar estudios de bioequivalencia:

1. Productos a ser administrados parenteralmente (vía intravenosa, intramuscular), como solución acuosa con el mismo principio(s) activo(s) en las mismas concentraciones.
2. Soluciones orales que contienen el mismo(s) principio(s) activo(s) en las mismas concentraciones y que no contenga un excipiente que se sepa o sospeche que afecte el tránsito gastrointestinal o la absorción del principio activo.
3. Medicamentos presentados como gases o vapores.
4. Los medicamentos para inhalación en suspensión, que demuestren que el tamaño de la partícula es equivalente con el innovador.
5. Polvos para granulados y/reconstituir en solución para ser administrados parenteralmente.
6. Productos óticos u oftálmicos que contengan el o los mismos principios activos en la misma concentración, así como los mismos excipientes.
7. Formas farmacéuticas de aplicación tópica en piel o mucosa (crema, pomada, gel) sólidas de uso externo que contengan el o los mismos principios activos y excipientes.
8. Productos a ser utilizados por inhalación o aerosoles nasales que contenga el mismo principio activo y los mismos excipientes.
9. Productos de principios activos de administración oral que no deban absorberse.^(13,26)

Por otro lado, la OMS permite también la Exención de pruebas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia *in vivo* de productos farmacéuticos de liberación inmediata que contengan principios activos de clase I, del SCB. Igualmente a principios activos pertenecientes a la clase II, que son ácidos débiles, siempre y cuando se disuelvan de forma rápida (85% o más en 30 minutos o menos). Así mismo, ha ampliado dicha exención para principios activos pertenecientes a la clase III, si estos son de muy rápida disolución (85% o más del fármaco se disuelve en menos de 15 minutos o menos, usando aparato de paletas II USP a 75 rpm ó aparato I canastillas a 100 rpm).⁽²⁶⁾

3.8 Tipos de Prueba para Demostrar Intercambiabilidad

Para garantizar que un medicamento genérico es idéntico al innovador, se tienen que realizar pruebas de intercambiabilidad. Estas son pruebas a las que se someten los medicamentos genéricos intercambiables para demostrar que se comportan dentro del organismo de la misma manera que el innovador.

Para efecto de demostrar a la población que los medicamentos genéricos son igualmente seguros y eficaces, al innovador, la SSA a través de la Comisión de Autorización Sanitaria de la COFEPRIS establecen el tipo de prueba a la cual deben someterse los medicamentos genéricos para demostrar su intercambiabilidad. La autoridad sanitaria en México publicaperiódicamente en el Diario Oficial de la Federación (DOF) el “Tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de Medicamentos Genéricos”, en el cual se han establecido los tipos de prueba que deberán cumplir los medicamentos genéricos comercializados en el país, que son los siguientes:

TIPO	PRUEBA	SE APLICA
Prueba A	Sin prueba; Control de Calidad	Soluciones orales, inyectables, medicamentos para inhalación, etc.
Prueba B	Perfil de Disolución	Sólidos orales de liberación inmediata no incluidos en la prueba C
Prueba C	Biodisponibilidad	Medicamentos con baja solubilidad, inestables, formas farmacéuticas de liberación modificada.

Tabla No. 3 Tipos de prueba de Intercambiabilidad^(a)

Todos los estudios se llevan a cabo de acuerdo a la NOM-177-SSA1-1998 “Que establece las pruebas y los procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a los que deben someterse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas”.

3.8.1 Tipo A

Se les aplicará a todos los medicamentos que no requieren someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia. En la Relación de Especialidades Farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos, se determinan las pruebas que deberán aplicárseles y señala el producto de referencia designado.

Estos medicamentos solo deben ser fabricados bajo la NOM-059-SSA1-2013, ejemplos de ello son:

- Las soluciones acuosas para uso parenteral.
- Las soluciones orales exentas de excipientes que modifiquen los parámetros farmacocinéticos.
- Los gases.

- Los medicamentos tópicos de uso no sistémico y cuya absorción no represente riesgo.
- Los medicamentos para inhalación en solución acuosa.
- Los medicamentos para inhalación en suspensión y cuyo tamaño de partícula sea demostradamente igual al innovador.

3.8.2 Tipo B

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

En la relación de medicamentos que aparece en la Relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos, se determinan las pruebas que deberán aplicárseles y señala el producto de referencia designado, la prueba de intercambiabilidad a que se refiere el inciso (II) se identifica con la letra “B”. Esta prueba debe llevarse a cabo en un lote piloto o un lote de escalamiento.

3.8.3 Tipo C

Este tipo de prueba se les debe de realizar a todos los medicamentos, que necesiten demostrar equivalencia terapéutica. Estas pruebas deben realizarse en laboratorios clínicos y que cumplan con las Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico. Estos estudios consisten en determinar la proporción del fármaco que se absorbe la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que se requiere para hacerlo. Una vez comprobado que no existe diferencia significativa en la velocidad y cantidad absorbida del fármaco, después de ser administrado, bajo condiciones experimentales establecidas, el producto es considerado como bioequivalente, con lo que COFEPRIS podrá autorizarlo como genérico.

Los estudios tipo C, serán aplicados a todos los medicamentos que obligadamente tendrán que someterse a estudios de bioequivalencia, y será en los siguientes casos:

Forma Farmacéutica.

- 1) Todas las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata.
- 2) Todas las formas farmacéuticas de liberación modificada.
- 3) Todas las formas farmacéuticas no orales de acción sistémica (vaginales, transdérmicos).
- 4) Formas farmacéuticas en emulsión y suspensión.

Margen Terapéutico Estrecho

Todos los medicamentos que en su relación con la concentración terapéutica y la concentración tóxica sea muy cercana, así como todos los medicamentos que en su concentración terapéutica producen efectos tóxicos.

Grupo Terapéutico

Son todos los medicamentos que pertenezcan a los siguientes grupos, ya que necesitan mantener concentraciones plasmáticas estables, además de ser utilizados para padecimientos graves:

- 1) Antibióticos
- 2) Hormonales
- 3) Antineoplásicos
- 4) Cardiotónicos
- 5) Antiepilépticos
- 6) Inmunosupresores
- 7) Hipoglucemiantes
- 8) Antivirales

Farmacocinético

- 1) Medicamentos con farmacocinética no lineal.
- 2) Medicamentos con baja absorción conocida.
- 3) Medicamentos que presenten un alto metabolismo de primer paso. (mayor al 70%).
- 4) Medicamentos con vías metabólicas combinadas.
- 5) Medicamentos sin información sobre su farmacocinética.

Fisicoquímico

- 1) Fármacos con baja solubilidad.
- 2) Fármacos con polimorfismo.
- 3) Fármacos altamente inestables.

La siguiente Figura No. 2 muestra como determinar la prueba de intercambiabilidad que le corresponde a cada medicamento:

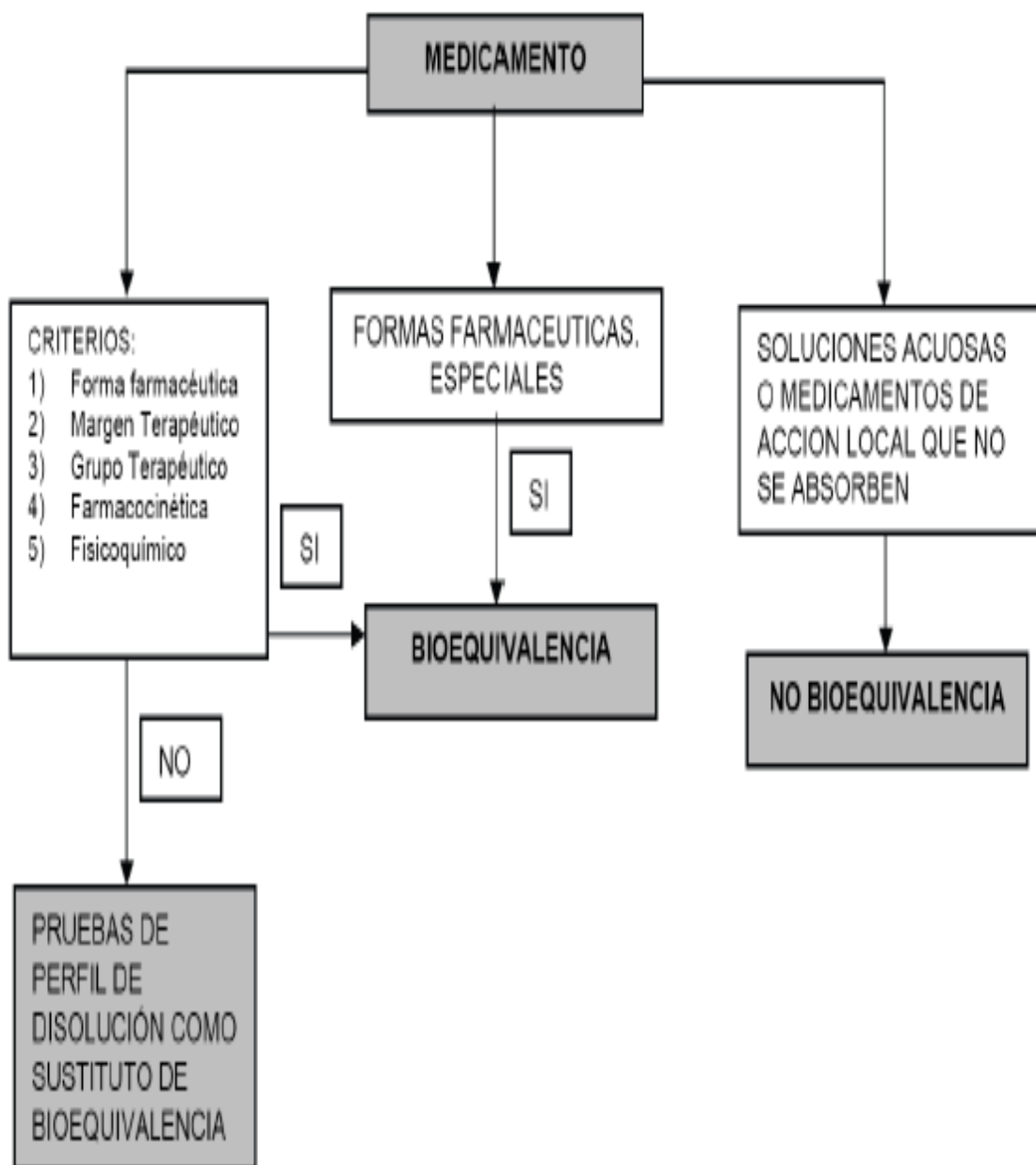


Fig. No.2 Criterios para determinar el tipo de prueba de Intercambiabilidad. ^(a)

CAPITULO IV

PERFILES DE DISOLUCIÓN

El proceso de absorción de un fármaco desde la forma farmacéutica oral, depende de la liberación del principio activo y de su disolución en condiciones fisiológicas. Para evaluar la disolución de los fármacos se hacen los estudios de perfiles de disolución.

Los perfiles de disolución evalúan la cantidad de principio activo disuelto en diferentes tiempos de muestreo, lo que permite establecer la velocidad de disolución. En la industria farmacéutica en uso de las pruebas de disolución *in vitro* cumplen diferentes objetivos, ya sea en el desarrollo de nuevos productos, para evaluar la variabilidad interlote o bien para predecir la biodisponibilidad de los productos farmacéuticos.

Dichas pruebas de comparación de perfiles se encuentran descritas en la NOM-177-SSA1-1998 “Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas”.

Previamente se debe realizar y reportar pruebas de valoración y uniformidad de dosis, tanto para el medicamento de prueba como el de referencia; el porcentaje de valoración del medicamento de prueba no debe diferir más del 5% respecto al medicamento de referencia, y este mismo estar dentro de la especificación de la FEUM.

4.1 Perfiles de Disolución

Es la determinación experimental de la velocidad o cantidad con la que el principio activo se disuelve, en determinados intervalos de tiempo, bajo condiciones experimentales controladas a partir de la forma farmacéutica. Un perfil de disolución considera diferentes tiempos de muestreo, lo que permite establecer la velocidad de disolución.

En el tracto gastrointestinal, un fármaco que se disuelve es absorbido instantáneamente, por lo tanto en condiciones muy lejanas de saturación. Cuando la concentración del soluto es inferior al 20% de su concentración de saturación, se habla de condiciones “*sink*”. De esta manera, en el ensayo de disolución *in vitro* las condiciones “*sink*” existen cuando el volumen del medio de disolución es de 5 a 10 veces mayor que el volumen requerido para llegar a tener una solución saturada de un fármaco $C \ll C_s$. Para la mayoría de los fármacos, la utilización de 900 mL de medio de disolución es más que suficiente para mantener condiciones “*sink*”.

El perfil de disolución define la curva en forma ascendente al proceso de disolución de la forma farmacéutica. Los perfiles de disolución se deben realizar de acuerdo a la NOM-177-SSA1-1998, en el apartado 7, se definen los: **“Criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución en formas farmacéuticas orales de liberación inmediata”**.

7.2. Perfil de disolución.

7.2.1. Realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como del de referencia, en las mismas condiciones experimentales.

7.2.2. El método de evaluación del perfil de disolución se debe registrar por escrito antes de realizar el estudio, incluyendo las condiciones experimentales como medio de disolución, aparato utilizado, velocidad de agitación, método de análisis, tiempo de muestreo, forma de muestreo y fórmula de cálculo.

7.2.3. Las condiciones experimentales para realizar la comparación del perfil de disolución deben ser las establecidas por la FEUM. En caso de que las condiciones no existan en ésta, se aceptan las descritas en las farmacopeas reconocidas internacionalmente. En caso de que no exista información se deberá realizar la prueba de bioequivalencia.

7.2.4. Para realizar el perfil de disolución, deben seleccionarse por lo menos cinco tiempos de muestreo (excepto el tiempo cero) que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión. Cuando el 85% del fármaco se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 minutos, no es necesario caracterizar la curva ascendente, pero los tiempos de muestreo deben estar suficientemente espaciados a lo largo del perfil de disolución.⁽³⁶⁾

4.2 Selección del Equipo de Disolución

La NOM-177-SSA1-1998 hace referencia al uso de solo dos equipos de disolución el de canastillas (I) y el de paletas (II). La elección del equipo depende de la forma farmacéutica.

El aparato de Canasta, aparato I de la USP, se prefiere para cápsulas y otros productos con tendencia a flotar. El aparato II de la USP (paletas), es generalmente preferido para tabletas.⁽¹³⁾

El aparato de disolución que se utilice debe cumplir con las especificaciones y requerimientos establecidos en el capítulo <711> de la USP (6) y estar calificado y calibrado.

En la actualidad existe una gran variedad de proveedores de este tipo de equipos: Sotax, Hason, Erweka.

4.3 Aparato I (Canastillas)

Este es utilizado para productos de liberación oral inmediata y retardada. El aparato se muestra en la Figura No. 3, consiste de: un vaso, con o sin tapa, de vidrio o de otro material inerte y transparente; un motor; un eje propulsor metálico y una canastilla cilíndrica. El vaso está parcialmente sumergido en un baño de agua adecuado de cualquier dimensión conveniente o recibe calor de un dispositivo adecuado. Durante el transcurso de la prueba, el baño de agua o el dispositivo de calentamiento mantienen la temperatura en el interior del vaso a $37^{\circ}\pm 0,5$ y garantizan que el fluido del baño se mantenga en movimiento suave y constante. El eje propulsor se coloca de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones significativas que pudieran afectar los resultados. La distancia entre el fondo interno del vaso y el fondo de la canastilla se mantiene a 25 ± 2 mm durante la prueba.⁽⁴²⁾



Fig. No. 3 Aparato I (Canastillas)

4.4 Aparato II (paletas)

Este equipo es utilizado para formas farmacéuticas de liberación inmediata, retardada y controlada. Este aparato tiene las mismas especificaciones que el aparato I, como se muestra en la Figura No. 4, a diferencia que se usa como elemento de agitación una paleta compuesta por un aspa y un eje. El eje y el aspa de la paleta pueden estar recubiertos con un material inerte adecuado.⁽⁴²⁾



Fig. No.4 Aparato II (Paletas)

4.5 Aparato IV Celda de Flujo Continuo

Este aparato se utiliza para productos de liberación controlada y retardada. El aparato IV es un sistema abierto de flujo continuo automático. El equipo se compone de un depósito y una bomba para el medio de disolución, una celda de flujo y una bañera de agua que mantiene el medio de disolución a una temperatura de $37^{\circ}\pm 0,5$.

La bomba desplaza el medio de disolución a través de la celda de flujo en forma ascendente. La bomba tiene un intervalo de operación de 240 a 960 mL por hora y las velocidades de flujo estándares son de 4, 8 y 16 mL/Min.

Los procedimientos de la prueba de disolución en los que se usa una celda de flujo deben estar caracterizados con respecto a la velocidad y las pulsaciones. La celda de flujo continuo debe ser de material inerte y transparente, se monta verticalmente con un sistema de filtrado que evita la salida de partículas no disueltas por la parte superior de la misma. Los diámetros estándares de las celdas son de 12 y 22.6 mm, el fondo cónico se rellena con perlas de alrededor de 1mm y con una de 5 mm colocada en el vértice para evitar la entrada de chorro. Se dispone de un contenedor de tableta para formas farmacéuticas especiales. El aparato está ensamblado con abrazaderas para evitar su movimiento y la bomba es independiente de la celda para evitar vibraciones.

La desgasificación de los medios es esencial para asegurar que no se formen burbujas, se puede realizar manualmente según lo descrito en la USP.⁽⁴²⁾

4.6 Condiciones Experimentales para Realizar los Estudios de Perfiles de Disolución “*in vitro*”

Las condiciones experimentales para realizar la comparación del perfil de disolución deben ser las establecidas por la FEUM. En caso de que las condiciones no existan en ésta, se aceptan las descritas en las farmacopeas reconocidas internacionalmente. En caso de que no exista información se deberá realizar la prueba de bioequivalencia.⁽³⁷⁾

Debido a que el pH, la temperatura, la agitación, la composición y el volumen del medio de disolución son variables que afectan significativamente el comportamiento “*in vitro*” del medicamento, el diseño del estudio debe corresponder a las condiciones fisiológicas. Dichas condiciones corresponden a:

- pHs similares a los jugo gástrico e intestinal.
- Temperatura del medio de disolución $37^{\circ}\pm 0,5$ °C.
- Volumen del medio de 900 mL, salvo excepciones que se justifique un volumen diferente.⁽³⁷⁾

Equipo

El aparato I USP (canasta), se prefiere para cápsulas u otros productos farmacéuticos con tendencia a flotar; el aparato II USP (paletas), se prefiere para tabletas, a menos que en la forma en que se desintegran, se observe una acumulación de las partículas en el fondo del vaso, en este caso puede utilizarse el aparato de canasta.⁽¹³⁾

El aparato de disolución que se utilice debe de cumplir con las especificaciones y requerimientos establecidos en el capítulo <711> de la USP, y estar calificado y calibrado.⁽⁴²⁾

Medio de Disolución

El estudio de disolución *in vitro* se debe de realizar en cada uno de los siguientes medios:

- I. Solución de HCl a pH 1,2. Preparado de acuerdo a las especificaciones de la USP para fluido gástrico simulado sin enzimas (FGS).
- II. Solución amortiguadora de acetato a pH 4,5. Preparado de acuerdo a la USP.
- III. Solución amortiguadora de fosfato a pH 6,8. Preparado de acuerdo a las especificaciones de la USP para fluido intestinal simulado sin enzimas (FIS).

Tiempos de Muestreo

Tiempos de Muestreo. La frecuencia y el tiempo total del muestreo tanto del producto de prueba como el de referencia debe permitir la obtención de un perfil adecuado de disolución para poder aplicar los criterios de similitud. Los tiempos de muestreo deben de ser exactamente los mismos para ambos productos.

Para realizar el perfil de disolución, deben seleccionarse por lo menos cinco tiempos de muestreo (excepto el tiempo cero) que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión. Cuando el 85% del fármaco se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 minutos, no es necesario caracterizar la curva ascendente, pero los tiempos de muestreo deben estar suficientemente espaciados a lo largo del perfil de disolución.

Durante la realización del perfil de disolución, los muestreos deben realizarse, dentro de los tiempos establecidos, con una variación que no afecte los resultados de la prueba. Se debe utilizar una curva de calibración de la sustancia de referencia para calcular por interpolación la concentración del fármaco disuelto.

El volumen extraído puede o no reemplazarse. Cuando no se reemplace el volumen, no se debe extraer más del 10% del medio de disolución. En cualquier caso, para el cálculo de porcentaje disuelto se debe considerar el volumen de la alícuota y la cantidad extraída en cada muestreo.⁽³⁷⁾

Velocidad de Agitación

Respecto a la velocidad de agitación se deberán de mantener condiciones suaves y constantes. Para el aparato I se recomienda una velocidad de agitación de 50-100 rpm, y con el aparato II de 50-75 rpm. ⁽²⁸⁾

Temperatura

La temperatura que se debe manejar es de $37\pm 0,5^{\circ}$ C. Todos los aparatos para llevar a cabo perfiles de disolución, cuentan con un baño que de manera estandarizada o automática que mantiene esta condición.

El medio de disolución es preferentemente agua desgasificada, por que los gases disueltos pueden producir burbujas que pueden modificar los resultados del ensayo. Pueden emplearse, según las características de solubilidad del principio activo o de la formulación, soluciones reguladoras de $pH\pm 0,05$. El volumen empleado es de 900 mL. ⁽⁴²⁾

4.7 Factores que Afectan la Velocidad de Disolución

La disolución depende de factores fisicoquímicos que aportan ya sea cambios en las características del soluto, esencialmente su solubilidad, o bien modificaciones en el medio donde se lleva a cabo la disolución. ^(c)

La rapidez y la magnitud con que un medicamento entra a circulación pueden estar afectadas en gran medida, por factores fisicoquímicos (polimorfismo), tecnológicos (tamaño de partícula, excipientes), etc.

4.7.1 Polimorfismo

El polimorfismo farmacéutico es la capacidad de los principios activos para adoptar diferentes configuraciones espaciales. Las formas polimórficas de un fármaco pueden tener diferentes propiedades químicas y físicas, incluyendo el punto de fusión, la reactividad química, solubilidad aparente, velocidad de disolución, propiedades ópticas y mecánicas, presión de vapor, y la densidad. Estas propiedades pueden tener un efecto directo sobre la capacidad de proceso, así como en la estabilidad del fármaco, disolución y biodisponibilidad. Por lo tanto, el polimorfismo puede afectar la calidad, seguridad, y eficacia del medicamento. ⁽⁹⁾

Un polimorfo puede presentar algunas propiedades indeseables, respecto a otros polimorfos posibles del mismo fármaco. La solubilidad es una de las principales diferencias que presentan los diferentes polimorfos, lo que trae consigo diferencias en la velocidad de disolución.

Muchos fármacos pueden existir en diferentes formas polimorfas o estados cristalinos, que tienen casi siempre velocidades de disolución diferentes. La velocidad de disolución de cada polimorfo será el factor limitante de la absorción.

Además, las diferentes formas polimórficas del fármaco puede exhibir diferentes propiedades físicas y mecánicas, incluyendo higroscopicidad, forma de partícula, densidad, fluidez y compactibilidad, que a su vez puede afectar la fabricación del producto farmacéutico,⁽⁹⁾ y a su vez esta complicación traerá consigo problemas en la velocidad de disolución de los fármacos.

4.7.2 Solubilidad

Las propiedades fisicoquímicas desempeñan un papel primario en el control de la disolución a partir de la forma farmacéutica. La ecuación de Noyes y Whitney modificada, muestra que la solubilidad acuosa es el principal factor que determina su velocidad de disolución.

Noyes y Whitney desarrollaron una ecuación sobre la base de la segunda Ley de Fick para describir el fenómeno de disolución:

$$\frac{dc}{dt} = K(C_s - C_t)$$

Donde dc/dt es la velocidad de disolución, K es la constante de proporcionalidad, C_s es la concentración de saturación (solubilidad máxima), C_t es la concentración en el tiempo y $C_s - C_t$ es el gradiente de concentración. La constante de proporcionalidad K , también se denominada constante de disolución y se ha demostrado que la ecuación sigue una cinética de primer orden.⁽²⁸⁾

4.7.3 Tamaño de Partícula

Una vez que se ha llevado a cabo el proceso de desintegración, el tiempo que tarda un medicamento en disolverse está determinado por el tamaño de partícula. Cuando el medicamento es poco soluble es recomendable reducir el tamaño de partícula. El área superficial aumenta con la disminución del tamaño de partícula, lo que trae consigo un aumento de la velocidad de disolución de los fármacos.⁽²⁸⁾

4.7.4 Excipientes

Los excipientes utilizados en una formulación deben de ser los adecuados para facilitar la preparación, la aceptación de los pacientes y el funcionamiento de la forma farmacéutica. Sin embargo, pueden ejercer diversos efectos sobre la velocidad de disolución. Aunque históricamente los excipientes se consideraban inertes, ya que por sí mismos no ejercen ninguna acción terapéutica o biológica, ni modifican la acción biológica del fármaco presente en la forma farmacéutica, actualmente se considera que pueden influir sobre la velocidad o magnitud de la absorción del fármaco.⁽²⁾

Desintegrantes: La cantidad y naturaleza del desintegrante influye a menudo de una manera crítica en la desintegración de las tabletas. La dureza de la tableta puede influir asimismo sobre la velocidad con que se lleva a cabo la desintegración y la disolución subsecuente.

Lubricantes: los lubricantes hidrófobos reducen el área de interfase efectiva fármaco-solvente por modificación de las características de superficie de los comprimidos, dando como resultado una disminución de su capacidad de humidificación y la prolongación de su tiempo de disolución; lubricantes hidrosolubles, generalmente aumentan la humidificación y mejoran así la penetración del medio de disolución, lográndose así la disminución de la tensión interfacial entre la superficie sólida y el medio de disolución.

Tensoactivos: La fase de disolución puede resultar inhibida por la escala de dispersabilidad de las partículas del medicamento o excipiente.

4.8 Correlación IV/IV

Una correlación *IV/IV* es un modelo matemático predictivo, el cual describe la relación entre una propiedad *in vitro* y una respuesta *in vivo*. (*Guidance for Industry: development of IV/IV correlations*). Este tipo de estudios se realizan con la finalidad de predecir mediante la prueba de disolución, el comportamiento en humanos, y así sustituir los estudios de bioequivalencia.

Con la realización de estos estudios se persiguen dos fines:

- 1) Obtener una prueba de disolución que sirva como sustituto del estudio de bioequivalencia, durante los cambios en el sitio de manufactura y
- 2) Ajustar especificaciones de disolución para cada estudio de disolución en particular. La farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos marca como requisito principal el punto Q, para que un medicamento se considere bioequivalente. No necesariamente los medicamentos que cumplen con el control de calidad, cumplen con condiciones de bioequivalencia. Ante esta situación se tiene que hacer énfasis en dos cuestiones:

1. El estudio de disolución *in vitro* no puede sustituir al estudio de bioequivalencia, hasta que no sea relacionado con estudios *in vivo*.
2. La comprobación de bioequivalencia realizada a un lote, no puede ser adjudicada a todos los lotes que serán manufacturados posteriormente.

Es innegable, la posibilidad de realizar a todos los lotes de producción estudios *in vivo*, es aquí donde juega un papel determinante la correlación *IV/IV* en el aseguramiento de la calidad.

La USP y la FDA cada una propone una definición de esta correlación.

USP: El establecimiento de una relación entre una propiedad biológica o un parámetro derivado de una propiedad biológica producida por una forma dosificada, y una característica fisicoquímica de la misma forma dosificada.

FDA: Mostrar una relación entre dos parámetros. Típicamente se obtiene una relación entre la velocidad de disolución *in vitro* y la velocidad de entrada *in vivo*.⁽¹⁵⁾

Para su estudio se han dividido en tres niveles, en orden descendiente según su capacidad para predecir la curva plasmática. La Tabla No. 4, muestra los parámetros utilizados, para predecir el comportamiento *in vivo*.

Nivel	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>
A	Curva de disolución	Curva de absorción
B	Momento estadístico: MDT(Tiempo Medio de Disolución).	Momento Estadístico: MRT (Tiempo Medio de Residencia).
C	Tiempo de desintegración, tiempo en disolverse 10,50 y 90%	C _{máx} , T _{máx} , Tiempo para que se absorba en 10,50 y 90%

Tabla No. 4 Parámetros usados en CIVIV dependiendo de cada nivel

Importancia de la Correlación IV/IV

Es una herramienta importantísima para poder predecir resultados de la absorción *in vivo* basados en estudios *in vitro* (perfiles de disolución).

La correlación IV/IVC puede ser usada en el desarrollo de nuevos fármacos, para reducir el número de estudios en humanos, durante el desarrollo de la formulación. El principal objetivo de la correlación IV/IVC es que sirvan como sustituto para establecer bioequivalencias.⁽¹⁵⁾

4.8.1 Nivel A

Una correlación de este tipo generalmente lineal representa una relación punto a punto entre la disolución *in vitro* y la velocidad de entrada *in vivo*. En una correlación lineal, tanto la curva de disolución *in vitro* como *in vivo* son superponibles. En este contexto, el nivel A se refiere a la relación entre la disolución *in vitro* de una forma de dosificación y una respuesta *in vivo* como puede ser la concentración de fármaco en plasma o cantidad de fármaco absorbido.⁽¹¹⁾

La ventaja de este tipo de correlación es que su desarrollo se efectúa utilizando todos los datos de niveles plasmáticos y cada punto de los tiempos de disolución. Por lo tanto refleja el perfil completo de la curva de niveles plasmáticos.^(c)

Los datos de disolución *in vitro* son suficientes para determinar el perfil farmacocinético *in vivo*. Generalmente el porcentaje de fármaco absorbido se puede calcular mediante técnicas tales como Wagner-Nelson o el modelo de Deconvolución Numérica.⁽¹⁵⁾

4.8.2 Nivel B

El nivel B de correlación IV/IV utiliza los principios del análisis del momento estadístico establece la relación entre el tiempo medio de disolución *in vitro* con los tiempos medios de residencia o disolución *in vivo* (MDT, MRT). Es un modelo matemático predictivo de la relación entre parámetros resumidos que caracterizan el curso del tiempo *in vitro* e *in vivo*.⁽¹¹⁾

4.8.3 Nivel C

Este nivel de correlación no refleja la curva completa de concentración plasmática contra tiempo, por lo que este modelo es más utilizado en el desarrollo de la formulación. Se basa en la comparación de parámetros de disolución y de absorción, por ejemplo el tiempo necesario para que se disuelva un determinado porcentaje de fármaco *in vitro* ($t_{90\%}$, $t_{50\%}$) y un parámetro farmacocinético como el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo.

En el nivel C se establece una relación de punto único entre un parámetro de disolución y un parámetro farmacocinético.⁽¹⁵⁾

CAPITULO V

VALIDACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN

Debe existir un procedimiento que describa el proceso de validación, método de análisis y estudio del perfil de disolución, ya que con esto se garantizará la calidad e integridad de los datos generados durante la ejecución y análisis de los estudios.

Este debe estar por escrito en un protocolo, que incluya las condiciones experimentales como medio de disolución, aparato utilizado, velocidad de agitación, método de análisis, tiempos de muestreo, forma de muestreo y fórmula de cálculo. Estas deben corresponder a las establecidas en la FEUM o en farmacopeas internacionales reconocidas.⁽³⁷⁾

5.1 Validación del Método Analítico

La validación de un método es el procedimiento para demostrar que el método analítico es aceptable para el fin que se pretende.⁽¹⁷⁾

El método analítico que se utilice debe estar validado, para lo cual debe de existir un procedimiento para realizar la validación de los métodos, donde se incluyan los criterios de aceptación. La unidad desarrollará el método analítico basado en farmacopeas o artículos de investigación nacionales e internacionales antes de la validación del mismo.

Se define como Validación: Evidencia experimental documentada de que un procedimiento cumple con el propósito para el que fue diseñado.⁽³⁷⁾ Los parámetros a evaluar en los perfiles de disolución, indicado por la NOM-177-SSA1- 1998 son:

Validación del Sistema

- Linealidad
- Precisión

Validación del Método

- Linealidad
- Precisión
 1. Repetibilidad
 2. Reproducibilidad
- Exactitud
- Especificidad⁽³⁶⁾

5.2 Linealidad del Sistema

Se entiende por linealidad a la habilidad del procedimiento analítico de obtener resultados de prueba que sean directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra.

El método debe de demostrar una linealidad con al menos cinco puntos por triplicado, con un coeficiente de regresión igual o mayor 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor al 3%. Para ello se prepara una curva de calibración, con al menos cinco puntos de concentración por triplicados, a partir de una solución estándar.^(f,36)

5.3 Linealidad del Método

Para evaluar la linealidad del método, igualmente se prepara una curva de calibración con al menos cinco concentraciones crecientes diferentes por triplicado (que abarquen el intervalo entre 80% y 120% de la concentración esperada de analito en la muestra). También se debe contar y medir el blanco. Se representa gráficamente la respuesta obtenida por cada disolución, en el eje de las y, frente a su concentración en el eje de x.

Y mediante el método de los mínimos cuadrados, se calcula la pendiente y la ordenada al origen. Este procedimiento debe repetirse de forma independiente por lo menos tres veces.^(f,36)

5.4 Precisión

Se define la precisión como el grado de dispersión entre una serie de mediciones obtenidas de múltiples muestreos de una misma muestra homogénea bajo condiciones establecidas.

La precisión se debe definir mediante su reproducibilidad y repetibilidad.

La precisión del sistema debe ser evaluada con el coeficiente de variación y este debe ser igual o menor al 2%.

La precisión del método es evaluada realizando la determinación de la concentración de tres diferentes muestras, con seis ensayos cada una.^(f,36)

5.4.1 Repetibilidad

Entiéndase como la precisión obtenida bajo las mismas condiciones de operación en un mismo día, por el mismo analista y en el mismo equipo, para que esta sea válida su coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor al 3%.

Para ello un analista evalúa seis muestras representativas de las mismas muestras, con los mismos reactivos y equipo. La repetibilidad del método se expresa como la desviación estándar absoluta, relativa o coeficiente de variación.^(f,36)

5.4.2 Reproducibilidad

Expresa la precisión entre laboratorios, entre diferentes analistas, etc. y su coeficiente de variación al igual no debe ser mayor al 3%.

Para evaluar la reproducibilidad del método, seis analistas en diferentes laboratorios analizan la misma muestra. La reproducibilidad del método se expresa como la desviación estándar absoluta, relativa o coeficiente de variación.^(f,36)

5.5 Exactitud

Se define como el grado de concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia.^(f)

La exactitud del método debe ser evaluada realizando la determinación de la concentración de tres diferentes muestras, con seis ensayos cada una.

El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3% en cada punto.⁽³⁶⁾

5.6 Selectividad

Es la capacidad del método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra.

Se debe demostrar la selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra, cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud⁽³⁶⁾

5.7 Rastreabilidad

Se debe tener un listado de los estudios realizados a partir de la fecha de autorización, en caso de ya contar con tal. En donde se debe de incluir: nombre del estudio, código, periodo de realización, dictamen y/o status.

Todos los registros deben de resguardarse evitando su alteración y deterioro, un mínimo de tres años o un año después de la fecha de caducidad de los medicamentos.

CAPITULO VI

EVALUACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN

El estudio de perfiles de disolución está diseñado para poder discriminar si dos productos farmacéuticos son equivalentes farmacéuticos.

El análisis comparativo de los perfiles de disolución, se debe hacer utilizando el factor de similitud. Los perfiles de disolución se pueden comparar mediante el factor de similitud. Los diferentes tiempos de muestreo, deben ser los mismos para el medicamento tanto de referencia, como el genérico. Debe utilizarse un mínimo de 12 unidades posológicas, por lote de formulación y utilizarse los valores medios de los perfiles para su comparación. Estos valores medios solo se pueden utilizar si su CV en los primeros tiempos (hasta 15 minutos) es inferior al 20% y en los subsecuentes tiempos no superior al 10%.

Las muestras deben de ser recolectadas en un número suficiente de intervalos para caracterizar por completo la curva de perfil de disolución del medicamento.

6.1 Comparación de los Perfiles de Disolución

La NOM-177-SSA1-1998 indica que para realizar la comparación de los perfiles de disolución debe de utilizarse el factor de similitud. Además de indicar lo siguiente:

- 7.4.1. El porcentaje disuelto debe calcularse con respecto a la dosis nominal del fármaco.
- 7.4.2. Se deben reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo.
- 7.4.3. Se deben graficar los porcentajes disueltos promedio y los de cada unidad de dosificación contra el tiempo.
- 7.4.4. Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud f_2 .

6.1.1 Factor de Similitud: f_2

El factor de similitud es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error al cuadrado, y es una medición de la similitud en el porcentaje de la disolución entre las dos curvas (medicamento de prueba y el de referencia).⁽¹³⁾

Factor de similitud

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

Dónde:

n = número de tiempos de muestreo.

Rt = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia.

Pt = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba.⁽³⁷⁾

Para calcular f_2 se utilizan las cantidades acumuladas del fármaco disuelto (R_t para la formulación de referencia) y P_t para la formulación problema o de prueba). Un factor de similitud entre 50 y 100 refleja similitud de dos curvas, y por lo tanto, la equivalencia en el rendimiento *in vitro* de dos productos farmacéuticos.

Cuando los dos productos farmacéuticos se disuelven el 85% o más en 15 minutos en los tres medios de disolución (1) 0,1N HCl fluido gástrico simulado USP sin enzimas; (2) un tampón de pH 4,5; y (3) un tampón de pH 6,8 fluido intestinal simulado USP sin enzimas., la comparación del perfil de disolución es innecesaria.

En los casos en que la cantidad disuelta del fármaco es superior a 85% en 15 minutos, los perfiles de disolución se consideran similares sin necesidad de aplicar ningún tratamiento matemático.

CAPITULO VII

REQUERIMIENTOS OFICIALES EN LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE INTERCAMBIABILIDAD POR PERFILES DE DISOLUCIÓN “*IN VITRO*”

Para operar como Tercero Autorizado se exigen una serie de trámites y requisitos técnicos y regulatorios, entre los que se destacan: presentar solicitud en la cual conste la capacidad legal del solicitante y demostrar que el solicitante cuenta con la capacidad técnica, legal, humana y financiera, así como con las instalaciones, equipo y tecnología para llevar a cabo las pruebas, estudios, verificaciones y demás actividades necesarias para emitir los dictámenes, etc.

La Secretaría de Salud podrá reconocer centros de investigación y organizaciones nacionales e internacionales del área de la salud, que podrán fungir como Terceros Autorizados. ⁽³²⁾

Los Terceros Autorizados que realicen las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos deben cumplir con lo establecido en la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones aplicables.

7.1 Organización

La unidad de Tercero Autorizado debe contar con un Acta Constitutiva en la cual se avale la identidad legal y el objeto social de la Unidad, éste debe dar alcance al rubro en el que se solicita la autorización. Tanto la constitución como el objeto social de la unidad no deben presentar conflicto de interés. En caso de que se encuentren en algún hospital, universidad o institución además de comprobar dicha personalidad, deberán acreditar documentalmente que han sido designados para funcionar como Tercero Autorizado dentro de sus instalaciones.

Se debe contar con una estructura organizacional que permita asegurar la confiabilidad y seguridad de los datos e información. Para ello se debe contar con un manual de la organización o equivalente con la descripción detallada de la estructura, incluyendo el organigrama (Director General, Representante legal, Responsable Sanitario, Responsable de Aseguramiento de Calidad, Coordinador del estudio Analítico, Químicos analistas, técnicos analistas y auxiliares; como mínimo) la descripción de puestos (Escolaridad, experiencia, conocimientos requeridos, funciones y responsabilidades; como mínimo), las líneas de comunicación y niveles jerárquicos que permitan la confiabilidad y seguridad de los datos e información generada.^(a)

El laboratorio debe:

- a) Demostrar personalidad jurídica que asume las responsabilidades legales derivadas de su actividad.
- b) Disponer de un organigrama actualizado que refleje claramente su organización y los niveles de responsabilidad, líneas de comunicación y dependencias de su personal.
- c) La unidad debe contar con catálogo de firmas rubricas del personal que la conforman, así como el puesto que ocupan.
- d) El personal debe guardar confidencialidad sobre las actividades desempeñadas y establecer las medidas de seguridad necesarias para proteger los derechos intelectuales.⁽²⁴⁾

7.2 Sistema de Gestión de Calidad

El sistema de gestión de calidad es el conjunto de elementos que utiliza la administración para dirigir y alcanzar objetivos y políticas de calidad de la organización. La organización debe establecer, documentar, implementar y mantener en mejora continua el sistema de calidad.

Para la confiabilidad de los resultados en el laboratorio debe contar y cumplir con un SGC, y además contar con los recursos y la autoridad suficiente, para su aplicación y desarrollo. Todos los manuales, procedimientos, políticas, programas, registros, etc., deben estar documentados, lo que significa que deben estar por escrito ya sea en papel o en forma electrónica y formar parte del SGC. Asimismo cumplir con lo siguiente:

- I. El sistema debe asegurar la correcta emisión, revisión, aprobación, difusión, actualización, control y disposición de los procedimientos.
- II. El sistema debe generar y mantener registros que cumplan con estándares de confiabilidad, integridad, seguridad, manejo y rastreabilidad, e impedir su alteración y falsificación.
- III. El sistema debe establecer los controles para la identificación, el almacenamiento, la protección, la recuperación, el tiempo de retención y la disposición de los registros.

7.3 Requisitos de Documentación

Se debe tener una estructura documental, que satisfaga todos los niveles de documentación requeridos, como a continuación se representa:



Fig. No. 5 Requisitos de Documentación en un SGC

En primer nivel tenemos al **Manual de Calidad**: Describe el alcance del SGC, refiere los procedimientos y diagramas de proceso del SGC y explica la interacción de los procesos, contiene además las políticas y objetivos de calidad, además de definir las responsabilidades y los compromisos que tiene el laboratorio de Tercero Autorizado con respecto al SGC.

En un segundo nivel tenemos los **Procedimientos Normalizados de Operación**, describen detalladamente las actividades que se realizan, para cumplir con el SGC.

En un tercer nivel, encontramos las **Instrucciones**, que detallan la forma de realizar actividades específicas que complementan a los procedimientos y los diagramas de proceso.

Finalmente, en el cuarto nivel se localizan los **formatos y registros** que nos proporcionan la evidencia de que está implantado el SGC y opera efectivamente.

Además debe establecerse un procedimiento documentado, que pueda servir para:

1. Aprobar los documentos antes de su emisión.
2. Revisar y actualizar los documentos cuando sea necesario.
3. Identificar los cambios y el estado actual de los documentos.
4. Asegurarse que los documentos aplicables se encuentren en el lugar de uso.
5. Los documentos sean legibles e identificables.
6. Prevenir el uso de documentos obsoletos.

La administración de un laboratorio de Tercero Autorizado debe definir y documentar su política y objetivos de calidad, y debe asegurar que su política sea entendible, implantada y mantenida en todos los niveles de la organización.

7.4 Manual de Calidad

El Manual de Calidad de una organización, es un documento donde se especifican la misión y visión de una organización, con respecto a la calidad así como la política de la calidad y los objetivos que apuntan al cumplimiento de dicha política.

La organización debe establecer y mantener un manual de calidad en el que se documente la misión, visión, objetivos y políticas de calidad, responsabilidades de la dirección y responsable en materia de calidad, niveles de documentación y descripción de los procesos con referencia a los procedimientos empleados, además que incluya:

1. El alcance del sistema de Gestión de Calidad.
2. Los procedimientos e instrucciones de trabajo implantados por el SGC.
3. La descripción de la interacción de los procesos.
4. Las actividades de la organización.
5. Organigrama detallado.^(a)

7.5 Control de Documentos

El Sistema de Gestión de Calidad debe mantener un control de todos los documentos que forman parte del SGC (generados internamente o por fuentes externas).

Lo anterior asegurará que:

1. Sólo tendrá acceso el personal autorizado.
2. Los documentos son revisados y aprobados antes de su emisión.
3. Están identificados los cambios y el estado de revisión actual de los documentos.
4. Se archivarán de tal forma que sea de fácil y rápido acceso. Se recomienda que se ordene en orden cronológico y se tenga una base de datos electrónica.
5. En caso de contar con documentación o registros electrónicos, se debe contar con un procedimiento que asegure el control y validación de los mismos.
6. Las versiones actuales de los documentos están disponibles en los lugares donde se requiere su uso y consulta.
7. Los documentos se mantienen legibles y fácilmente identificables

8. Los originales de los documentos maestros que presenten modificaciones, se retendrán durante 5 años después de su cancelación o sustitución.
9. Los documentos obsoletos son identificados y retirados de inmediato de los puntos de uso y consulta.

El laboratorio debe establecer y mantener un procedimiento para emisión, distribución y modificación de todos los documentos que formen parte de su sistema de calidad, tales como PNO's, regulaciones, licencias, contratos, métodos de ensayo, instructivos, manuales, etc.

Para ello debe.

- a) Utilizar bitácoras, cuadernos o formatos diseñados por el propio laboratorio que aseguren la integridad de la información (todos con número de folio consecutivo en cada hoja y fecha consecutiva), para registrar los datos y resultados de los perfiles de disolución.
- b) Elaborar los registros en forma legible, con tinta indeleble y no hacer uso de corrector en los mismos.
- c) Cancelar todos los espacios en blanco en los registros, que debieron ser llenados y que por alguna causa justificada no son utilizados, en bitácoras o cualquier tipo de registro.

7.6 Auditoria de Calidad

La Auditoria de Calidad es un proceso sistemático y documentado para obtener evidencia y evaluar objetivamente el cumplimiento del SGC.

El laboratorio debe efectuar periódicamente de acuerdo con un calendario y un programa predeterminado, auditorías internas de sus actividades para verificar que sus operaciones continúan cumpliendo con los requisitos del sistema de gestión de calidad.

El personal que efectúe las auditorías debe estar suficientemente calificado y debe ser independiente de las funciones que se estén auditando. El programa de auditoría interna debe considerar todos los elementos del sistema de gestión, incluidas las actividades de análisis. El responsable del área de calidad, debe planificar y organizar las auditorías según lo establecido en el calendario y lo solicitado por la dirección. Tales auditorías deben ser efectuadas por personal formado y calificado. Las auditorías internas pueden ser realizadas tanto por un auditor interno, como por un auditor externo contratado para tal fin. En ningún caso puede ser sustituida por auditorías externas, tales como las realizadas por el cliente, organismos de certificación, etc. Verificar que se demuestre que se realiza una auditoría interna completa por lo menos cada año que incluya todas las áreas del laboratorio y métodos de ensayo.^(a)

7.7 Acciones Correctivas y Preventivas

En el laboratorio se debe dar seguimiento a las desviaciones encontradas en la auditoría. Las acciones correctivas y preventivas son con el propósito de prevenir inconformidades, irregularidades, y de esta forma mejorar el desempeño del SGC.

El término acción correctiva se utiliza en relación con un problema que ya ocurrió; y acción preventiva se refiere a las no conformidades potenciales que aún no han ocurrido.⁽¹⁶⁾

El laboratorio debe

- a) Contar con los registros de todas las actividades realizadas para las acciones correctivas siempre que exista una no conformidad derivada de cualquier fuente.
- b) Una forma de demostrar la efectividad de las acciones correctivas es que no exista recurrencia de los problemas o no conformidades.⁽²¹⁾

Se deben identificar las mejoras necesarias y las potenciales fuentes de no conformidades ya sean técnicas o del sistema de gestión.

7.8 Instalaciones Físicas y Condiciones Ambientales

Se debe disponer de áreas perfectamente separadas e identificadas que eviten posibles accidentes o errores en los estudios, las instalaciones deben de tener una fuente de energía eléctrica de emergencia y áreas de trabajo definidas para las actividades específicas que lo requieran.

La normatividad que debe cumplir un Tercero Autorizado con respecto a la infraestructura se encuentra en la Ley General de Salud y en el Reglamento de Insumos a la Salud, en los siguientes artículos.

Art. 211 (Ley General de Salud). Para operar como Tercero Autorizado será necesario cumplir con lo siguiente:

II. Demostrar que el solicitante cuenta con la capacidad técnica, material, humana y financiera, así como las instalaciones, equipo y tecnología para llevar a cabo las pruebas, estudios, verificaciones y demás actividades necesarias para emitir los dictámenes.

Las instalaciones para realizar los perfiles de disolución, incluyendo la iluminación y las condiciones ambientales deben ser las adecuadas, para facilitar la correcta ejecución de los estudios. Las instalaciones deben ser de las dimensiones adecuadas para colocación de los equipos y servicios necesarios para realizar los estudios de intercambiabilidad.

El laboratorio debe asegurar que las condiciones ambientales no afecten los resultados.

Art. 102 (Reglamento de Insumos a la Salud). Los establecimientos, de acuerdo con lo que establezcan las Normas correspondientes, deberán reunir los siguientes requisitos:

I. Los elementos de la construcción expuestos al exterior, serán resistentes al medio ambiente y a la fauna nociva;

II. Los almacenes deberán garantizar la conservación y manejo adecuado de los insumos, a fin de evitar su contaminación, alteración o adulteración;

III. Los depósitos de agua potable estarán revestidos de material impermeable, inocuo, con superficies interiores lisas, provistos de tapas y sistemas de protección adecuados que impidan la contaminación o alteración del agua;

IV. Las áreas de oficina, laboratorios, comedor, servicios sanitarios, recepción, producción, distribución o cualquier otra área que requiera el proceso deberán estar separadas;

V. Estar provistos de iluminación suficiente, ya sea natural o artificial, adecuada a la naturaleza del trabajo, así como de ventilación adecuada para la renovación continua de aire y para evitar el calor excesivo, la condensación del calor y el polvo y;

VI. Los acabados de paredes, pisos y techos, dentro de las áreas de fabricación, operación y almacenamiento, deberán de cumplir los requisitos de textura, facilidad de limpieza e impermeabilidad.

El desarrollo de las actividades realizadas en un Laboratorio para fungir como Tercero Autorizado, tendrán que contar con las instalaciones y espacios adecuados, además de equipo de comunicación tales como: líneas telefónicas, fax, servicio de internet, correo electrónico, etc., para el correcto desempeño de las actividades.

La organización se verá obligada a contar con el plano actualizado de las instalaciones, ya que tendrá que corresponder a las áreas físicas construidas.

Infraestructura	
Áreas de Almacenamiento	muestras de retención, reactivos, residuos peligrosos
Áreas de Trabajo	pesada, área de instrumentación, área de preparación.
Comunicación	línea telefónica, internet, computadoras, fax
Condiciones ambientales	Ventilación ,iluminación, temperatura
Equipo de Apoyo	planta eléctrica de emergencia , computadoras, refrigeradores, congeladores,
Equipos y materiales de Trabajo	equipo y material necesario para realizar los análisis
Servicios	Gas, agua, luz, aire comprimido,drenaje, regaderas.lavajos, sanitarios,
Mobiliario	Casilleros, sillas, escritorios, mesas de trabajo, anaqueles
Áreas administrativas	oficinas, recepción, archivo

Tabla No.5 Infraestructura necesaria para fungir como Tercero Autorizado^(a)

Es por lo anterior que deben designarse espacios separados e identificados para cada una de las siguientes áreas.

7.8.1 Áreas Analíticas

Deberá tener el espacio necesario para el número de personas y equipo con que cuente la organización, además de tener espacio suficiente para mesas de trabajo con todos los servicios que se requieren. Estas mesas deberán tener gavetas que permitan la colocación de materiales y reactivos utilizados para la operación de los estudios de intercambiabilidad.

Además de poseer espacios para lavados, refrigeradores y anaqueles mismos que servirán para la colocación de material de vidrio, reactivos, etc., que deberán contar con la característica de ser resistentes a los productos químicos. Las paredes, pisos y techos deben de ser de pintura lavable, así como ser resistentes a las condiciones climáticas y fauna nociva (ratones, aves, etc.).

7.8.2 Área de Almacenamiento de Reactivos

Los reactivos deben organizarse de acuerdo a un sistema de identificación y clasificación elegido, para lo cual es necesario como primer paso, realizar un inventario asignando una codificación de seguridad y así se puedan identificar con claridad los riesgos reales que ofrecen los reactivos.

Se deben adquirir los reactivos a fabricantes o proveedores calificados y verificar la calidad apropiada de todos los reactivos y sustancias químicas, incluyendo los solventes. Se debe contar con un inventario de las existencias de reactivos y solventes con registro de la fecha de vencimiento y aplicar un procedimiento para la clasificación y almacenamiento de los mismos, de acuerdo a sus propiedades fisicoquímicas y grado de reactividad.

El sitio para almacenar las sustancias químicas debe contar con espacio suficiente para colocar anaqueles para reactivos y un sistema de humedad y temperatura, además estar equipado con un sistema de extracción, estantes con banda de protección y lámpara antiexplosión. En estas áreas es indispensable la señalización y los elementos de protección. Los reactivos deberán contar con un arreglo interno que evite accidentes y facilite el uso de éstos. Para ello se asignará un orden y una clasificación de la siguiente forma:

- Sustancias Químicas Inflamables
- Sustancias Sólidas
- Sustancias Líquidas
- Sustancias de Desecho

Las sustancias químicas sólidas tendrán que separarse y ordenarse de la siguiente manera:

- Sustancias inestables se deben colocar en una estructura separada y ventilada
- Sustancias corrosivas, tendrán que colocarse en recipientes especiales (agrupados en función de su compatibilidad).
- Ácidos y bases, almacenar lo más cerca del piso (máx. 60 cm.).
- Sustancias orgánicas e inorgánicas por separado.
- Sustancias oxidantes por separado.

Se deberán evitar incompatibilidades entre las sustancias químicas, ya que pueden existir reacciones violentas que traigan consigo un grave accidente.

Algunos ejemplos de sustancias incompatibles son:

	Inflamable	Explosivo	Comburentes	Tóxicos	Nocivos e Irritante
Inflamables	+	-	-	-	+
Explosivos	-	+	-	-	-
Comburentes	-	-	+	-	-
Tóxicos	-	-	-	+	+
Nocivos e irritante	+	-	-	+	+

Tabla No.6 Tabla de incompatibilidades de las sustancias peligrosas.

+Se pueden almacenar conjuntamente

-No deben almacenarse juntos

Los reactivos se colocarán en estanterías que se recomienda sean de metal o plástico, dependiendo de la clase de productos a almacenar. El estante debe mantenerse asegurado a la pared para evitar que se mueva y debe llenarse de tal manera que los recipientes que contiene líquidos y son de mayor capacidad vayan abajo, los frascos altos hacia atrás y los pequeños a delante. El producto almacenado debe ser únicamente el necesario, no se recomienda tener grandes existencias de los reactivos.

La clasificación y orden de las sustancias químicas utilizadas para la realización de los estudios, impulsará las acciones preventivas y de control para evitar accidentes y enfermedades del trabajo.

En caso de preparar soluciones reactivas y estándares deben contar con etiquetas con al menos los siguientes datos: nombre, fecha de preparación, iniciales del analista que lo preparó, concentración y fecha de vencimiento. Se debe considerar la calidad apropiada del agua para cada ensayo o análisis, dicha calidad debe ser controlada y demostrable.⁽²¹⁾

7.8.3 Áreas de Muestras de Retención

Esta área deberá tener un acceso controlado que garantice la conservación de los medicamentos (prueba y referencia), para realizar los perfiles de disolución. Las muestras tendrán que estar identificadas con el nombre del estudio, nombre del medicamento y número de lote, además de conservar muestras de retención pertenecientes al mismo lote en cantidad suficiente para tres estudios.

Para ello se debe tener perfectamente identificados los medicamentos de la siguiente manera:

Características de Identificación de los medicamentos	
Medicamento de referencia	Medicamento de prueba
Este medicamento debe de ser la presentación en venta, identificado con nombre, cantidad, número de lote, registro sanitario y fecha de caducidad.	Este medicamento puede ser en presentación de venta (producto terminado) o a granel en el envase o empaque enviado por el patrocinador, identificado con nombre, cantidad, número de lote, cuando aplique el registro sanitario y la fecha de caducidad.

Tabla No.7 Características de identificación de los medicamentos de prueba y referencia. ⁽³⁷⁾

Y contar con registros de recepción, uso, destino y balance de los medicamentos de referencia y de prueba. Además de tener registros de las condiciones de almacenamiento de las sustancias de referencia de acuerdo a su hoja de seguridad y/o certificado de análisis.

7.8.4 Área Administrativa

El laboratorio debe de contar con un área de archivo y ser de acceso controlado, con registros de humedad y temperatura que garantice que los documentos se conservan en buenas condiciones y se evita su deterioro, además de contar con todas las medidas de seguridad necesarias.

En el área de documentación deben resguardarse los siguientes documentos:

1. Historial de todas las inspecciones y auditorías.
2. El historial e informe del mantenimiento y calibración de los equipos.
3. Todos los PNOs necesarios.

Todas las actividades deben de realizarse conforme a PNOs que deben estar por escrito en forma minuciosa y entendible.

7.9 Diseño y Construcción del Laboratorio Analítico

El laboratorio debe tener un diseño apropiado para operar de forma correcta y cumplir con las funciones del laboratorio, para lo cual se requiere contar con diferentes áreas que estén separadas e identificadas, principalmente las áreas administrativas de las áreas de trabajo.

Para la construcción o cualquier modificación en el laboratorio se tendrá que tener en cuenta las siguientes características:

- Deben utilizarse materiales de construcción no inflamables, de superficies lisas, resistentes a la corrosión y de fácil limpieza.
- Los techos, paredes y suelos deben ser lisos y fáciles de lavar, impermeables a líquidos y resistentes a la acción de sustancias químicas.
- El color de techos y paredes debe ser de tonos claros malte.
- Las puertas y ventanas deben ser lo más lisas posibles, así como contar con aire acondicionado, y permitir únicamente la entrada de luz natural.

7.10 Equipos, Reactivos y Sustancias de Referencia

El laboratorio debe contar con todos los equipos e insumos necesarios para que se realicen correctamente los estudios y su análisis. De estos equipos se debe tener un inventario actualizado, los instructivos, manuales de operación y servicio del equipo accesibles al personal, además de estar localizados de forma tal que faciliten su operación, inspección, limpieza, calibración y mantenimiento.

Adicionalmente

- a) El área de pesado debe estar aislada, identificada, sin corriente de aire, ni vibraciones.
- b) Tener disponibles en los sitios donde se utilizan, los procedimientos vigentes para la operación, mantenimiento, limpieza y calibración de los equipos, además de su protección contra humedad, temperatura y vibración.
- c) Establecer específicamente sobre qué personal recae la responsabilidad del manejo, calibración y mantenimiento del equipo.
- d) Mantener registros del cumplimiento de los programas de calibración y mantenimiento del todo el equipo, dichos registros deben de contener: fecha y persona que lo realizó, etc.
- e) Realizar en sitio la calibración de los equipos que sean sensibles al movimiento.
- f) La limpieza se registrará para asegurar que se realiza cuando sea especificada.

Se debe llevar un registro e historial del mantenimiento preventivo y correctivo de los equipos, donde se enumeren todas las partes de los artículos del equipo, se definirá su función e identificará el posible efecto en la calidad en caso de que hubiera un mal funcionamiento.

También se pueden incluir frecuentes verificaciones sencillas por parte del operario, por ejemplo una inspección visual de algunas partes de la máquina que pudieran mostrar las primeras señales de fallas por venir, o bien, escuchar una variación en el sonido de la máquina que pudiera ser el desgaste de una de las partes.⁽¹⁶⁾

La calificación, calibración y mantenimiento del equipo es indispensable para obtener resultados confiables, y se deberá llevar a cabo por personal capacitado, en intervalos de tiempos predeterminados y adecuados, debiéndose conservar los registros.

Además de tener los PNO's para cada calibración y mantenimiento de cada equipo.

El equipo de disolución utilizado debe cumplir con las dimensiones y especificaciones descritas en el método general de análisis MGA 0291 de la FEUM, así como con la normatividad aplicable. Se deben realizar las pruebas de confiabilidad del equipo con tabletas calibradoras cuya certificación sea trazable y los resultados de estas pruebas deben estar dentro de los límites de aceptación y se debe evaluar la magnitud de la vibración del equipo de disolución en condiciones estáticas, y dicha vibración no debe ser mayor que 0.1 mils (aproximadamente 0.025 mm).

Los aparatos I y II de la USP se deben calibrar antes de ser usados por medio de dos tipos de calibradores aconsejados por la USP, un tipo desintegrador (prednisona) y un tipo no desintegrador (ácido salicílico).⁽²⁸⁾

7.10.1 Verificación y Calibración de los Equipos

La calibración es el conjunto de operaciones que tiene por finalidad determinar los errores de un instrumento para medir. La organización debe implantar y mantener un programa para el control y la calibración de los equipos e instrumentos que lo requieran, para garantizar que arrojan resultados seguros, fiables y exactos.

Los instrumentos de medición deben de estar calibrados por un organismo acreditado, los patrones de referencia que sean empleados, deben contar con carta de trazabilidad e informe de calibración. Además de cumplir con los siguientes requisitos:

- Debe contarse con una lista de todos los equipos existentes.
- La calibración se debe realizar con equipos con trazabilidad con patrones estandarizados.
- Lista y certificados de patrones primarios.⁽¹⁶⁾
- Lista de proveedores autorizados para calibrar instrumentos de medición y precisión.
- Las personas que realizan las calibraciones deben de tener adiestramiento o capacitación para esta tarea, o contar con el servicio.
- El sistema de calibración debe ser revisado periódicamente para asegurar que continúa siendo efectivo.
- Debe existir un Procedimiento Normalizado de Operación para la calibración del material volumétrico, o que sea de tipo A, con certificado vigente y contar con el registro que contemple la fecha en que fue dado de alta para su uso.
- Se debe contar con un procedimiento para lavado del material de vidrio que describa la actividad y la forma de verificar la efectividad del lavado.

- etiquetado visiblemente.

- Cada equipo debe de contar con una ficha o registro de calibración, que demuestre que arroja resultados dentro de los límites establecidos. Estas fichas deben de contener:
 1. Una descripción del instrumento o equipo.
 2. Procedimiento de calibración.
 3. Las condiciones ambientales para llevar a cabo la calibración.
 4. Los límites de error permisible.
 5. Fecha de calibración.
 6. Resultados de la calibración.
 7. El intervalo de calibración, además de la próxima fecha de calibración.
- Todos los instrumentos deben ser etiquetados, donde se señale el estado de calibración.

7.10.2 Calificación de los Equipos

La calificación es la acción de evaluar y documentar que las cualidades o características de los sistemas, equipos e instalaciones funcionen correctamente y que se obtienen los resultados esperados. El concepto de calificación solo aplica para evaluaciones hechas a instalaciones (áreas), equipos y sistemas.

De acuerdo a los requerimientos descritos en la NOM-059-SSA1-2013, los equipos deben estar localizados de forma tal que, que facilite su operación, limpieza y mantenimiento. El laboratorio debe de contar con la evidencia documentada de los equipos e instalaciones a través de un protocolo de calificación que son documentos escritos que explican cómo se deberá de realizar la calificación, incluyendo las pruebas a efectuarse, indicando para cada una de ellas, la metodología, los criterios de aceptación, quién lo realizo, quien lo verifico, así como fecha de elaboración, revisión y de vigencia, aunado a lo anterior esté, reúne toda la información generada durante la calificación del equipo.

Las etapas de la calificación se clasifican en:

- *Calificación de Diseño.* Es la evidencia documentada de que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipos es conveniente para el propósito proyectado. La calificación de Diseño comprende:
 1. La revisión de la especificación de requerimiento de usuario.
 2. La selección del proveedor.
 3. El contrato.
 4. La especificación funcional.

5. Las pruebas de aceptación en fábrica (FAT).
 6. Las pruebas de aceptación en sitio (SAT).
- *Calificación de la instalación.* Es la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos, cumplen con el diseño aprobado y las recomendaciones del fabricante. Esta incluye:
 1. Verificación de cumplimiento de las especificaciones.
 2. Verificación de las condiciones de instalación
 3. Verificación de la correcta instalación.
 4. Descripción del equipo.
 5. Información del fabricante.
 6. Información de la orden de compra.
 7. Información de mantenimiento.
 - *Calificación de la Operación.* Es la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos operan con los límites de operación especificados por el fabricante. Esto exige someter a prueba todos los controles de operación bajo condiciones normales y condiciones extremas, como ejemplo el reinicio de un equipo después de un corte de luz, todos los puntos de alarma, interruptores y cualquier otra indicación de operación y función.
 1. Pruebas que han sido desarrolladas a partir del conocimiento de los procesos, sistemas y equipos para demostrar que el equipo cumple con las especificaciones de diseño.
 2. Pruebas que incluyen una condición o un conjunto de condiciones que abarcan límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del “peor caso”.
 - *Calificación de Desempeño.* Es la verificación documentada de que el equipo o sistemas funcionen consistentemente y tengan la reproducibilidad del proceso.
 1. Pruebas de materiales utilizados en laproducción, sustitutos calificados o productos simulados, que hayan sido desarrollados a partir del conocimiento del proceso y las instalaciones, sistemas o equipos.

La CD debe seguir a la terminación satisfactoria de la CI y la CO. Cuando se justifique podrá realizarse simultáneamente con la CO, debe incluir pruebas que han sido desarrolladas para demostrar que el equipo se desempeña de acuerdo a los parámetros y especificaciones de los procesos.⁽⁵⁾

7.10.3 Medicamento de Prueba y de Referencia

Un medicamento de referencia es aquel que sirve de base y comparación para la elaboración de genéricos y que contiene una sustancia activa bien conocida, presentando un perfil de eficacia y seguridad suficientemente establecido. Preferentemente debe ser el medicamento innovador u original, sobre el que se ha realizado un proceso de investigación y desarrollo completo para garantizar su seguridad, calidad y eficacia en su utilización clínica. Preferentemente debe ser el medicamento innovador u original, sobre el que se ha realizado un proceso de investigación.

En caso de no existir, se debe elegir cualquiera de los siguientes en el orden en que aparecen:

- Producto cuya bioequivalencia este determinada.
- Producto que cuente con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria y que haya demostrado su seguridad y eficacia.
- Producto con una correlación *in vivo-in vitro* establecida.

El medicamento de prueba debe contar con la carta del fabricante en la que se señale si es un lote estándar de producción, o bien un lote escalonado y que fue elaborado bajo las buenas prácticas de fabricación en base a la NOM-059-SSA1-2013, o entregar carta, bajo protesta de decir la verdad, del cumplimiento de buenas prácticas de manufactura del fabricante del medicamento de prueba firmado por el Responsable Sanitario.

El medicamento de referencia puede ser entregado por el patrocinador o adquirido por el Tercero, deberá entregarse en su envase original con copia de la factura de compra. La elección del medicamento de referencia debe de estar justificado por el solicitante, en base a la NOM-177-SSA1-1998.

6.1.10. Los medicamentos de prueba y de referencia deben tener al menos un año de vigencia antes de su fecha de caducidad al momento de realizar el estudio.

6.1.11. Los medicamentos de prueba y de referencia deben almacenarse de acuerdo con las indicaciones de la etiqueta, desde su recepción hasta dos años posteriores a la conclusión del estudio, o hasta el vencimiento de la fecha de caducidad, lo que ocurra primero.

6.1.12. Los medicamentos de prueba y de referencia deben almacenarse en cantidad suficiente para realizar tres veces el estudio.

6.1.16. Los medicamentos de referencia y de prueba deben cumplir con los criterios de uniformidad de contenido descritos en el método general de análisis de uniformidad de dosis MGA 0299 de la FEUM.

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y el Consejo de Salubridad General acordaron la formación de un grupo multidisciplinario de expertos en pruebas de intercambiabilidad, el cual conocerá, estudiará y recomendará cuestiones tanto particulares como generales en relación al programa de Medicamentos Genéricos, en el cuál se tiene los siguientes acuerdos, concernientes al medicamento de referencia:

Pruebas de intercambiabilidad con el Medicamento de Referencia que no se comercializa en México

ACUERDO: Ante la falta del medicamento de referencia en el mercado nacional para realizar las pruebas de intercambiabilidad, el laboratorio interesado deberá solicitar formalmente a la Comisión de Autorización Sanitaria de COFEPRIS, la autorización para utilizar el medicamento de referencia que exista en el extranjero, con la finalidad de llevar a cabo en nuestro país las pruebas de intercambiabilidad que se requieran.

En el caso que la referencia no se encuentre en el mercado nacional ni internacional, debe cumplir con el expediente completo para producto nuevo (Perfil farmacocinético) y éste sería considerado como medicamento de referencia.

Pruebas de intercambiabilidad con el medicamento de referencia que no corresponde a la concentración

ACUERDO: Cuando el medicamento susceptible de convertirse en genérico no tiene la misma concentración que el de referencia, se aceptaran las pruebas intercambiabilidad entre medicamentos de diferente concentración, solo en el caso de que el medicamento susceptible de convertirse en genérico sea de menor concentración que el de referencia, la prueba deberá hacerse con concentraciones equivalentes.

Para el caso de suspensiones orales, se puede eximir del requisito de prueba de bioequivalencia a dosis inferiores siempre y cuando: la farmacocinética sea lineal, se haya demostrado la bioequivalencia con una dosis mayor, exista proporcionalidad en la fórmula cuali-cuantitativa y los procesos de fabricación estén validados.

¿Qué hacer cuando el producto de referencia tiene una concentración menor que el producto de prueba?

ACUERDO: Utilizar la dosis equivalente del producto cumpliendo con lo siguiente:

- Que el producto haya sido aprobado previamente, demostrando eficacia y seguridad;
- Que exista evidencia clínica que sustente el uso de la dosis propuesta;
- Que las dosis tengan la misma indicación terapéutica, y

- Que se tenga respuesta lineal demostrable, documental o experimentalmente en el intervalo de concentraciones.

Pruebas de intercambiabilidad en diferentes formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata, respecto al medicamento de referencia

ACUERDO: Se pueden comparar entre si diferentes formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata siempre y cuando se demuestre bioequivalencia con el medicamento de referencia.^(4, a)

7.10.4 Sustancias de Referencia

Las sustancias de referencia son muy importantes ya que de ello dependerá la confiabilidad y calidad de los resultados obtenidos. Se deben utilizar sustancias de referencia trazables con patrones de referencia de reconocimiento nacional o internacional.

Las indicaciones de almacenamiento y usose encuentran en la etiqueta de cada estándar de referencia, ya que se deben tener registros de las condiciones de almacenamiento de las sustancias de referencia de acuerdo a su hoja de seguridad y/o certificado de análisis.

La etiqueta incluye advertencia de seguridad, información exigida para sustancias controladas y valores de cálculo para estándares con aplicaciones cuantitativas. Para calibradores, se expresan los intervalos de aceptación. En caso de ser necesario los estándares de referencia de USP se envían con hoja de datos técnicos.^(d)

Se debe llevar registro del control de las sustancias de referencia en el que se indiquen existencias, balances, fecha de uso, lote, vigencia, pureza y grado. Las sustancias de referencia empleadas deben contar con certificado de análisis, en el que señale pruebas de identidad y pureza, referencia, lote, vigencia, pureza y grado. Las sustancias de referencia secundarias deben ser trazables con respecto a una de referencia primaria. Las sustancias de referencia deben almacenarse bajo condiciones controladas de humedad y temperatura indicadas para cada una de ellas.

Estos se deben de guardarse en sus envases cerrados con su tapón original, lejos del calor y de la humedad, y protegidos contra la luz.

La USP proporciona hojas de datos de seguridad de materiales, para todos los estándares de referencia, además de enviar hojas adicionales de datos específicos (intervalos de estándares de referencia para prueba de verificación del rendimiento de disolución, certificados USP, cromatogramas típicos, etc). USP no proporciona certificados de análisis, toda la información para usos oficiales de un estándar de referencia se encuentra en la etiqueta del estándar.

7.11 Personal

El laboratorio debe tener un número suficiente de personal permanente con el nivel de experiencia necesario para que sea técnicamente competente y contar con un organigrama que incluya el perfil de puestos, además de constar por escrito las obligaciones y responsabilidades del personal.

Se debe contar con los expedientes del personal involucrado en la organización, los cuales deben contener lo siguiente: constancias de capacitación, evidencia documentada del conocimiento de los procedimientos técnicos y de calidad, C.V actualizado anualmente que avale la experiencia para desempeñar las funciones asignadas de acuerdo al puesto, así como contar con cartas de confidencialidad y no conflicto de interés.

El laboratorio debe contar con un Director General, Representante Legal, Responsable Sanitario, Responsable de Aseguramiento de Calidad, Coordinador del Estudio Analítico, Químicos Analistas, Técnicos Analistas y Auxiliares, teniendo las siguientes características:

1. **RESPONSABLE SANITARIO.** Ser responsables del área de la salud con título y cédula profesional, además de contar con el aviso de responsable sanitario que contenga su nombre completo, profesión, fecha de emisión del aviso y horario de asistencia, además de tener la autorización sanitaria vigente, y en caso de ya no ser vigente contar con la solicitud de trámite de renovación.
2. **COORDINADOR DEL ESTUDIO.** Debe ser un profesional del área químico-biológica con la capacitación o experiencia que le permita asumir la responsabilidad de la realización de las pruebas y análisis.
3. **RESPONSABLE DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD.** Debe de ser un profesional de área químico-biológica y tener conocimiento en el área de regulación sanitaria, en sistemas de gestión de calidad, buenas prácticas de laboratorio, NOM-177-SSA1-1998 además de supervisar el cumplimiento de los estudios.

Personal	Funciones
Responsable Sanitario	<p>Aprobar los métodos de análisis para evaluar las pruebas de intercambiabilidad.</p> <p>Aprobar el informe de validación del método analítico.</p> <p>Autorizar cualquier desviación de la ejecución de las actividades establecidas en los procedimientos.</p> <p>Gestionar trámites ante COFEPRIS.</p>
Coordinador del estudio	<p>Dirigir técnicamente las pruebas y análisis, así como el procesamiento de los datos, la interpretación e informe de resultados.</p> <p>Permitir que se realice el seguimiento del estudio, las auditorías internas y las de la autoridad sanitaria.</p> <p>Autorizar cualquier desviación de la ejecución de las actividades establecidas en los procedimientos.</p>
Responsable de aseguramiento de Calidad	<p>Verificar que se cumple:</p> <ol style="list-style-type: none"> Buenas Prácticas de Laboratorio Que los datos se registren oportunamente en los formatos. Que los medicamentos de prueba y referencia se almacenan bajo las condiciones indicadas y que se llevan los registros de contabilidad correspondientes. Que el manejo y almacenamiento de las muestras se realice de acuerdo a procedimientos establecidos. <p>Mantener los informes de las evaluaciones.</p> <p>Informar cualquier anomalía a responsable sanitario y al coordinador del estudio.</p>

Tabla No.8 Funciones del personal involucrado. ^(a)

El coordinador del estudio debe ser independiente del responsable de aseguramiento de calidad, e igualmente deben de estar capacitados para realizar sus funciones.

7.11.1 Capacitación del Personal

La unidad de Tercero Autorizado debe establecer un sistema de capacitación documentado que se mantenga actualizado de acuerdo con su política, para asegurar la capacitación de su personal en los aspectos técnicos y administrativos.

Se contará con un programa de capacitación donde se indicará como mínimo: contenido, participantes, instructores, frecuencia, sistema de evaluación y constancia de la realización. Para ello debe existir un programa documentado continuo para la capacitación y adiestramiento del personal en las funciones que desempeñe. La capacitación requerida debe depender de la habilidad, calificaciones y experiencia del personal involucrado.

Las etapas necesarias de capacitación pueden incluir:

1. Un periodo de inducción.
2. Un periodo de trabajo bajo supervisión de verificadores con experiencia.
3. Capacitación continua durante el periodo laboral para mantenerse al día con el desarrollo tecnológico.⁽²²⁾

Se debe presentar la evidencia del seguimiento al programa de capacitación, así como la verificación de eficacia del mismo. El programa de capacitación deberá contener como mínimo cursos en los siguientes temas: Sistemas de Gestión de Calidad, Aseguramiento de Calidad, Higiene y Seguridad, Buenas Prácticas de Laboratorio, temas inherentes al proceso y necesidades de capacitación detectadas.⁽²⁴⁾

En la NOM-059.SSA1-2013 en su apartado siete, establece los puntos mínimos de capacitación y obligaciones del personal.

7.1 Responsabilidades.

7.1.1 El personal debe recibir inducción en BPF desde su contratación, entrenamiento en las actividades que va a realizar y capacitación continua.

7.1.3 Debe existir un organigrama, autorizado y actualizado, en el que se establezcan claramente los niveles de autoridad y las interrelaciones de los diferentes departamentos o áreas.

7.1.4 Debe existir un Responsable Sanitario de conformidad con las disposiciones jurídicas aplicables, el cual debe ocupar el mayor nivel jerárquico de la Unidad de Calidad y reportar a la máxima autoridad de la organización.

7.1.6 El Responsable Sanitario designará por escrito a la(s) persona(s) que atenderá(n) cualquier eventualidad cuando éste se encuentre ausente, el o los cuales tendrán que contar con los requisitos establecidos en las disposiciones jurídicas aplicables y con la formación académica, conocimientos y experiencia suficiente para la toma de decisiones en aspectos de BPF.

7.1.7 El Responsable Sanitario debe autorizar los documentos maestros que garanticen el cumplimiento de BPF y los documentos básicos del sistema de gestión de calidad, los documentos generados a partir de éstos podrán ser firmados conforme a lo declarado en su sistema de documentación.

7.1.10 El personal debe conocer y comprender claramente sus responsabilidades y funciones, así como los principios de las BPF vigentes que le apliquen.

7.1.11 Deben establecerse por escrito el perfil, descripción y responsabilidades de cada puesto y ser congruentes a las operaciones y a la aplicación de las BPF.

7.1.12 Debe existir un sistema de selección, capacitación, evaluación y calificación, que garantice que el personal cuenta con la formación académica, conocimientos y experiencia necesarios para que desempeñen sus funciones y responsabilidades de acuerdo a lo previsto en el perfil.

7.1.13 Debe existir un programa anual de capacitación que incluya temas de BPF, operaciones específicas al puesto, higiene y seguridad, se debe conservar evidencia de su aplicación. La capacitación debe incluir temas específicos para el personal que trabaja en áreas donde existen riesgos de contaminación o manipulación de materiales o productos altamente activos, tóxicos o sensibles.

7.1.14 La efectividad de la capacitación debe evaluarse periódicamente, a través de pruebas de competencia que demuestren la habilidad o pericia del personal en las tareas asignadas.⁽³⁰⁾

7.12 Residuos Peligrosos

Se define como residuo peligroso:

Residuo que posea alguna de las características de corrosividad, reactividad, toxicidad, inflamabilidad o biológico infeccioso que les confiera peligrosidad, así como envases, recipientes, embalajes y suelos que hayan sido contaminados.⁽³⁴⁾

La organización tiene que contar con un programa donde se especifique la identificación, almacenamiento, recolección, transporte y destino final de los residuos peligrosos, además de tener un área específica e identificada para su almacenamiento.

Se debe contar con un sistema documentado en un procedimiento que asegure el cumplimiento de las disposiciones legales en materia ecológica y sanitaria para el destino final de residuos.⁽³⁴⁾

Existe un manifiesto de entrega, transporte y recepción de residuos peligrosos y tiene como objetivo asegurar el manejo adecuado de los residuos peligrosos generados dentro del territorio nacional.

7.12.1 Clasificación

Para la clasificación de los residuos se deben tener en cuenta:

- Las actividades desempeñadas en el centro de trabajo.
- Las propiedades fisicoquímicas de los residuos
- Las operaciones de tratamiento.

En la NOM-052-SEMARNAT-2005 se encuentran un listado de los Residuos Peligrosos, y la forma en que son clasificados, para poder ser almacenados:

Primera Lista: Clasificación de los residuos peligrosos por fuente específica.

Segunda Lista: Clasificación de los residuos peligrosos por fuente no específica.

Tercera Lista: Clasificación de residuos peligrosos resultado del desecho de productos químicos fuera de especificaciones o caducos.

Cuarta Lista: Clasificación de Residuos Peligrosos resultado del desecho de productos químicos fuera de especificaciones o caducos.

Quinta Lista: Clasificación por tipo de residuo, sujetos a condiciones específicas de manejo.⁽²⁹⁾

Se deberá consultar este listado, ya que la clasificación y adecuado almacenamiento, permitirá hacer un buen gestionamiento de los RP.

Además dependiendo de la cantidad de RP generados, los encargados están obligados a contar con las siguientes documentos, dependiendo de la cantidad de residuos que genere, como se muestra en la siguiente tabla:

Categoría	Gran generador	Pequeño Generador	Microgenerador
Cantidad de Generación	A partir de 10 ton	Más de 400 kg	Hasta 400 kg
Registro ante la SEMARNAT	SI	SI	SI
Presentar a consideración plan de manejo	SI		
Contar con bitácora de movimientos	SI	SI	
Presentar informe anual (COA)	SI		
Contar con Seguro Ambiental	SI		
Sujetar sus Residuos a un Plan de Manejo		SI	SI
Registrar ante autoridades municipales o estatales			SI
Llevar sus RP a los centros de acopio autorizados			SI
Contratar el servicio con empresas autorizadas	SI	SI	SI

Tabla No.9 Obligaciones del generador de RP de acuerdo a su categoría

7.12.2 Manejo

En el laboratorio debe existir un procedimiento que indique el manejo adecuado, para envasar y etiquetar los recipientes que contengan los residuos peligrosos. Para posteriormente aplicar una serie de normas de seguridad que permitan su almacenamiento y transporte de estos, por la empresa encargada.

Por ello es igualmente importante la capacitación del personal para informales de los peligros que puedan presentarse ante un mal manejo de las sustancias químicas en su área de trabajo, asimismo todas las sustancias químicas que se encuentren en el laboratorio deberán contar con su correspondiente Hoja de Datos de Seguridad, que deberán estar disponibles para ser inspeccionadas por el personal que requiera trabajar con alguna de ellas.

Envasado y Etiquetado

De manera general, los residuos peligrosos se deben manejar, envasar y etiquetar de la siguiente manera:

1. Se deben ocupar contenedores compatibles, que además no se encuentren dañados o deteriorados. La tapa del contenedor debe tener un cerrado de tornillo, para evitar derrames. La capacidad de los residuos líquidos, no debe de superar los 25 litros ya que dificulta su manipulación. Los residuos generados en pequeñas cantidades pueden ser envasados en recipientes de vidrio color ámbar de 1 a 4 litros y latas de aluminio para solventes.
2. Cada residuo debe envasarse en forma individual, ya que algunos residuos pueden ser altamente reactivos.
3. El etiquetado debe ser de forma visible, con el nombre de RESIDUO PELIGROSO, además de los siguientes datos: composición del residuo, código de identificación, nombre dirección y teléfono del titular, fecha del envasado y quien etiquetó.



Figura No. 6 Ejemplo de Etiqueta de RP

En el transporte de embalajes o envases con residuos peligrosos compatibles, pero con diferentes riesgos, el envase y el embalaje exterior, deberá de portar las etiquetas de riesgo primario y cuando se requiera de riesgo secundario.

SIMBOLOS BÁSICOS

- Bomba explotando (peligro de explosión)
- Flama (peligro de incendio)
- Calavera y tibias cruzadas (peligro de envenenamiento)
- Trébol esquematizado (peligro de radioactividad)
- Líquidos goteando de dos tubos de ensayo sobre una mano y un metal (peligro de corrosión).

SIMBOLOS COMPLEMENTARIOS

- Flama sobre un círculo (oxidantes o peróxidos orgánicos)
- Cilindro de gas (gases comprimidos no inflamables, no tóxicos)
- Tres medias lunas sobre un círculo (sustancias infecciosas)
- Siete franjas verticales (sustancias peligrosas varias)

Las características de las etiquetas deben de ser las siguientes:

1. Deben ser cuadradas de dimensiones mínimas de 100×100 mm de lado, salvo en el caso de los envases y embalajes que por sus dimensiones sólo pueden llevar etiquetas más pequeñas, con los vértices opuestos en posición vertical en forma de diamante o rombo, con una línea del mismo color que el símbolo, a 5mm del borde exterior y paralela a esté.
2. Las etiquetas deben de estar divididas en dos mitades, la mitad superior se reserva para el símbolo y el inferior para el número de clase, quedando optativo el texto correspondiente al riesgo.
3. Los símbolos, los textos y los números deben de imprimirse en negro en todas las etiquetas, excepto; si es CORROSIVO debe de figurar en blanco el texto.
4. En las etiquetas con fondo verde, rojo o azul podrán figurar en blanco.
5. Todas las etiquetas deben de ser de alta resistencia, de tal manera que no sufran decoloración o deformación en su uso normal.
6. Cuando una sustancia, material o residuo, presente más de un riesgo importante (ejemplo: riesgo de incendio y riesgo de envenenamiento), el envase y embalaje debe llevar, además de la etiqueta correspondiente al riesgo primario, etiquetas secundarias que indiquen los riesgos secundarios importantes.⁽³⁸⁾

7.12.3 Almacenamiento

Se debe contar un espacio separado e identificado para el almacenamiento temporal de los residuos peligrosos de pequeños y grandes generadores.

El almacenamiento de los residuos no debe ser superior a los 6 meses, y se deberá tener un registro de las entradas y salidas de los mismos. La construcción del almacén y dispositivos de seguridad deberán diseñarse e instalarse conforme al volumen generado de residuos peligrosos.

Uno de los mayores riesgos que se deriva del manejo de residuos peligrosos es el que resulta de mezclar dos o más que sus características fisicoquímicas resultan incompatibles. Para lo cual se recomienda la siguiente clasificación:

Clasificación en Almacén	Zona	Ejemplo:Residuos
Metales pesados	Metales pesados	acumuladores de plomo-ácido
Residuos Generales	Aceites	aceite gastado de la lubricación de partes móviles de equipo
	Grasas	grasa lubricante usada en rodamiento y partes móviles
	Tóxicos	envases vacíos, reactivo químico caduco
	Inflamables	solventes orgánicos

Tabla No.10 Almacenamiento de los residuos peligrosos.

El almacén de residuos peligrosos además debe de contar con dispositivos de seguridad como: alarma, extintor, canaletas, techo y paredes de material no inflamable, tambores cerrados con tapas y letreros de identificación, como a continuación se muestra:

Características	Código de Peligrosidad de los Residuos
Corrosividad	C
Reactividad	R
Explosividad	E
Toxicidad	Te: ambiental, Th: aguda y Tt: crónica
Inflamabilidad	I
Biológico-Infecioso	B

Tabla No. 11 Códigos de Peligrosidad de los Residuos (CPR).

También, se debe contar con el contrato de retiro y disposición de los residuos peligrosos, así como una bitácora para el registro de volumen retirado, fecha de control de entrada y salida del almacén temporal para residuos peligrosos.

El laboratorio de los residuos peligrosos conservará la copia del manifiesto que le entregue el transportista, para su archivo y firmará el original, mismo que deberá de remitir de inmediato al generador, se debe presentar al menos los últimos tres manifiestos de retiro de los residuos peligrosos.

**SECRETARIA DE MEDIO AMBIENTE, Y RECURSOS NATURALES
SUBSECRETARÍA DE GESTIÓN PARA LA PROTECCIÓN AMBIENTAL
DIRECCION GENERAL DE GESTIÓN INTEGRAL DE MATERIALES Y
ACTIVIDADES RIESGOSAS**

**MANIFIESTO DE ENTREGA TRANSPORTE Y RECEPCION
DE RESIDUOS PELIGROSOS**

GENERADOR	1.-NÚM. DE REGISTRO AMBIENTAL (o Núm. de Registro como Empresa Generadora)		2.-No. DE MANIFIESTO	3.- PAGINA	
	4.- RAZON SOCIAL DE LA EMPRESA GENERADORA: _____				
	DOMICILIO: _____		C.P. _____		
	MUNICIPIO O DELEGACION: _____		EDO: _____		
TEL. _____					
5.- DESCRIPCION (Nombre del residuo y características CRETIB)		CONTENEDOR		CANTIDAD TOTAL DE RESIDUO	UNIDAD VOLUMEN/PESO
		CAPACIDAD	TIPO		
6.- INSTRUCCIONES ESPECIALES E INFORMACION ADICIONAL PARA EL MANEJO SEGURO					
7.- CERTIFICACION DEL GENERADOR: DECLARO QUE EL CONTENIDO DE ESTE LOTE ESTA TOTAL Y CORRECTAMENTE DESCRITO MEDIANTE EL NOMBRE DEL RESIDUO, CARACTERISTICAS CRETIB, BIEN EMPACADO, MARCADO Y ROTULADO, Y QUE SE HAN PREVISTO LAS CONDICIONES DE SEGURIDAD PARA SU TRANSPORTE POR VIA TERRESTRE DE ACUERDO A LA LEGISLACION NACIONAL VIGENTE. NOMBRE Y FIRMA DEL RESPONSABLE _____					
TRANSPORTE	8.- NOMBRE DE LA EMPRESA TRANSPORTISTA: _____				
	DOMICILIO: _____		TEL. _____		
	AUTORIZACIÓN DE LA SEMARNAP: _____		NO. DE REGISTRO S.C.T. _____		
	9.- RECIBI LOS RESIDUOS DESCRITOS EN EL MANIFIESTO PARA SU TRANSPORTE.				
NOMBRE: _____		FIRMA _____			
CARGO: _____		FECHA DE EMBARQUE: _____			
		DIA MES AÑO			
10.- RUTA DE LA EMPRESA GENERADORA HASTA SU ENTREGA.					
11.- TIPO DE VEHICULO _____		No. DE PLACA: _____			
DESTINATARIO	12.- NOMBRE DE LA EMPRESA DESTINATARIA: _____				
	NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE LA SEMARNAP: _____				
	DOMICILIO: _____				
	13.- RECIBI LOS RESIDUOS DESCRITOS EN EL MANIFIESTO.				
OBSERVACIONES: _____					
NOMBRE: _____		FIRMA: _____			
CARGO: _____		FECHA DE RECEPCIÓN: _____			
		DIA MES AÑO			

Para cualquier aclaración, duda y/o comentario con respecto a este trámite, sirvase llamar al sistema de Atención Telefónica a la Ciudadanía (SACTEL) a los teléfonos 5480 2000 en el D.F. y área metropolitana, del interior de la república sin costo para el usuario al 01800 0014800 o desde Estados Unidos y Canadá al 1888 5943372 o directamente al Instituto Nacional de Ecología a los teléfonos 5624-3442 o 5624-3495

Fig. No. 7 Manifiesto de Entrega, Transporte y Recepción de Residuos Peligrosos

7.13 Higiene y Seguridad

En un laboratorio analítico el personal se encuentra siempre expuesto a riesgos o accidentes, como explosiones, quemaduras, incendios, intoxicaciones, etc., para ello deben tomar las medidas preventivas pertinentes contra dichos riesgos para responder en forma inmediata y adecuada en caso de accidente.

Por lo tanto el responsable del Laboratorio debe asignar una Comisión de Higiene y Seguridad ó Protección Civil, que establezca, registre y de seguimiento a medidas de Seguridad establecidas por el mismo, las cuales estarán escritas y detalladas en un manual de seguridad, así como en un PNO para llevar a cabo dichas medidas de prevención, y se cercioren de crear un ambiente de trabajo adecuado. Instruir al personal en el manejo de equipo de seguridad y primeros auxilios.

Además de un procedimiento y registro para el control de fauna nociva, entre las que deben incluir plano de localización de trampas, lámparas y trampas electrónicas para insectos voladores. Asimismo, la unidad deberá presentar al menos los últimos tres certificados del servicio de fumigación (deberá contener el nombre del producto aplicado, la concentración y el área de aplicación) en donde se revisará que el aplicador cuente con licencia sanitaria para poder realizar el servicio de fumigación.

Los propietarios de los establecimientos deberán aplicar los criterios de buenas prácticas de higiene en materia de prevención y control de la fauna nociva, establecidas en las normas correspondientes y demás disposiciones aplicables.⁽³²⁾

7.13.1 Medidas de Seguridad

Para la minimización de los posibles riesgos en un laboratorio, se deben tener y aplicar una serie de medidas preventivas entre las cuales están:

- Evitar el consumo dentro del laboratorio de cigarros, bebidas y alimentos.
- El personal del laboratorio deberá usar el equipo de protección adecuado para la realización de sus actividades.
- Todo el personal que maneja muestras, debe conocer sus propiedades para su manejo, almacenamiento y destrucción.
- Almacenar de forma adecuada los reactivos utilizados.
- Practicar buenos hábitos de Higiene y Salud.
- Disponer de información acerca de las sustancias químicas utilizadas.
- No acumular materiales en las superficies de trabajo.
- Equipar el laboratorio con un sistema de ventilación general.
- Contar con un servicio de limpieza del laboratorio.

7.13.2 Equipo de Protección

El uso de equipo de protección personal es indispensable para el trabajo en el laboratorio, ya que salvaguarda la integridad de los analistas, además de minimizar las secuelas en caso de un posible accidente.

Dentro de las principales características que debe cumplir el equipo de seguridad están que sea capaz de proteger áreas expuestas del cuerpo humano y que este elaborado de material resistente para evitar que se exponga el cuerpo humano a un riesgo determinado.

Todo el personal que laboré en el laboratorio deberá portar equipo de protección como lo es:

- Lentes de Seguridad
- Bata de Laboratorio
- Mascarilla o careta
- Guantes
- Zapatos de Seguridad

En el laboratorio se deben tener asignados dispositivos de seguridad contra incendios, explosiones, etc.

	Dispositivo de Seguridad
Incendio	Extintores, se recargan anualmente
Derrame de un líquido	Regaderas y lavaojos
Cortadura	Botiquín de Primeros Auxilios
Temblor	Flechas de Señalización

Tabla No. 12 Dispositivos de Seguridad requeridos en un laboratorio analítico

Por lo anterior se debe contar con un programa de contingencia en caso de derrames, fugas o accidentes, fallas eléctricas, fallas de equipos o ausencia de personal.⁽¹⁾

7.13.3 Señalización

Para la correcta aplicación de las medidas de seguridad el laboratorio debe contar con las señalizaciones de las rutas de evacuación en el inmueble para casos de emergencia y aplicación de colores, que permitan al personal identificar e interpretar de forma clara los peligros presentes en el laboratorio. A continuación se muestra una tabla con los colores de seguridad que deben ser utilizados en el laboratorio, con su significado e indicaciones:

Color de Seguridad	Significado	Indicaciones
ROJO	Paro	Alto y dispositivos de desconexión para emergencias
	Prohibición	Señalamientos para prohibir acciones específicas
	Material, equipo y sistemas para combate e incendios	Identificación y localización
AMARILLO	Advertencia de peligro	Atención, precaución. Identificación de fluidos peligrosos
	Delimitación de áreas	Límites de áreas restringidas
	Advertencia de peligro por radiaciones	Señalamiento para indicar la presencia de material radioactivo
VERDE	Condición segura	Identificación de tuberías que conducen fluidos de bajo riesgo. Señalamientos para indicar salidas de emergencia, rutas de evacuación, zonas de seguridad, lugares de reunión, lavaojos
AZUL	Obligación	Realizar acciones específicas

Tabla No. 13 Colores de Seguridad y Significado.⁽³⁶⁾

Identificar la ruta de evacuación, las salidas de emergencia, los puntos de reunión deben de estar claramente identificados y sin obstrucción. Conjuntamente se debe evidenciar la realización de simulacros.

Toda señal de seguridad e higiene podrá complementarse con un texto fuera de sus límites y este texto cumplirá con lo siguiente:

- a) ser un refuerzo a la información que proporciona la señal de seguridad e higiene;
- b) la altura del texto, incluyendo todos sus renglones, no será mayor a la mitad de la altura de la señal de seguridad e higiene;
- c) el ancho de texto no será mayor al ancho de la señal de seguridad e higiene;
- d) estar ubicado abajo de la señal de seguridad e higiene;
- e) ser breve y concreto;
- f) ser en color contrastante sobre el color de seguridad correspondiente a la señal de seguridad e higiene que complementa, o texto en color negro sobre fondo blanco.⁽³⁹⁾

Igualmente todas las tuberías presentes en las instalaciones deben ser identificadas con un color de seguridad, como se muestra en la siguiente tabla:

Color de Seguridad	Significado
Rojo	Identificación de tuberías contra incendios
Amarillo	Identificación de fluidos peligrosos
Verde	Identificación de fluidos de bajo riesgo

Tabla No. 14 Colores de Seguridad para tuberías y su significado. ⁽³⁹⁾

7.14 Informe Final

Al final de la realización de los estudios se tiene que elaborar un informe de la comparación de perfiles de disolución, que incluya lo siguiente en base a la NOM-177-SSA1-1998:

7.5.1. Descripción de los medicamentos: denominación común internacional (DCI), denominación genérica, denominación distintiva, forma farmacéutica, dosis, número de lote, fecha de caducidad y fabricante.

7.5.2. Condiciones de prueba: aparato utilizado, medio de disolución, velocidad de agitación, temperatura del medio, tiempos de muestreo, volumen de la alícuota tomada, indicando si hubo o no reposición del medio de disolución.

7.5.3. Breve descripción del método analítico para la disolución.

7.5.4. Resumen de los métodos para la valoración y uniformidad de contenido.

7.5.5. Resumen de la validación del método analítico.

7.5.6. Resultados analíticos.

7.5.7. Dictamen.

El informe final debe contener los siguientes resultados analíticos:

- a) El porciento de valoración del medicamento de prueba debe de estar dentro de los límites farmacopeicos y no diferir más del 5% del medicamento de referencia.
- b) Los medicamentos de prueba y de referencia deben de cumplir con los criterios de uniformidad de dosis de acuerdo a MGA 0299 de la FEUM.
- c) El coeficiente de variación del porcentaje disuelto es igual o menor al 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual al 10% para los tiempos subsecuentes.
- d) Cálculos estadísticos si no se cumple con el numeral C.⁽³⁶⁾

A continuación se muestra una lista de los procedimientos Normalizados de Operación No Normativos recomendados en el Apéndice C de la NOM-177-SSA1-1998.

Rubros	Procedimientos Normalizados de Operación
Organización	Procedimientos relacionados con la descripción del puesto, designación de las responsabilidades y niveles de comunicación
Instalaciones	Limpieza, mantenimiento, acceso a las diferentes áreas y controles ambientales
Personal	Contratación, capacitación y seguridad
Equipo e instrumentos	Verificación, calibración, uso, limpieza, mantenimiento preventivo, mantenimiento correctivo y manejo de contingencias
Perfiles de Disolución	Criterios de aceptación, desarrollo, validación, ejecución de las pruebas, cálculos, interpretación y dictamen
Soluciones y reactivos	Preparación, identificación, uso y almacenamiento
Sustancias de Referencia	Certificación, peso y almacenamiento
Control de Documentos	Procedimientos relacionados con el asentamiento, supervisión, corrección, autorización, integridad, almacenamiento y niveles de acceso a la información
Residuos Peligrosos	Control, manejo, almacenamiento y disposición final
Higiene y Seguridad	Manejo de contingencias, relacionados con: seguridad, fallas eléctricas, fallas de equipo, ausencia de personal
Auditorías	Procedimiento de auditorías internas y procedimiento de selección de auditores
Acciones Correctivas y Preventivas	Procedimiento para elaborar acciones correctivas y preventivas y Procedimiento para realizar análisis de riesgo.
Muestras	Recepción, identidad, muestreo, manejo, almacenamiento, transporte, valoración, uniformidad de contenido, manejo y destino final de los medicamentos

Tabla No. 15 Procedimientos Normalizados de Operación requeridos para fungir como Tercero Autorizado.
(36)

DISCUSIÓN

Se definió a un Tercero Autorizado como una unidad clínica o analítica autorizada por COFEPRIS para realizar pruebas de intercambiabilidad, entre un medicamento innovador o de referencia y uno de prueba (genérico). Actualmente se cuenta con 60 unidades analíticas y clínicas para realizar estudios de intercambiabilidad en México, de las cuales alrededor del 40% se localizan en provincia.

En el LGS exige a todos los medicamentos no originales, estudios de intercambiabilidad realizados por un Tercero Autorizado, para su comercialización, que garantizan la bioequivalencia con respecto al producto innovador, pasando a ser todos los medicamentos no originales Genéricos Intercambiables. Además estas pruebas también son solicitadas para obtener o renovar el registro sanitario de un medicamento genérico. , lo anterior, refleja un avance en cuestión de salud en México, ya que con ello se garantizará la seguridad y eficacia de todos los medicamentos.

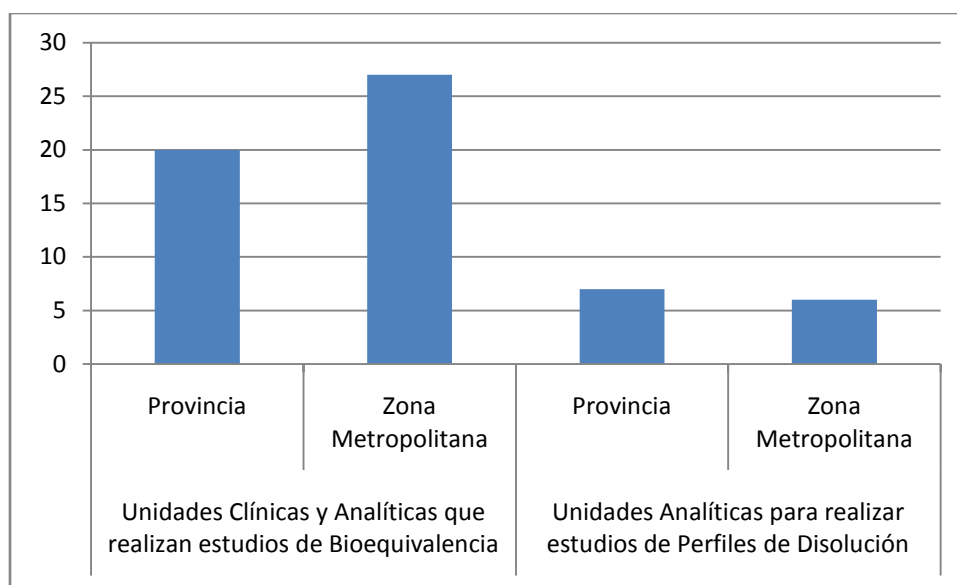


Gráfico No. 1 Relación de Unidades Clínicas y Analíticas de Terceros Autorizados⁽²⁴⁾

Probablemente la mayor dificultad para obtener la autorización para fungir como Tercero Autorizado se deba esencialmente a la falta de presupuesto para contar con una infraestructura y organización que requiere un alto presupuesto por los elevados precios de los equipos, instalaciones, áreas, servicios de mantenimiento y calibración, así como alto costo del personal que se maneja, ya que tienen que ser profesionales del área de la salud y con una amplia experiencia científico-técnica, por la complejidad de los estudios a realizar. Además con la entrada del Seguro Popular, el gasto en medicamento ha aumentado, y se espera que la demanda en medicamentos genéricos aumente debido a que más personas se afilien a este programa de salud, ya que el sector

público compra una mayor proporción de medicamentos genéricos., lo que nos conlleva a pensar que tal vez tenga demanda el campo laboral de los Terceros Autorizados.

Realizando la revisión de los requisitos para fungir como Tercero Autorizado con otras instituciones regulatorias como lo son la FDA Y EMA, se encontró que existe armonización entre México, Estados Unidos y la Unión Europea, en los requisitos que exige cada una de estas agencias. A continuación se muestra un cuadro de las similitudes y diferencias entre las diferentes instituciones regulatorias:

Diferencias Conceptuales de Medicamento Genérico			
REGULACION	SSA México	EMA	FDA
Principio Activo	Igual al medicamento de Referencia	Igual al medicamento de Referencia	Igual al medicamento de Referencia
Dosis	Igual al medicamento de Referencia	Igual al medicamento de Referencia	Igual al medicamento de Referencia
Sales	Diferentes sales se consideran el mismo principio activo	Diferentes sales se consideran el mismo principio activo	Igual al medicamento de Referencia
Forma Farmacéutica	Igual al medicamento de Referencia	Igual al medicamento de referencia salvo el caso de formas farmacéuticas de liberación inmediata admón. por vía oral	Igual al medicamento de Referencia
Equivalencia	Demostrada por estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad	Demostrada por estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad	Demostrada por estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad

Tabla No. 17 Diferencias Conceptuales de Medicamento Genérico

Otro punto por analizar sería la cuestión de ver que los genéricos intercambiables no fomentan la investigación farmacéutica, sin embargo, cabe destacar que son políticas complementarias. Efectivamente para mantener una innovación farmacéutica es necesario la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos. Esta innovación requiere de una gran inversión y es por ello que se le otorga una protección que le permita compensar la inversión realizada mediante la patente. Pero el beneficio de los medicamentos Genéricos Intercambiables radica en la tendencia que provocan estos de disminuir los precios una vez vencida la patente. Se puede asegurar que sin esta segunda política sería absolutamente imposible la primera, lo que privaría a cierta parte de la población, a la adquisición de medicamentos.

En México existe un marco regulatorio referente a la correcta realización de los perfiles de disolución, para ello se deben realizar principalmente bajo la NOM-177-SSA1-1998 “ Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisito a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas”. Por otra parte,

Además de conseguir fungir como Tercero Autorizado, un laboratorio puede obtener beneficios como:

- Mejorar el sistema de calidad
- Trazabilidad en el sistema de calidad
- Cumplimiento de la NMX-EC-17025-INMX-2005 ó ISO 9001:2000.
- Contar con una infraestructura altamente funcional.

Aunque existe la controversia entre la población sobre la calidad de los medicamentos genéricos intercambiables, conviene precisar que no existe diferencia significativa ni en composición, eficacia y seguridad con respecto a los medicamentos innovadores. La calidad de los medicamentos genéricos intercambiables no debe ser cuestionada debido a que actualmente las autoridades sanitarias de cada país, fijan una serie de exigencias, entre las que destacan el cumplimiento de la NOM-O59-SSA1-2013. “Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos”, NOM-073-SSA1-2005 “Estabilidad de Fármacos y Medicamentos”, NOM-072-SSA1-2012 “Etiquetado de Medicamentos y de Remedios Herbolarios.”

CONCLUSIONES

1. En el presente trabajo se logró describir de forma clara y detallada los requisitos técnicos y regulatorios para fungir como Tercero Autorizado en pruebas de intercambiabilidad *in vitro*, en base a La ley General de Salud, Reglamento de Insumos a la Salud, NOM-177-SSA1-1998, y demás disposiciones aplicables.
2. Se explicó las características y fundamentos científicos básicos para realizar y comparar perfiles de disolución.
3. Se proporcionó una guía para poder fungir como Tercero Autorizado, la cual ayudará a los interesados, para desarrollar o innovar su infraestructura y sistema de calidad, además su importancia radica en que aumentará la demanda de estos laboratorios, por las nuevas exigencias de Secretaría de Salud, respecto a medicamentos genéricos intercambiables, convirtiéndose en una fuente potencial de trabajo en un futuro.
4. Se describió de forma detallada la importancia de mantener y mejorar en una unidad analítica un SGC, ya que es la base para realizar de forma adecuada y confiable los perfiles de disolución, además de formar parte de los requisitos regulatorios.
5. Se definió el tipo de prueba de intercambiabilidad (*in vitro/in vivo*), que corresponde a cada medicamento a realizar de acuerdo a su naturaleza, forma farmacéutica, uso terapéutico, farmacocinética y propiedades fisicoquímicas.
6. Este campo de trabajo tiene múltiples funciones que puede cumplir fácilmente un Q.F.B, por la formación adquirida de acuerdo a su plan de estudios que lo hacen apto para entender y aplicar los requisitos técnicos, científicos y regulatorios en el campo de estudio de bioequivalencia de medicamentos.

GLOSARIO

ACCIÓN CORRECTIVA: Una acción emprendida para eliminar las causas de una no-conformidad, defecto u otra situación no deseable existente con el propósito de evitar que vuelva a ocurrir.

ACCIÓN PREVENTIVA: Una acción emprendida para eliminar las causas de una no conformidad, de un defecto u otra situación no deseable potencial, para evitar que ocurra.

ALTERNATIVA FARMACÉUTICA: Productos que se administran por la misma vía, contienen la misma dosis molar de la misma sustancia(s) activa(s) pero difieren en la forma farmacéutica, en la forma química de la sustancia activa (diferentes sales, diferentes ésteres) o en ambas. Pueden o no ser bioequivalentes o terapéuticamente equivalentes al medicamento de referencia.

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD: Todas las actividades planificadas y sistemáticas dentro del sistema de calidad y evidencias como necesarias para dar adecuada confianza de que una entidad cumplirá los requisitos de calidad.

AUDITORIA DE CALIDAD: Una evaluación sistemática e independiente para determinar si las actividades y los resultados relacionados con la calidad cumplen disposiciones preestablecidas, y si estas disposiciones se aplican en forma efectiva y son aptas para alcanzar los objetivos.

BIODISPONIBILIDAD: La proporción del fármaco inalterado o su metabolito activo que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.

CALIBRACIÓN: Conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.

CALIFICACIÓN: Evidencia documentada que proporciona un alto grado de certeza de que un equipo, área o sistema producirá consistentemente un resultado dentro de las especificaciones.

CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN: Verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos cumplen con las especificaciones de diseño y que están instalados en forma adecuada para su uso.

CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN: Verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos funcionan en forma adecuada de acuerdo a los parámetros de operación con base en el diseño.

CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO: Verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos, se desempeñan en forma adecuada a los parámetros específicos del proceso que serán utilizados.

CALIDAD: Cumplimiento de las especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. La calidad de un medicamento esta determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y cualquiera otra propiedad química, física, biológica o del proceso de fabricación que influyen en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina.

CAMBIO: Modificación prevista por una oportunidad y/o necesidad que pueda ser de validez temporal o permanente.

CONTROL DE CAMBIOS: La evaluación y documentación de los cambios que impacten la calidad y desempeño de la formulación.

CONTROL DE CALIDAD: Conjunto de métodos y actividades operacionales rutinarias puestas en el lugar donde se desarrollan los procesos para identificar y corregir las desviaciones de los requisitos establecidos.

CONFLICTO DE INTERÉS: Cuando se está sujeto a influencia directa de algún fabricante, comerciante o persona moral mercantil de los procesos y productos a evaluar.

CONTRATO: Acuerdo escrito, fechado y firmado entre dos personas y mismas partes involucradas que establece cualquier arreglo sobre la delegación y distribución de labores y obligaciones y, si fuera el caso, sobre asuntos financieros.

CURVA DE CALIBRACIÓN: Intervalo de concentraciones en el cual se cuantifica el compuesto por analizar.

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: Especificaciones, estándares o intervalos predefinidos que deben cumplirse bajo condiciones de prueba preestablecidas.

DICTAMEN: Actividad de comparar las características de un producto, proceso o sistema respecto a las especificaciones de calidad previamente establecidas con la finalidad de tomar una decisión sobre la aprobación o rechazo de un lote.

DESVIACIÓN, NO CONFORMIDAD: No cumplimiento de un requisito previamente establecido.

DISOLUCIÓN RÁPIDA: Cuando el 85% o más de la cantidad de IFA declarada en la etiqueta del medicamento se disuelve durante 30 minutos usando el aparato 1 de la USP a 100 rpm o el aparato 2 a 75 rpm en 900 mL o menos de cada uno de los siguientes medios: HCl 0,1N o Fluido Gástrico Simulado (FGS) sin enzima (pH 1,2), tampón de pH 4,5 y tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado (FIS) sin enzima.

DISOLUCIÓN MUY RÁPIDA: Cuando más del 85% de la cantidad de IFA declarada en la etiqueta del medicamento se disuelve durante los primeros 15 minutos usando el aparato 1 de la USP a 100 rpm o el aparato 2 a 75 rpm en 900 mL o menos de cada uno de los siguientes medios: HCl 0,1N o Fluido Gástrico Simulado (FGS) sin enzima (pH 1,2), tampón de pH 4,5 y tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado (FIS) sin enzima.

ESPECIFICACIONES: Descripción de un material, sustancia o producto que incluye los parámetros de calidad sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.

ESTABILIDAD: Es la capacidad de un fármaco o medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.

EQUIVALENTES FARMACÉUTICOS: Medicamentos que contienen la misma cantidad de sustancia activa, en la misma forma farmacéutica, aunque pueden diferir en los excipientes y proceso de fabricación, pueden alterar la velocidad de disolución y/o absorción.

ENSAYO DISCRIMINATORIO: Ensayo *in vitro* que nos permite detectar cambios en la calidad de un medicamento a niveles que inclusive pueden ser imperceptibles para el organismo humano.

ESTABILIDAD DE LA MUESTRA: Propiedad del compuesto por analizar, de conservar sus características, desde el momento del muestreo hasta su análisis.

EQUIVALENTES FARMACÉUTICOS: Medicamentos que contienen la misma cantidad de la misma sustancia o sustancias activas, en la misma forma farmacéutica, que cumplen con las especificaciones de la FEUM.

EXACTITUD: Concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia.

FACTOR DE SIMILITUD (f_2): Factor matemático que se utiliza como herramienta para determinar la similitud del porcentaje de disolución entre dos curvas que se comparan.

FARMACOPEA OFICIAL: Documento que reconoce un país como referencia para garantizar la calidad de las materias primas y formas terminadas. En Cuba según los requerimientos de registro vigentes, son oficiales las farmacopeas: Farmacopea Internacional de la OMS, USP de los Estados Unidos de Norteamérica, BP Británica y FE de la Unión Europea.

FÁRMACO: Toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

INFORME TÉCNICO FAVORABLE (pre-dictamen): Documentación que incluye la lista de verificación, el informe de los resultados y conclusión favorable, fundamentos en la legislación vigente y las evidencias objetivas.

INSUMO: Todas aquellas materias primas, material de envase primario, material de acondicionamiento y productos que se reciben en la planta.

LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN: Concentración más baja del compuesto que puede cuantificarse cumpliendo con la precisión y exactitud establecidas en el método.

LINEALIDAD: Capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener una respuesta proporcional a la concentración del compuesto en la muestra.

LOTE: Cantidad de un fármaco o medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

LOTE PILOTO: Es el que se fabrica con la formulación y materiales de envase propuestos para la comercialización, pero de menor tamaño que el industrial, por procedimientos que representen y simulen la escala industrial. En general, para formas orales sólidas son aceptables como representativos los lotes pilotos de escala correspondiente a 1/10 del tamaño del de producción o de 100 000 unidades de tabletas o cápsulas, cuando esto es mayor.

MANTENIMIENTO CORRECTIVO: Conjunto de actividades establecidas para corregir las fallas cuando se presentan ya sea por síntomas claros y avanzados o por falla total.

MANTENIMIENTO PREVENTIVO: Conjunto de actividades planeadas que involucran inspecciones de rutina, servicios, cambios y conservación para prevenir fallas.

MANUAL DE CALIDAD: Documento que describe el Sistema de Gestión de Calidad de acuerdo a la política y los objetivos de la organización.

MEDICAMENTO: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios.

MEDICAMENTO GENÉRICO: Medicamento con igual composición cualicuantitativa y forma farmacéutica que un medicamento original cuya patente ha vencido, y su perfil de seguridad y eficacia están establecido por su uso clínico continuado. Debe demostrar equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante estudios de bioequivalencia.

MEDICAMENTO INTERCAMBIABLE: Producto farmacéutico equivalente terapéuticamente a un medicamento de referencia.

MEDICAMENTO ORIGINAL: Medicamento que contiene un principio activo nuevo y con el que se ha desarrollado una investigación y desarrollo completo, desde su síntesis química hasta su utilización clínica. Es el primero y a veces el único, que aporta datos propios de seguridad y eficacia terapéutica del principio activo, administrado en una especialidad farmacéutica concreta, a una dosis determinada y con indicaciones específicas.

MATERIAL DE REFERENCIA: Material o sustancia, en la cual uno o más valores de sus propiedades son suficientemente homogéneos y bien definidos, para ser utilizados para calibración de aparatos, la evaluación de un método de medición, o para asignar valores a materiales.

MEDICAMENTO: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

MEDICAMENTO DE LIBERACIÓN INMEDIATA: Forma de dosificación que libera el IFA rápidamente, es decir, aquellas cuyo patrón de liberación no ha sido modificado a propósito para prolongarlo o para introducir un retardo en su inicio.

MEDICAMENTO DE PRUEBA: Medicamento proveniente de un lote fabricado a escala industrial o de un tamaño no menor al 10% del mismo cuando este sea mayor a 100,000 unidades, siempre y cuando el equipo y el proceso de manufactura se mantengan y que se cumpla con los estándares de calidad oficiales establecidos en la FEUM y se fabrique conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA11993.

MEDICAMENTO DE REFERENCIA: Medicamento indicado por la Secretaría de Salud como tal, que cuente con el registro de dicha dependencia, que se encuentre disponible comercialmente y es seleccionado conforme a los criterios establecidos en las normas..

MEDICAMENTO GENÉRICO: Equivalente farmacéutico o alternativa farmacéutica con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas, 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.

MUESTRA: Parte o porción extraída de un conjunto por métodos que permiten considerarla como representativa del mismo.

ORGANIGRAMA: Es la representación gráfica de un sistema de organización.

PERFIL DE DISOLUCIÓN: Determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.

PRECISIÓN: Grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto; se evalúa como repetibilidad y reproducibilidad.

REPETIBILIDAD: Expresa la precisión bajo las mismas condiciones de operación en un intervalo corto de tiempo;

REPRODUCIBILIDAD INTRALABORATORIO: Expresa la precisión bajo las variaciones que comúnmente ocurren dentro del laboratorio: diferentes días, diferentes analistas, diferentes equipos.

POLÍTICA DE CALIDAD: Conjunto de intenciones y directrices generales de una organización en relación con la calidad.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN: Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación e incluye: objetivo, alcance, responsabilidad, desarrollo del proceso y referencias bibliográficas.

PROTOCOLO: Documento que describe el objetivo(s), diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de un estudio. El término protocolo se refiere al protocolo y a sus enmiendas. El protocolo debe definir la forma en que se cumplirá con los requerimientos regulatorios.

PRODUCTOS BIOEQUIVALENTES: Equivalentes farmacéuticos en los cuales no se observa diferencia significativa en la velocidad y cantidad absorbida del fármaco, cuando son administrados ya sea en dosis única o dosis múltiple bajo condiciones experimentales similares.

PROVEEDOR: Persona u organización que suministra a otra un producto o servicio.

QUEJA: Notificación de que un medicamento presenta defectos que atentan contra la salud o la vida del consumidor, la funcionalidad incorrecta o falta de efectividad, o bien, no cumple con las leyes o normas de salud establecidas por las autoridades sanitarias del país.

TERCERO AUTORIZADO: A la persona autorizada por la Secretaría de Salud para emitir dictámenes respecto del cumplimiento de requisitos establecidos por la propia Secretaría o en las normas correspondientes o para realizar estudios, para efectos de trámites o autorizaciones sanitarias.

INTERVALO DE TRABAJO: Intervalo de un método analítico definido por las concentraciones comprendidas entre los niveles superior e inferior del compuesto, en el cual se ha demostrado que el método es preciso, exacto y lineal.

SELECTIVIDAD: Capacidad de un método analítico para diferenciar y cuantificar el compuesto a analizar, en presencia de otros compuestos que pudieran estar en la muestra.

TRAZABILIDAD: Propiedad del resultado de una medición o del valor de un estándar por la cual esta puede relacionarse por un material de referencia reconocido a través de una cadena ininterrumpida de comparaciones teniendo todas incertidumbres determinadas sus requisitos deben especificarse para un cierto periodo o desde un cierto momento de la partida.

VALIDACIÓN: Evidencia experimental documentada de que un procedimiento cumple con el propósito para el que fue diseñado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ascencio A. T. "Residuos Químicos Peligrosos en Instituciones de Educación Superior". Tesis de Licenciatura. UNAM-FESC.QFB.2009.
2. Aulton M.E. "Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas". 2da edición. Editorial Elsevier. Madrid, España, 2004.
3. Cetina O.et al. "Sistema de Gestión de Calidad de la Norma ISO 9001/2000". Tesis Ingeniero Mecánico Electricista. Facultad de Estudios Superiores Aragón. 2009.
4. Comisión Federal contra la Protección de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Acuerdos del Grupo de Expertos en Pruebas de Intercambiabilidad para Medicamentos Genéricos de Consejo de Salubridad General".
5. Cruz, L.E. "Calificación de Equipos en la Fabricación de Formas Farmacéuticas". Tesis de Licenciatura. UNAM. Facultad de Química. Q.F.B. 2009.
6. Domínguez, G. M. "Medicamentos genéricos intercambiables en la industria farmacéutica". Tesis de Licenciatura.UNAM-FESC.QFB.2006.
7. EMEA .GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London, 20 January 2011.
8. EMEA. NOTE FOR GUIDANCE ON THE INVESTIGATION OF BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London, 26 July 2001.
9. FDA.Guidance for Industry."ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism: Chemistry, Manufacturing, and Controls Information".Food and Drug Administration . July 2007.
10. FDA. Guidance for Industry" Bioequivalence Recommendations for Specific Products". Food and Drug Administration.June 2010.
11. FDA.Guidance for Industry. "Extended Release Oral Dosage Forms: Development Evaluation, and Application of *In vitro/ In Vivo* Correlations. Food and Drug Administration . September 1997.
12. FDA.Guidance for Industry. "Nonsterile Semisolid Dosage Forms: Scale-Up and PostapprovalChanges:Chemistry, Manufacturing, and Controls ;*In Vitro* Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation".Food and Drug Administration . May 1997.
13. FDA.Guidance for Industry."Waiver of *In Vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System".Food and Drug Administration . August 2000.
14. Flores, M.E. "Evaluación del Aseguramiento de Calidad en una Unidad Analítica de un tercero autorizado". Maestro en Ingeniería de Sistemas. UNAM, FACULTAD DE QUÍMICA. 2009.
15. Gómez A. L. et al, "Bioequivalencia". Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.México.2005.

16. Guía de Buenas prácticas de Fabricación. Monografía Técnica No. 26. "Manual de Calidad para la industria químico Farmacéutica". CIPAM : Comisión Interinstitucional de Buenas prácticas de Fabricación. México, D.F., 2006.
17. Harris D.C. "Análisis Químico Cuantitativo". 6ta edición. Editorial Reverté, Barcelona, España.2007.
18. Hernández, et al. Tratado de Medicina Farmacéutica. Editorial Médica Panamericana, Madrid, España. 2011.
19. López, C.M. "Impacto de los medicamentos genéricos intercambiables en México". Tesis de Licenciatura. UNAM-FESC. Q.F.B. 1999.
20. Narváez, A.M. "Elaboración de un sistema computacional multimedia sobre disolución de polvos y tabletas". Tesis de Licenciatura, UNAM-FESC. Q.F.B. 2000.
21. NMX-EC-17025-IMNC-2006/ISO/IEC 17025:2005 "Requisitos Generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración".
22. NMX-CC-9001-IMNC-2000 " Sistemas de Gestión de Calidad: Requisitos".
23. NMX-EC-17020-IMNC-2000. "Criterios Generales para la Operación de Varios Tipos de Unidades que Desarrollan la Verificación".
24. NMX-CC-017/1 ISO 10012-1 "Requisitos de aseguramiento de la calidad de los equipos de medida." 1994.
25. Ministerio de Salud de Costa Rica.(2009). Guía Técnica para la presentación y evaluación de los estudios de perfiles de disolución comparativos Dirección de Regulación de la Salud.
26. OMS. "Criterios Científicos para los Ensayos de Bioequivalencia (*In vivo e in vitro*), las Bioexenciones y las estrategias para su implementación". Marzo 2005.
27. P. Lorenzo. "Farmacología Básica y Clínica". 18 Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 2008.
28. Remington A. G. "Farmacia". 19a edición. Vol. 2. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 1999.
29. Secretaria del Medio Ambiente y Recursos Naturales Norma Oficial Mexicana. "Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos". Diario Oficial de la Federación, fecha de publicación 23 de Junio de 2006. NOM-052-SEMARNAT-2005.
30. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana "Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos". Diario Oficial de la Federación, fecha de publicación 22 de Julio de 2013. NOM-059-SSA1-2013.
31. Secretaria de Salud. "Ley General de Salud". Diario Oficial de la Federación, fecha de publicación 7 de Febrero de 1984.
32. Secretaria de Salud "Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios". Diario Oficial de la Federación, fecha de publicación 9 de Agosto de 1999.
33. Secretaria de Salud "Reglamento de Insumos para la Salud". Diario Oficial de la Federación, Miércoles, fecha de publicación, 4 de Febrero de 1998.

34. Secretaria de Salud "Reglamento de la Ley General para la Prevención y Gestión Integral de Residuos"
35. Secretaria de Salud. "Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización". Diario Oficial de la Federación, fecha de publicación 14 de Enero de 1999.
36. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana "Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas". Diario Oficial de la Federación, fecha de publicación 26 de Enero de 1998 NOM-177-SSA1-1998.
37. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana de Emergencia. "Medicamentos genéricos intercambiables. Criterios y requisitos de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad y requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados". Publicada por la SSA en el Diario Oficial de la Federación NOM-EM-003-SSA1-1998.
38. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana. "Características de las etiquetas de envases y embalajes destinadas al transporte de sustancias, materiales y residuos peligrosos "Diario Oficial de la Federación, fecha de publicación 20 de septiembre de 2000. NOM-003-SCT/2000.
39. Secretaria del Trabajo y Prevención Social Norma Oficial Mexicana, "Colores y Señales de Seguridad e Higiene, e Identificación de Riesgos por Fluidos Conducidos en Tuberías." Diario Oficial de la Federación, fecha de publicación Martes 25 de Noviembre de 2008. NOM-026-STPS-2008.
40. Y, Baena, et al. "Importancia y Fundamentación del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico, como Base de la Exención de Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia *in vivo*". Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas. Vol. 37(1). 2008.
41. USP 32 The United States Pharmacopeia. NF 27 The National Formulary (2008). Rockville, MA Twinbrook Parkway.

REFERENCIAS ELECTRÓNICAS

- a) <http://www.cofepris.gob.mx/TyS/Paginas/Terceros-Autorizados.aspx>
- b) Cardot.et al. "in vivo-in vitro correlation: importance of dissolution in IVIVC." Univ. Clermont, Biopharmaceutical Department. 2007.http://www.dissolutiontech.com/DTresour/200702Articles/DT200702_A02.pdf
- c) Cid. C. "Cinética de disolución de los medicamentos". Washington, D.C. Secretaria General de Organización de Estados Americanos. 1992.http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/cid_e01/
- d) <http://www.usp.org/es/estandares-de-referencia/uso-y-almacenamiento>

- e) Laosa O. et al. "Estudios de Bioequivalencia: La necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos". Revista Scielo. 2009. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v26n4/a19v26n4.pdf>

- f) Ministerio de Salud. "Guía de Validación de Métodos Analíticos. <http://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/protocolos/guiavalidacionmetodosanaliticos.pdf>