



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad De Estudios Superiores Zaragoza

Clasificación de cápsulas de gelatina blanda
en el listado de medicamentos de referencia

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE: QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

Presenta

Kevin Flavio Hernández Álvarez

Director: M. en C. Francisco Sandoval Becerril

Asesor: QFB. Mónica Mendoza Jacobo

CDMX

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A mi madre cuyo amor incondicional me dio la fuerza para continuar en los momentos más difíciles.

A mi padre quien me enseñó que la disciplina y la constancia son la clave del éxito.

A mis asesores por darme su confianza y obligarme a dar lo mejor de mí.

Gracias...

Índice

1) Introducción.....	2
2) Marco Teórico.....	5
3) Planteamiento del problema.....	14
4) Objetivos.....	15
5) Hipótesis.....	15
6) Material y métodos.....	18
7) Resultados.....	19
8) Análisis de resultados.....	29
9) Conclusiones.....	32
10) Apéndice.....	33
11) Referencias.....	34

1. Introducción.

La cápsula es una forma farmacéutica de administración oral que consiste en una cubierta hecha de gelatina dentro de la cual se encuentra el fármaco, existen 2 tipos de cápsulas: Las cápsulas de gelatina dura que consta de dos partes en forma de cilindro (cuerpo y tapa) y las cápsulas de gelatina blanda que están hechas de una sola pieza de gelatina de la cual su forma y tamaño dependen de su fabricación¹.

Históricamente, se atribuye el invento de las cápsulas de gelatina blanda al farmacéutico francés A. Mothes (1833), las de gelatina dura se deben al también francés Lenuby (1846). Actualmente las cápsulas constituyen la segunda forma farmacéutica sólida de administración oral más utilizada, después de los comprimidos o tabletas,² también tienen numerosas ventajas sobre otras formas farmacéuticas tradicionales como las además de tener una mayor aceptabilidad por parte de los consumidores cuando son comparadas con otras formas farmacéuticas.

Existen numerosos estudios publicados que demuestran una mejora en la biodisponibilidad debido a la disolución en el tracto gastrointestinal de fármacos formulados en cápsula de gelatina blanda.³

Las cápsulas de gelatina blanda se utilizan sobre todo para fármacos poco solubles en agua o jugo gástrico y, por tanto, de escasa biodisponibilidad en forma sólida, o que requieren una protección eficaz contra la oxidación o la hidrólisis, puesto que el medio de disolución o dispersión suele ser un aceite⁴. Sus principales componentes son:

1. La cubierta, hecha de una sola pieza de gelatina, plastificantes y agua, también puede tener otros aditivos como son colorantes, saborizantes, endulzantes y preservativos
2. La formulación de relleno, la cual puede incluir: soluciones, suspensiones o emulsiones, los vehículos más adecuados para ser encápsulados en gelatina blanda pueden clasificarse en 2 grupos:

- A. Vehículos hidrofílicos, polietilenglicol, propilenglicol, glicerina
- B. Vehículos lipofílicos, ácido oleico, alcohol etílico, sorbitol, sacarosa⁴.

La elaboración de las cápsulas de gelatina blanda es larga y costosa, de las técnicas de producción industrial cabe destacar las dos siguientes:

- Método de las placas o de Upjhon, (Figura 1) el cual se basa en la succión mediante vacío aplicado al fondo poroso de moldes y su posterior compresión.³

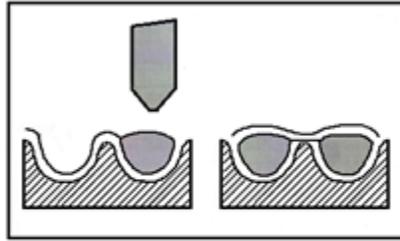


Figura 1. Esquema del procedimiento de Upjohn para la preparación de cápsulas de gelatina blanda.⁵

- Método de matrices rotatorias, también llamado de rodillos de rotación o de Scherer (Figura 2) en cual la formulación de relleno (1) es dosificada mediante dispensadores de alta precisión dentro de las matrices rotatorias (2), las cuales cortan y al mismo tiempo dan la forma y tamaño a las cápsulas (3), la gelatina proviene de un tanque de dosificación (4), esta gelatina pasa por una serie de rodillos (5), que se asegura su tamaño y grosor antes de pasar a las matrices rotatorias, para obtener el producto final (6)^{3,6}.

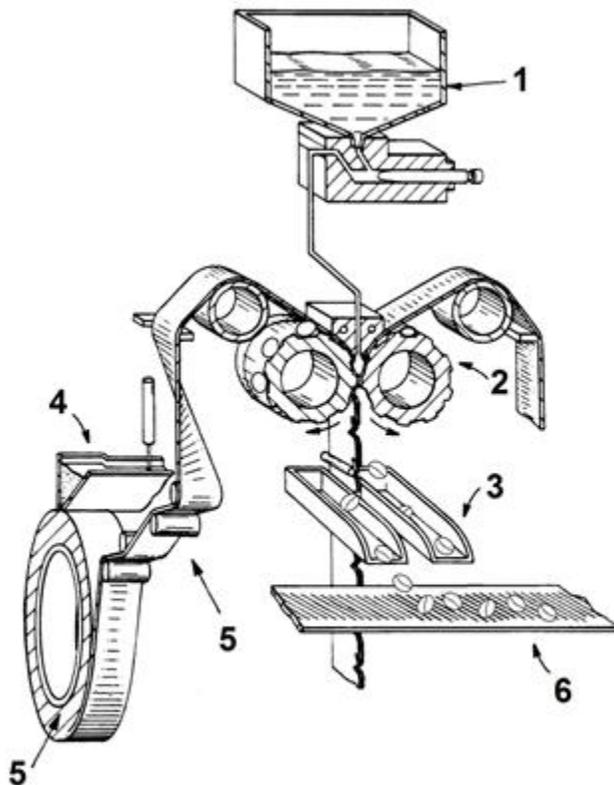


Figura 2. Esquema del procedimiento de matrices rotatorias para la fabricación de cápsulas de gelatina blanda.⁶

En la actualidad existen medicamentos con la categoría de genéricos y según la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, *“Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.”*, estos medicamentos deben de cumplir con pruebas de intercambiabilidad señaladas por el Consejo de Salubridad General conforme al artículo 73 del RIS⁷.

Para establecer la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos es necesario realizar, de manera científica, pruebas que demuestren que éstos son equivalentes con respecto al medicamento de referencia dentro de un intervalo definido⁸.

La bioequivalencia es la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y grado, en el cual el fármaco, o fracción activa en equivalentes farmacéuticos o alternativa farmacéutica se vuelve disponible en el sitio de acción cuando se administra a la misma concentración molar bajo condiciones similares en un diseño de estudio apropiado.⁹

Dentro del listado de medicamentos de referencia no existe una distinción sobre el tipo de cápsula de gelatina¹⁰, lo que puede dar como resultado problemas en el diseño de las pruebas de intercambiabilidad, ya que al no tener los mismos excipientes existen diferencias en las propiedades fisicoquímicas inherentes a los mismos, lo cual puede llevar a resultados no bioequivalentes por lo cual es necesario realizar una distinción entre estos dos tipos de cápsula y otras formas farmacéuticas sólidas como tabletas para alcanzar el cumplimiento de la normatividad Mexicana y así obtener mejores medicamentos.

2. Marco Teórico.

Absorción: La absorción consiste en el desplazamiento de un fármaco desde el sitio de su administración hasta el compartimiento central y la medida en que esto ocurre. Para las presentaciones sólidas, primero es necesario que la tableta o cápsula se disuelva liberando el fármaco para que se absorba. La biodisponibilidad es el grado fraccionario en que una dosis de fármaco llega a su sitio de acción, o un líquido biológico desde el cual tiene acceso a dicho sitio; por ejemplo un medicamento administrado por vía oral debe absorberse en primer lugar en el estómago y los intestinos, pero esto puede estar limitado por las características de presentación del producto y las propiedades fisicoquímicas del producto, entre otras. Como etapa siguiente sigue la distribución para dar paso a que el fármaco pasa por el hígado; en ese sitio puede ocurrir metabolismo o excreción por bilis o ambos fenómenos antes de que el producto llegue a la circulación general.¹¹

La absorción en el tubo digestivo se rige por factores como el área de superficie para absorción, la corriente sanguínea en el sitio de absorción, el estado físico del fármaco (sólido o líquido), hidrosolubilidad y concentración del fármaco en el sitio en el que se absorbe. En el caso de medicamentos que se encuentran en forma sólida, la rapidez de disolución puede ser un factor que limite de absorción, en especial si es poca su hidrosolubilidad. Respecto de casi todos los fármacos la absorción en el tubo digestivo se hace a través de mecanismos pasivos, razón por la cual hay mayor absorción cuando el producto en cuestión está en la modalidad no ionizada y más lipófila.¹¹

La permeabilidad de la membrana es fundamental para el funcionamiento de la célula, esta función determina que sustancias pueden ingresar a la célula. Existen dos tipos muy diferentes de pasajes de sustancias a través de las membranas celulares,¹² el primero es sin gasto de energía y solo obedece las leyes de la física

Difusión simple: Transporte a favor del gradiente, éste se puede realizar sin gasto de energía a través de la capa bilipídica.

Difusión facilitada: Para todos los iones y para una gran cantidad de moléculas son necesarias en la membrana proteínas transportadoras especiales (canales iónicos y permeasas).¹²

Transporte activo: Cuando el transporte debe hacerse en contra de un gradiente de concentración es necesario emplear energía. Existen dos clases. Transporte activo primario y secundario.

Transporte activo primario: La energía proviene de la utilización directa de ATP por medio de las proteínas transportadoras.

Transporte activo Secundario: En este caso una molécula o un ion son transportados en contra del gradiente de concentración sin consumo directo de ATP. En este caso la energía proviene del cotransporte de un ion o molécula diferente que atraviesa de manera simultánea la membrana a favor de concentración.¹²

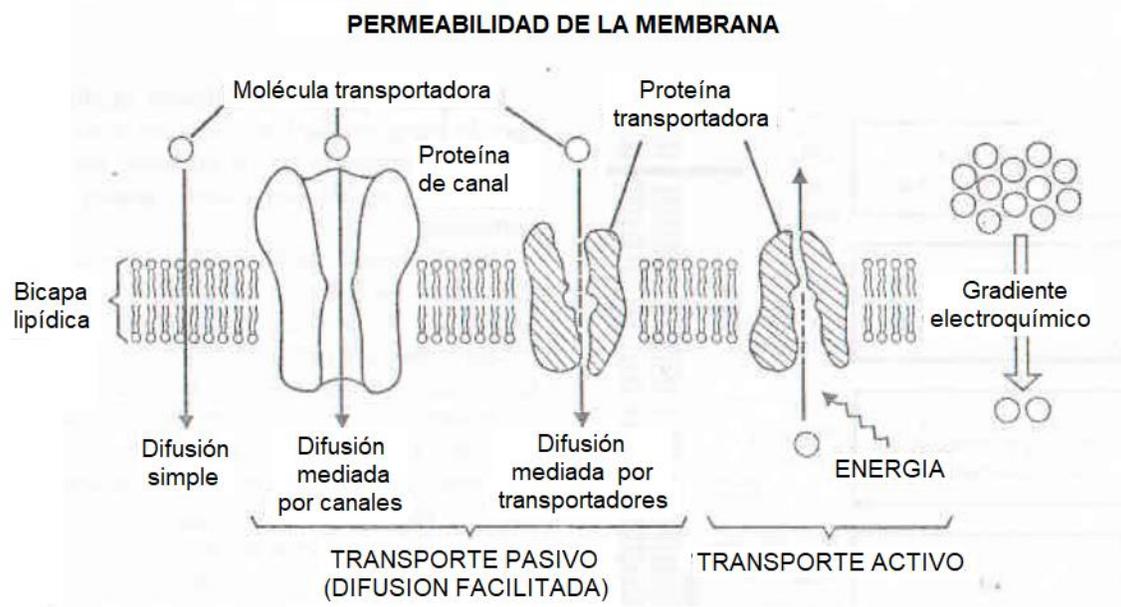


Figura 3. Representación esquemática de los diferentes tipos de pasaje de sustancia a través de la membrana plasmática. En este ejemplo, la sustancia transportadora se halla más concentrada en el lado extracelular (hacia arriba). No está representado el transporte activo secundario (por cotransporte).¹²

Las pequeñas moléculas no polares (hidrofóbicas) difunden rápidamente a través de las membranas. En general penetran más rápidamente cuanto menor es la molécula y mayor su liposolubilidad. Las moléculas hidrofílicas mayores, del tamaño de monosacáridos en adelante, no atraviesan las bicapas en ausencia de proteínas. Es importante destacar que todas las partículas cargadas, por pequeño que sea su tamaño, son incapaces de atravesar la bicapa lipídica, dado que atraen moléculas de agua (que son dipolares) y se rodean constantemente de una capa acuosa, y esta capa de hidratación o nube acuosa es de considerables dimensiones.¹²

Farmacocinética: Es la ciencia del análisis cuantitativo entre organismo y medicamento. El objetivo de la farmacocinética consiste en estudiar la evolución temporal de las concentraciones y cantidades de medicamento y metabolitos en fluidos biológicos, tejidos, y construir modelos adecuados para interpretar los datos obtenidos¹³.

Después de administrar un fármaco, sus efectos casi siempre muestran un patrón temporal característico (Figura 4). El efecto comienza luego de un periodo de retraso después del cual la magnitud del efecto aumenta hasta alcanzar el punto máximo y más tarde desciende; si no se administra otra dosis, el efecto termina por desaparecer conforme el fármaco se elimina.

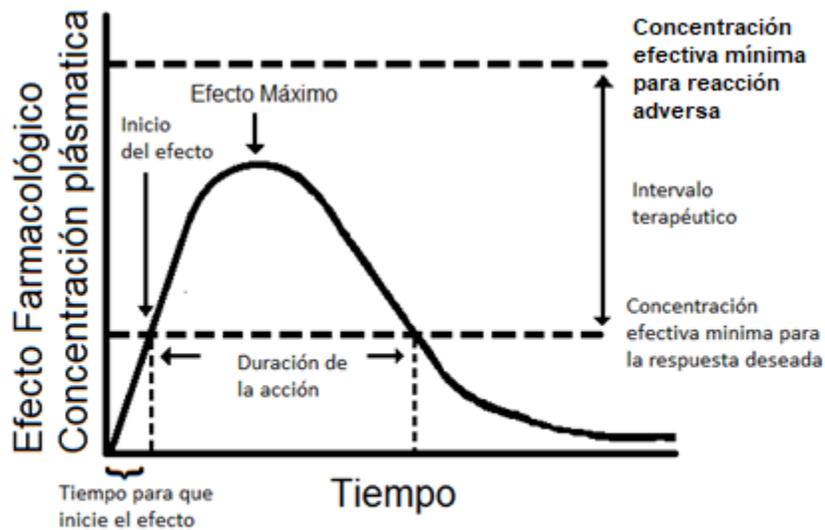


Figura 4. Características temporales del efecto farmacológico y su relación con intervalo terapéutico (Dosis única, administración oral).¹¹

Este fenómeno refleja los cambios en la concentración del fármaco que dependen de la farmacocinética de su absorción, distribución y eliminación.

Por lo tanto la intensidad de los efectos de un fármaco dependen de su concentración por arriba de la concentración eficaz mínima, mientras que la duración del efecto refleja el tiempo que la concentración permanece por arriba de esta cifra. En general tales consideraciones se aplican para los efectos tanto deseados como indeseables (adversos) y, por lo tanto existe un intervalo terapéutico que refleja el límite de concentración que es eficaz sin ocasionar reacción adversa.¹¹

La manera menos complicada para administrar compuestos en el tracto gastrointestinal para su absorción, es administrar dicho compuesto como una solución o una forma solubilizada, de este modo se elimina cualquier paso de disolución en el proceso de absorción. Como el compuesto ya se encuentra en solución en el sitio de absorción, se podría dar una mejor absorción, más rápida y uniforme. Ocasionalmente algunos compuestos no acuosos (orgánicos) son utilizados como vehículos para solubilizar compuestos con una baja solubilidad en agua.

La absorción de compuestos poco solubles en gelatina blanda tal vez sea mayor comparada con otras formas farmacéuticas, no solo debido a la solubilización de los componentes en la formulación de relleno, si no debido a los excipientes del relleno.⁴

La Figura 5 muestra la importancia de las características de absorción cuando un fármaco es administrado por una ruta extravascular, además muestra la diferencia en el comienzo de la actividad terapéutica, la duración y su eliminación como consecuencia de las diferentes características de absorción de un mismo fármaco en diferentes formulaciones. Diferencias similares se pueden observar en la

absorción característica de un fármaco cuando es administrado por diferentes formas farmacéuticas.¹⁴

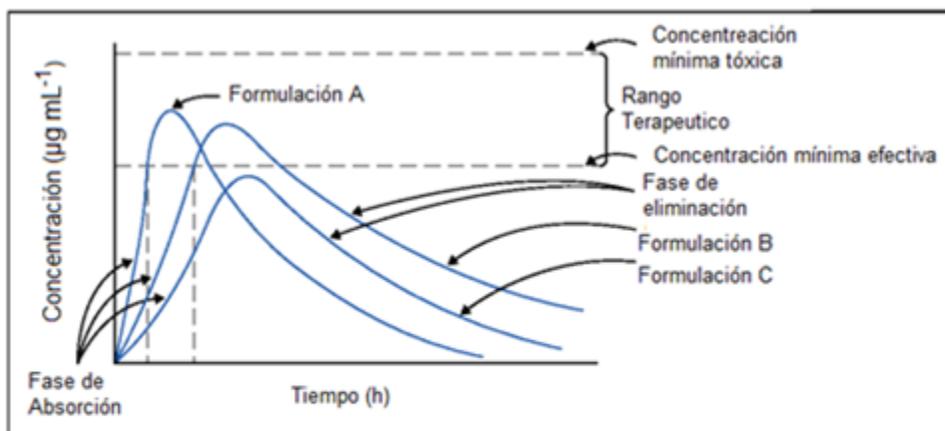


Figura 5. Gráfico típico de la concentración plasmática contra el tiempo siguiendo una administración oral de una dosis idéntica con diferente forma farmacéutica o con diferentes formulaciones.¹⁴

La absorción de un fármaco desde una forma farmacéutica sólida después de la administración oral depende de la liberación del fármaco del medicamento, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas, y la permeabilidad a través del tracto gastrointestinal.

Ghirardi et Al. [15] reporta que la biodisponibilidad del principio activo digoxina incrementa significativamente cuando es formulada y administrada como un líquido en cápsula de gelatina (Ver tabla 1) e incluso se necesitó de un ajuste de dosis cuando los pacientes cambiaron de tabletas a cápsulas que contenían formulación líquida obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 1, Cmax, T max, y ABC después de la administración de digoxina 250 μg cápsulas y tableta en 6 voluntarios ¹⁵						
Voluntario	Parámetros					
	Cmax ng/mL		Tmax min		ABC $\mu\text{g/mL/min}$	
	Cápsula	Tableta	Cápsula	Tableta	Cápsula	Tableta
1	5.4	1.7	45	45	534	224
2	4.8	1.0	45	120	861	90
3	2.9	2.5	120	120	279	270
4	6.3	2.6	60	120	622	234
5	4.7	3.2	45	45	496	283
6	3.2	2.5	120	120	570	255
Promedio	4.5	2.2	72	95	560	226

Sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS)

El sistema de clasificación biofarmacéutica es un marco científico para clasificar un fármaco con base en su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal.

Según el BCS, los fármacos se clasifican de la siguiente manera:

Clase 1: Alta solubilidad – Alta permeabilidad

Clase 2: Baja solubilidad – Alta permeabilidad

Clase 3: Alta solubilidad - Baja permeabilidad

Clase 4: Baja solubilidad – Baja permeabilidad¹⁶

Esta clasificación puede ser usada como la base para establecer las especificaciones de una prueba de disolución in vitro, también puede proporcionar exitosamente la probabilidad de una relación in vivo – in vitro. La solubilidad de un fármaco se determina disolviendo la máxima cantidad de una dosis en 250 mL de una solución amortiguadora ajustada en un pH de 7, es considerado altamente soluble si se disuelve completamente¹⁶.

Un fármaco se considera altamente permeable cuando el grado de absorción, evaluado en estudios de permeabilidad in vivo, es del 90% o más de la dosis administrada¹⁶.

A continuación se muestra una tabla de algunos fármacos y su clasificación según el sistema de clasificación biofarmacéutica (Tabla 2).

Tabla 2, Fármacos y su clasificación según el Sistema de clasificación biofarmacéutica ¹⁷					
		Alta solubilidad		Baja solubilidad	
		Clase 1		Clase 2	
Alta permeabilidad	Abacavir	Glucosa	Amiodarona	Itraconazol	
	Ácido salicílico	Imipramina	Atorvastatina	Ketoconazol	
	Acetaminofén	Ketorolaco	Azithomicina	Lansoprazol	
	Ácido valproico	Ketoprofeno	Carbamazepina	Lovastatina	
	Aciclovir	Labetalol	Carvedilol	Mebendazol	
	Amilorida	Levodopa	Clorpromazina	Naproxeno	
	Amitriptilina	Levofloxacino	Cisaprida	Nelfinavir	
	Antipirina	Lidocaina	Ciprofloxacino	Ofloxacino	
	Atropina	Lomeflaxina	Ciclosporina	Oxaprozina	
	Buspirona	Meperidina	Danazol	Fenazopiridina	
	Cafeína	Metoprolol	Dapsona	Fenitoína	
	Captopril	Metronidazol	Diclofenaco	Piroxicam	
	Cloroquina	Midazolam	Diflunisal	Raloxifeno	
	Clorfeniramina	Minociclina	Digoxina	Ritonavir	
	Ciclofosfamida	Misoprostol	Eritromicina	Sirolimus	
	Desipramina	Nifedipina	Fluribiprofeno	Espironolactona	
	Diazepam	Fenobital	Glipizida	Tacrolimus	
	Diltiazem	Fenilalanina	Gliburida	Talinolol	
	Difenhidramina	Prednisolona	Griseofulvina	Tamoxifeno	
	Disopiramida	Primaquina	Ibuprofeno	Terfenadina	
	Doxepina	Promazina	Indinavir	Temazepam	
	Doxiciclina	Propranolol	Indometacina	Warfarina	
	Enalapril	Quinidina			
	Efedrina	Rosiglitazona			
	Ergonovina	Saquinavir			
	Etambutol	Teofilina			
	Etinil estradiol	Verapamil			
	Fluoxetina	Zidovudina			
Baja permeabilidad	Aciclovir	Fexofenadina	Amfotericina B		
	Amilorida	Ácido Folinico	Clorotalidona		
	Amoxicilina	Furosemida	Clorotiazida		
	Atenolol	Ácido fólico	Colistin		
	Atropina	Ganciclovir	Ciprofloxacino		
	Bidisomida	Hidroclorotiazida	Furosemida		
	Bisfosfenato	Lisinopril	Hidroclorotiazida		
	Captopril	Metformina	Mebendazol		
	Cefazolina	Metotrexato	Metotrexato		
	Cetirizina	Nadolol	Neomicina		
	Cimetidina	Pravastatina			
	Ciprofloxacino	Penicilina			
	Cloxacilina	Ranitidina			
	Dicloxilina	Tetraciclina			
	Eritromicina	Trimetoprim			
	Eritromicina	Valsartan			
	Labetalol	Zalcitabina			
	Famotidina				
	Algunos fármacos han sido clasificados en más de una categoría por diferentes autores.				

Los métodos tradicionales para mejorar la absorción de un compuesto están relacionados con mejorar su solubilidad y velocidad de disolución en los fluidos del tracto gastrointestinal (TGI), estos métodos incluyen utilizar una forma del compuesto con una óptima solubilidad en agua, por ejemplo, en forma de sal, formas amorfas, forma de profármaco, nanopartículas o el uso de un vehículo en el cual el componente es soluble o permanece soluble al entrar en contacto con el medio acuoso del TGI⁴.

Schamp et al.¹⁸ demostró que una formulación semisólida de un fármaco de clasificación biofarmacéutica II en cápsula de gelatina dura resulta en una mejor disolución, estabilidad y biodisponibilidad que una formulación hecha usando una mezcla con lactosa (sólido). La formulación semisólida comprendía una mezcla de Gelucire 44/4 y 2-vinilpirrolidona la cual fue incorporada como un agente solubilizante, Se obtuvieron los siguientes resultados

Voluntario	Parámetros					
	Cmax µg/mL		Tmax (h)		ABC µg/mL/min	
	Gelucire	Lactosa	Gelucire	Lactosa	Gelucire	Lactosa
1	149	18.0	2.00	2.00	454	37.75
2	225	11.0	0.5	2.00	504	16.95
3	91.0	22.0	1.0	2.00	364	75.80
4	93.0	12	2.0	4.0	322	25.6
Promedio	140	15.8	1.5	2.0	411	39.03
CV (%)	45.2	32.9	-----	-----	20.2	66.5

Una conclusión similar fue obtenida por Joshi et al.¹⁹ en un estudio en el cual una cápsula de gelatina dura que contenía un fármaco poco soluble mezclado con lactosa y celulosa microcristalina, fue comparada con una cápsula de gelatina dura que contenía una dispersión del mismo fármaco en PEG 3350 y polisorbato 80, en el cual se observó una mejora en la biodisponibilidad del fármaco en la formulación de dispersión. Esta mejora fue atribuida a la acción del polisorbato 80 en el cual asegura la completa liberación del principio activo en una forma finamente dispersa, cual es probable que facilitara la solubilidad por el ácido biliar en el tracto gastro intestinal. Estos fueron los resultados:

Forma Farmacéutica	Parámetros	
	Cmax µg/mL	ABC µg/mL/min
Cápsula (polvo)	39.2 (6.9)	326 (153)
Cápsula (Dispersión)	1206 (319)	14004 (2611)

Debido a la naturaleza crítica de las propiedades de disolución y solubilidad de los medicamentos, la prueba de disolución in vitro para las formas farmacéuticas de liberación inmediata como las tabletas y las cápsulas, es usada: Para determinar la calidad de los lotes de un producto. Como guía para el desarrollo de nuevas formulaciones. Asegurar continuamente la calidad de un producto y su desempeño después de alguna modificación como son, cambios en la formulación, el proceso de fabricación, el sitio de fabricación, y el escalamiento. Y Determinar la intercambiabilidad.

Para dar cumplimiento a la NOM-177-SSA1-2013, los tipos de pruebas que pueden aplicarse se encuentran dentro del "Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos genéricos", en éste acuerdo se encuentra una lista de fármacos, su forma farmacéutica, y el tipo de prueba que se le debe realizar. Las pruebas en general son las siguientes.²⁰

- A:** No requieren someterse a pruebas de disolución o Bioequivalencia
- B:** Prueba de Perfil de Disolución.
- C:** Prueba de Bioequivalencia.

La prueba de velocidad de disolución aparente, también denominada "de disolución", es un método para medir la liberación de un fármaco, a partir de la forma farmacéutica que lo contiene y la disolución de éste, en el medio de prueba. La prueba de disolución implica una serie de variables de origen diverso que afectan el patrón de flujo hidrodinámico en la interfaz sólido-líquido, el cual a su vez, es determinante en la velocidad de disolución y en la obtención de resultados reproducibles de la prueba.²¹

El perfil de disolución es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de una forma farmacéutica. El procedimiento de disolución requiere de un aparato, un método de disolución y condiciones de prueba que provean un método discriminatorio lo suficientemente resistente y reproducible para las operaciones diarias y capaz de ser transferido entre laboratorios.²²

La evaluación de bioequivalencia está basada en la suposición de que dos productos son bioequivalentes cuando la velocidad y el grado de absorción del medicamento de prueba no muestra una diferencia significativa en la velocidad y el grado de absorción con el medicamento de referencia, cuando son administrados en la misma dosis del fármaco y bajo las mismas condiciones experimentales. En este tipo de estudios se enfatiza el uso de mediciones farmacocinéticas en una matriz biológica para indicar la liberación del fármaco del medicamento a la circulación sistémica. En los estudios in vivo los niveles de fármaco pueden ser determinados en un fluido biológico fácilmente accesible (como sangre, plasma y orina) y los niveles de fármaco son correlacionados con el efecto clínico.

Las mediciones farmacocinéticas incluyen 1) exposición total (ABC_{0-t} ó $ABC_{0-\infty}$ para estudios de dosis única y ABC_{0-t} para estudios en estado estacionario); 2) exposición

máxima (C_{\max} y T_{\max}) y 3) exposición temprana (ABC parcial para productos de liberación inmediata).²³

En la práctica, es frecuente tener que tomar decisiones acerca de poblaciones con base en información de muestreo, tales decisiones se denominan decisiones estadísticas. Por ejemplo, quizá se desee decidir con base en datos de un muestreo si un nuevo suero es realmente eficaz para curar una enfermedad, si un procedimiento es mejor que otro. Cuando se deben tomar decisiones, es útil hacer suposiciones, o conjeturas, acerca de las poblaciones relacionadas. Las suposiciones que pueden ser verdaderas o no, se llaman hipótesis estadísticas y, en general son afirmaciones acerca de las distribuciones de probabilidad de las poblaciones.²⁴

Los procedimientos que permiten decidir si se acepta o descarta una hipótesis o que determinan si las muestras observadas difieren de manera significativa de los resultados esperados se conocen como pruebas de hipótesis, pruebas de significancia o reglas de decisiones.²⁵

En cualquier problema de prueba de hipótesis, existen dos hipótesis consideradas contradictorias, la hipótesis nula denotada por H_0 , es la pretensión de que inicialmente se supone cierta (La pretensión de “creencia previa”). La hipótesis alternativa denotada por H_a o H_1 , es la aseveración contradictoria a H_0 . La hipótesis nula será rechazada en favor de la hipótesis alternativa sólo si la evidencia muestral sugiere que H_0 es falsa. Si la muestra no contradice fuertemente a H_0 , se continuará creyendo en la verdad de la hipótesis nula. Las dos posibles conclusiones derivadas de un análisis de prueba de hipótesis son entonces rechazar H_0 o no rechazar H_0 .²⁵

Al comprobar una hipótesis, la probabilidad máxima que se estaría dispuesto a cometer un error de tipo 1, se llama nivel de significancia de la prueba (α). A menudo esta probabilidad se especifica antes de tomar una muestra para que los resultados que se obtengan no influyan en la decisión.²⁴

El valor P es la probabilidad de que la estadística de prueba tomará un valor al menos tan extremo como el valor observado en ella cuando la hipótesis nula (H_0) es verdadera.²⁶

Un valor P transmite mucha información sobre la evidencia en contra de H_0 , y permite que un individuo saque una conclusión a cualquier nivel específico α . Considérese cómo la conclusión en un problema de prueba de hipótesis depende del nivel seleccionado α .

El valor P (o nivel de significación observado) es el nivel de significación más pequeño al cual H_0 sería rechazada cuando se utilice un procedimiento de prueba especificado con un conjunto de datos dado. Una vez que se ha determinado el valor P, la conclusión a un nivel particular α resulta de comparar el valor P con α :²⁵

1. Valor $P \leq \alpha \rightarrow$ rechaza H_0 al nivel α .
2. Valor $P > \alpha \rightarrow$ no rechaza H_0 al nivel α .²⁴

3. Planteamiento del problema.

Cada medicamento comercializado en el país debe contar con un registro sanitario, que es una autorización sanitaria otorgada por la COFEPRIS, el cual además tiene una vigencia de 5 años, dicho registro requiere cumplir con ciertos criterios para su aprobación, los medicamentos genéricos también deben de cumplir con estos requisitos, entre las cuales se encuentran las pruebas indicadas en la NOM-177-SSA1-2013 para demostrar que son intercambiables con los medicamentos de referencia. Los medicamentos de referencia son designados por la Secretaria de Salud con base en sus características de pureza, eficacia, seguridad, y calidad. Existe un listado de todos los medicamentos de referencia comercializados en el país, el cual en algunos casos no tiene una distinción entre las cápsulas de gelatina blanda y otras formas farmacéuticas orales, únicamente contiene la palabra “cápsula” para designar a dicho medicamento, por lo cual se ha forzado a que empresas dedicadas a la fabricación de cápsulas de gelatina blanda tengan que compararse con una forma farmacéutica que aunque posea el mismo fármaco es distinta, lo cual implica diferentes propiedades debido al tipo de tecnología utilizada para su fabricación; dando como resultado una respuesta negativa en las pruebas de bioequivalencia, lo que provoca una problemática para poder obtener o renovar el registro sanitario y por lo tanto la pérdida del registro, lo que nos lleva a una pérdida económica muy significativa para la industria farmacéutica, además de perder la oportunidad de tener disponibles medicamentos que ofrezcan una mejor biodisponibilidad y por tanto un mejor efecto terapéutico. Por lo que es importante justificar la distinción entre las cápsulas de gelatina blanda y cápsulas de gelatina dura dentro del listado de medicamentos de referencia.

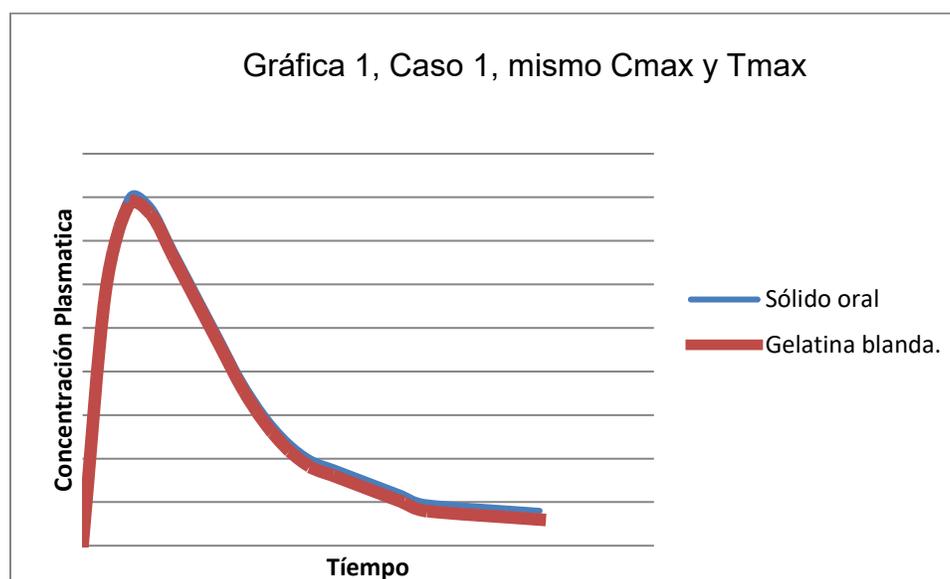
4. Objetivos

- Objetivo General: Justificar la distinción entre las cápsulas de gelatina blanda y cápsula de gelatina dura dentro del listado de medicamentos de referencia.
- Objetivos particular:
 - 1 Obtener evidencia que demuestre que los resultados obtenidos en pruebas de bioequivalencia para el mismo fármaco son diferentes para los dos tipos de cápsula.
 - 2 Determinar aquellos fármacos que se puedan distinguir dentro del listado de medicamentos de referencia con base en los resultados obtenidos.

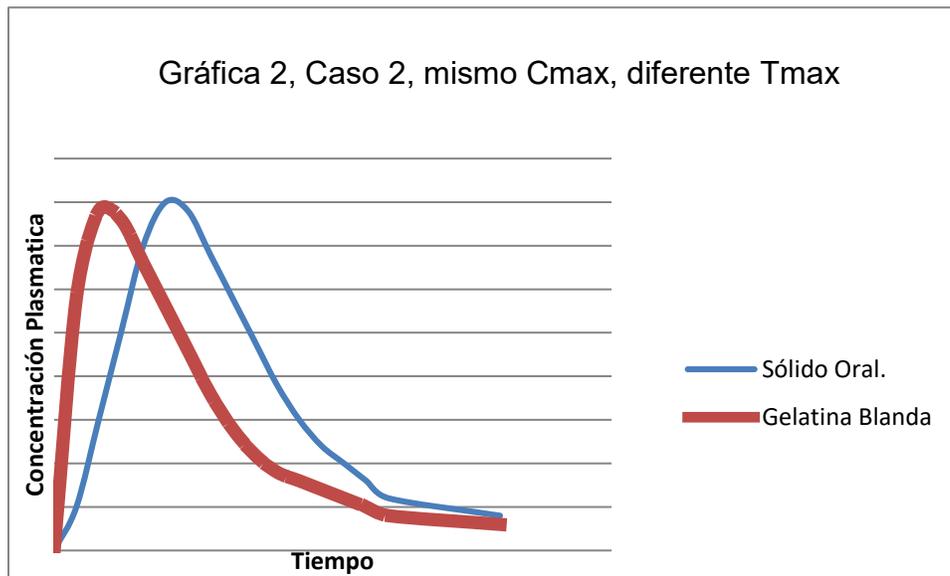
5. Hipótesis de trabajo.

Se espera obtener 4 resultados de las pruebas de bioequivalencia comparando las cápsulas de gelatina blanda con las cápsulas de gelatina dura.

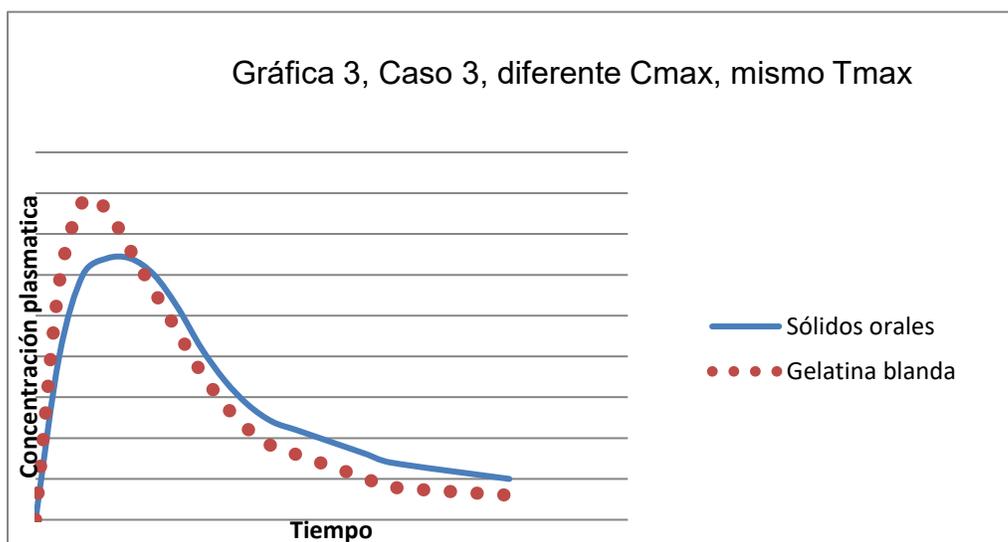
A. Caso 1, Se espera que los resultados de las pruebas de bioequivalencia sean idénticos, tal como se muestra en la gráfica 1, en la que la concentración plasmática máxima (C_{max}) sea igual y se alcance al mismo tiempo en ambas formas farmacéuticas.



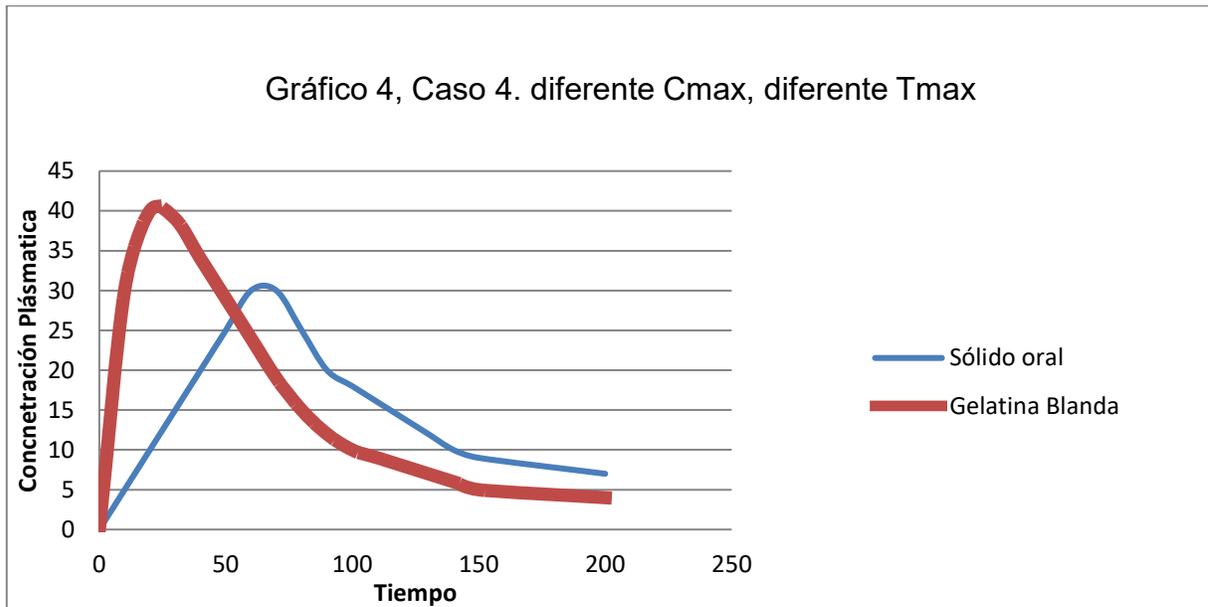
B. Caso 2, Esperamos que las cápsula de gelatina blanda alcance la misma C_{max} a un T_{max} menor que otra forma farmacéutica oral (Gráfica 2).



C. Caso 3, se espera que las cápsula de gelatina blanda alcance una concentración plasmática máxima mayor que otra forma farmacéutica oral al mismo T_{max} . (Gráfica 3).

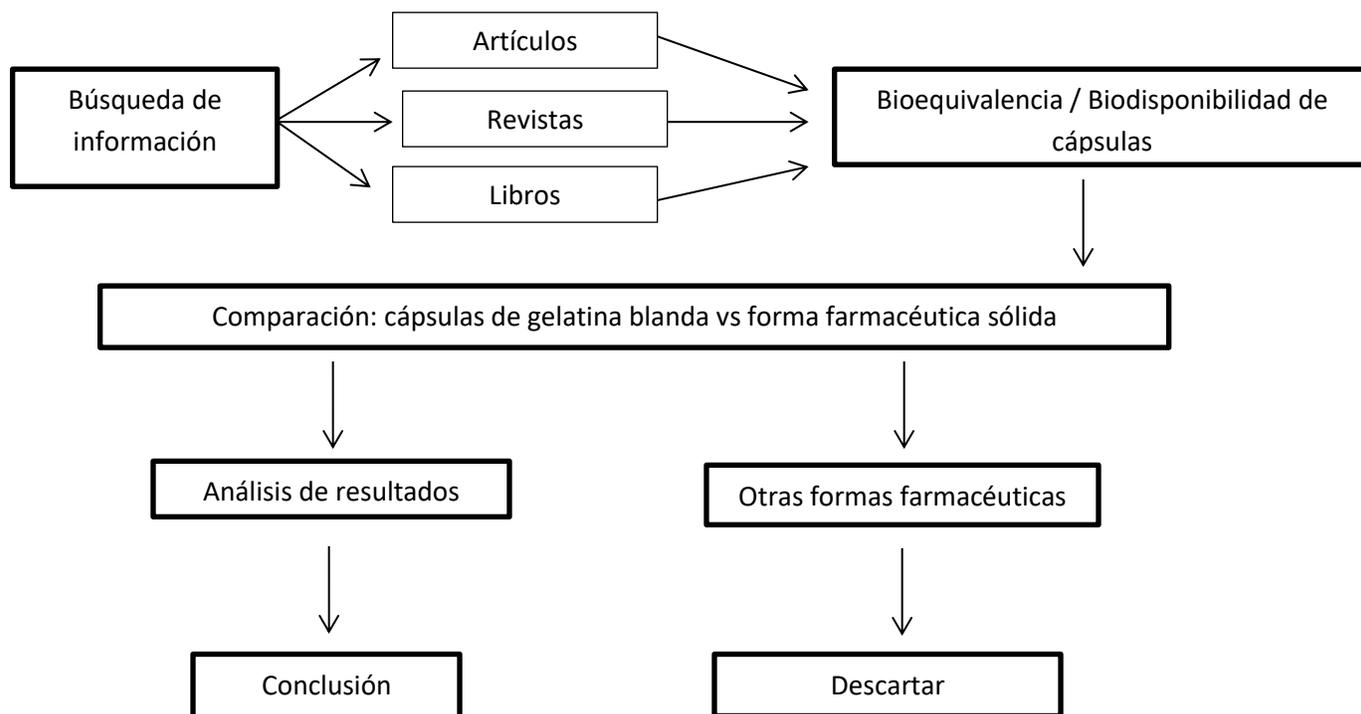


D. Caso 4, Se espera que las cápsulas de gelatina blanda obtengan un mayor C_{max} y un T_{max} menor que otra forma farmacéutica oral. (Gráfica 4)



6. Material y métodos

Debido a la poca información bibliográfica publicada en artículos indexados en revistas reconocidas, tesis o libros, la presente investigación se basa en este material, ya que aunque se han presentado estudios de bioequivalencia entre ambos tipos de cápsula esta información es confidencial.

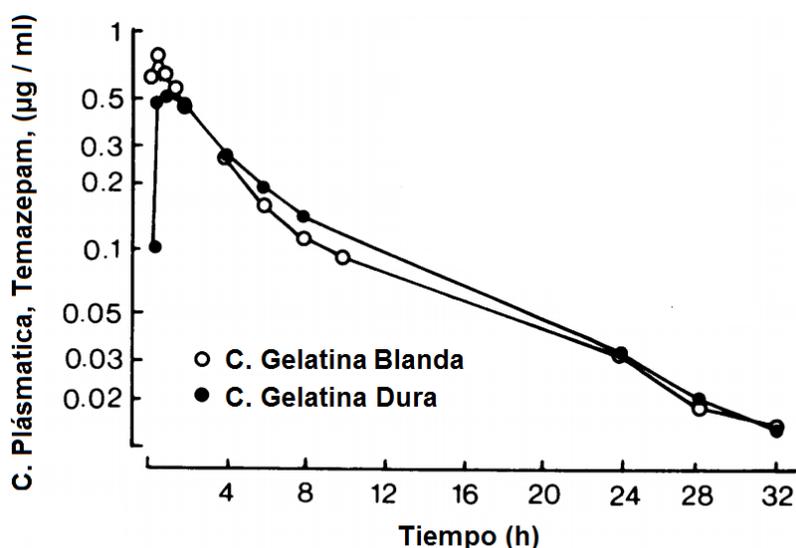


7. Resultados:

Temazepam: Benzodiazepina para el tratamiento de trastorno del sueño, con baja solubilidad y alta permeabilidad (Clasificación biofarmacéutica II)²⁷.

Se realizó un estudio de biodisponibilidad con temazepam 20 mg, cápsula de gelatina blanda vs cápsula de gelatina con 6 voluntarios siguiendo un diseño cruzado.

Como se muestra en la gráfica 5 y en la tabla 5; la absorción en las cápsulas de gelatina blanda fue más rápida que en las de gelatina dura, los picos más altos se obtuvieron en tiempo (Tmax) 0.83 h y 1.44 h, respectivamente, y el Cmax fue mayor en cápsulas de gelatina blanda, sin embargo no alcanzó el 5% del nivel de significancia. Estos datos y la ausencia de una diferencia significativa en ABC, indican que la eficiencia de la absorción y la disposición del fármaco no dependen de la forma farmacéutica empleada²⁸. Por lo anterior podemos decir que es un caso 2.



Gráfica 5. Concentración plasmática de temazepam después de una dosis única de 20 mg en cápsula de gelatina blanda y dura

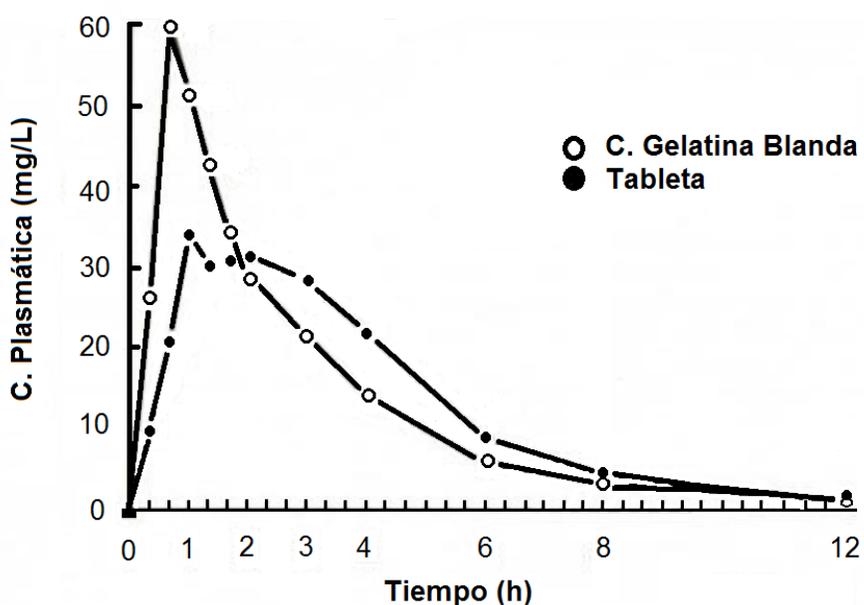
Tabla 5. Parámetros farmacocinéticos. Después de la administración oral de 20 mg de temazepam en cápsula de gelatina blanda y dura

Parámetros	C. Gelatina Dura	C. Gelatina blanda
Cmax (µg / mL)	0.668	0.892
Tmax (h)	1.44	0.83
ABC (µg/mL x h)	3.842	3.866

Ibuprofeno: Antiinflamatorio, con baja solubilidad y alta permeabilidad (Clasificación biofarmacéutica: II)²⁷

La biodisponibilidad de dos productos con ibuprofeno fueron evaluadas, cápsula de gelatina blanda vs tableta, en un estudio cruzado con 14 voluntarios y se encontró que en las cápsulas de gelatina blanda la absorción es más rápida que en tabletas recubiertas, el tmax fue 1.2-1.4h más rápido que en las tabletas. Así mismo las cápsulas de gelatina blanda también produjeron 63-99% picos más altos en las concentración plasmática de ibuprofeno.²⁹

Estos resultados demuestran que la cápsula de gelatina blanda alcanza una concentración plasmática máxima mayor que las tabletas en menor tiempo (Tmax), por lo que podemos concluir que es un caso 4.

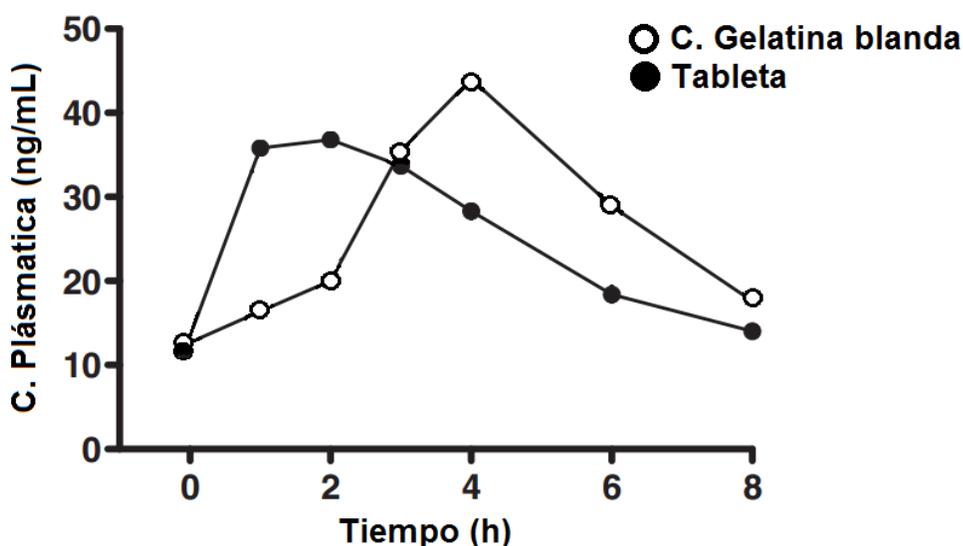


Gráfica 6. Concentraciones plasmáticas de ibuprofeno 400mg después de la administración oral con cápsula de gelatina blanda.

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos de ibuprofeno (Promedio) calculado de la concentración de ibuprofeno en plasma después de una administración oral de 400mg.			
Parámetros	tmax (h)	Cmax(mg/l)	ABC(mg/lxh)
Tableta	1.78	38.8	155.8
±SD	8.07	9.9	26.6
Cápsula gelatina blanda	0.55	63.1	146.4
±SD	0.19	9.7	37.0

Ácido Fólico (Vitamina B9) necesaria para la formación de proteínas estructurales, con alta solubilidad y baja permeabilidad, (Clasificación Biofarmacéutica III)²⁷

La biodisponibilidad del ácido fólico fue evaluada con 14 voluntarias en un estudio cruzado con cápsulas de gelatina blanda vs tabletas. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el ácido fólico de las tabletas y las cápsulas de gelatina blanda. Existe un aparente retraso en la absorción en las cápsulas de gelatina blanda comparada con la tableta como se aprecia en la gráfica No. 7, pero estas diferencias son consideradas insignificantes. Los valores del área bajo la curva y los picos fueron ligeramente más bajos pero no estadísticamente significantes. Por lo tanto, no se puede descartar las posibilidades de que los otros componentes de las cápsulas de gelatina blanda pudieron tener un efecto reductor en la absorción, comparado con las tabletas que contienen únicamente ácido fólico, a pesar de que la diferencia en los promedios totales del área bajo la curva fue pequeña (-10%).³⁰ Este estudio pertenece a un caso 1.

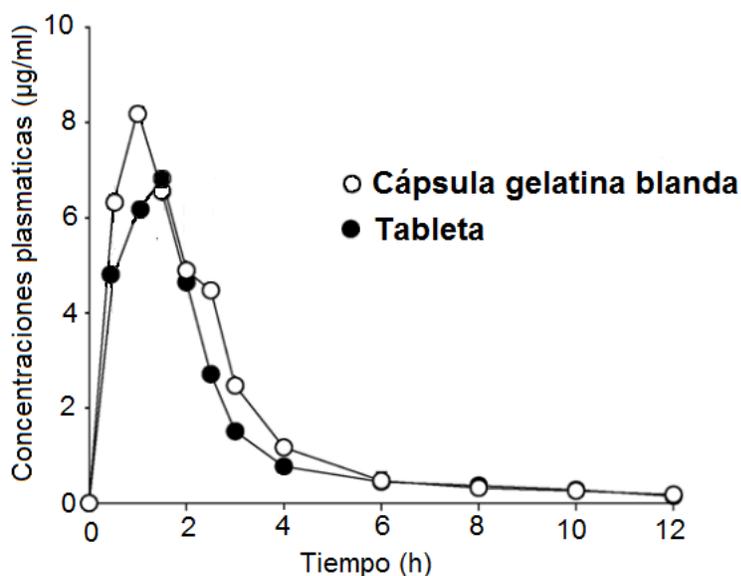


Gráfica 7. Concentraciones plasmáticas de ácido fólico después de la administración oral con tabletas y cápsulas de gelatina blanda

Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos de Ácido Fólico en plasma después de una administración oral de 1000µg.			
Parámetros	Tableta	C. Gelatina Blanda	Valores P
Cmax (ng/mL)	45.1±2.51	42.5±3.82	0.578
Tmax (h)	1.7 ± 0.20	3.9 ± 0.33	<0.001
ABC (h x ng/mL)	214.9±11.2	191.6 ±13.3	0.175

Aceclofenaco: Antiinflamatorio no esteroideo, con baja solubilidad y alta permeabilidad, Clasificación biofarmacéutica: II²⁷

En este estudio se realizó una comparación de la biodisponibilidad del aceclofenaco 100 mg tableta vs cápsula de gelatina blanda con un diseño cruzado con 14 voluntarios. Como se muestra en la gráfica 6 las concentraciones plasmáticas iniciales de aceclofenaco en cápsulas de gelatina blanda, hasta 1h fueron mayores comparadas con las tabletas. Sin embargo, no hay una diferencia significativa entre las concentraciones plasmáticas de aceclofenaco de 1 h 30 min después de la dosis, las concentraciones plasmáticas de aceclofenaco en cápsula de gelatina blanda no son significativamente diferentes de las tabletas, aunque el Tmax es menor en cápsulas de gelatina blanda³¹, Se considera un caso 2.



Gráfica 8. Perfiles de concentración plasmática vs tiempo de aceclofenaco después de una administración oral de una cápsula de gelatina blanda y una tableta a una dosis de 100 mg de aceclofenaco. Cada valor representa la media. (n=14).

Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos de aceclofenaco obtenidos en tableta convencional y cápsula de gelatina blanda		
Parámetros	Tableta convencional	Cápsula de gelatina blanda
ABC (h µg/mL)	18.86 ± 4.26	19.44 ± 5.66
T _{max} (h)	1.00 ± 0.29	0.50 ± 0.19*
C _{max} (µg/mL)	6.82 ± 3.37	8.24 ± 3.10

Cada valor representa la media ± D.E. (n = 14).
*P <0.05 comparado con la tableta convencional

Hiperforin: para el tratamiento de desórdenes neurológicos, con alta solubilidad y alta permeabilidad, Clasificación biofarmacéutica: I ³²

En un estudio de diseño cruzado con 12 voluntarios se evaluó la biodisponibilidad de un extracto de *Hypericum perforatum* que contiene dos principios activos hiperforin e hipericina en cápsulas de gelatina blanda vs cápsulas de gelatina dura, los datos de farmacocinética (Tabla No. 9) demuestran una absorción significativamente más alta para el hiperforin en los sujetos tratados con cápsula de gelatina blanda contra los que recibieron la cápsula de gelatina dura, aunque para la hipericina los niveles de detección en plasma fueron más bajos que el límite de cuantificación.

Los resultados en este estudio claramente sostienen que las formulaciones propuestas para mejorar los perfiles farmacocinéticos de principios activos de administración oral con el uso de excipientes lipofílicos de la cápsula de gelatina blanda son aplicables también para extractos naturales³³. Es un caso 3.

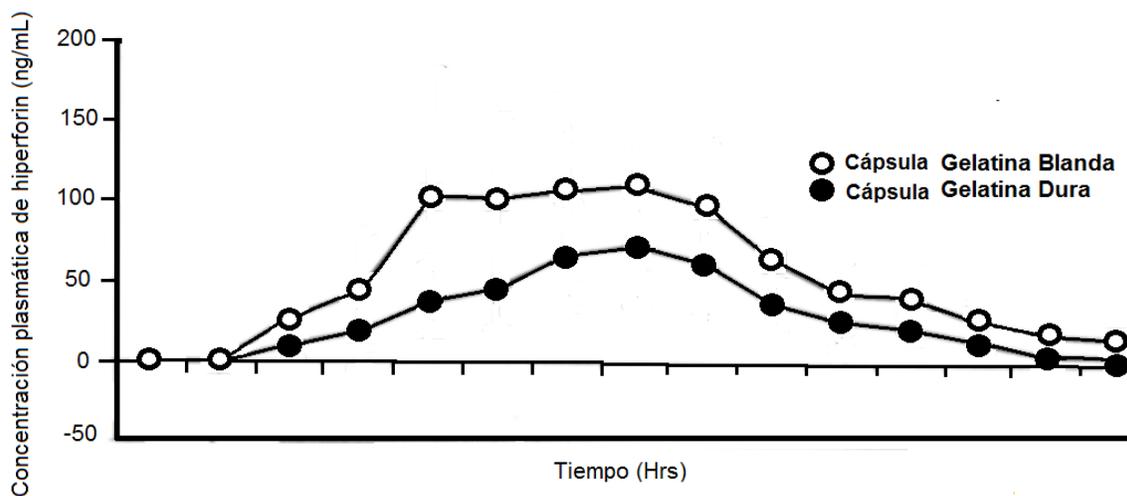
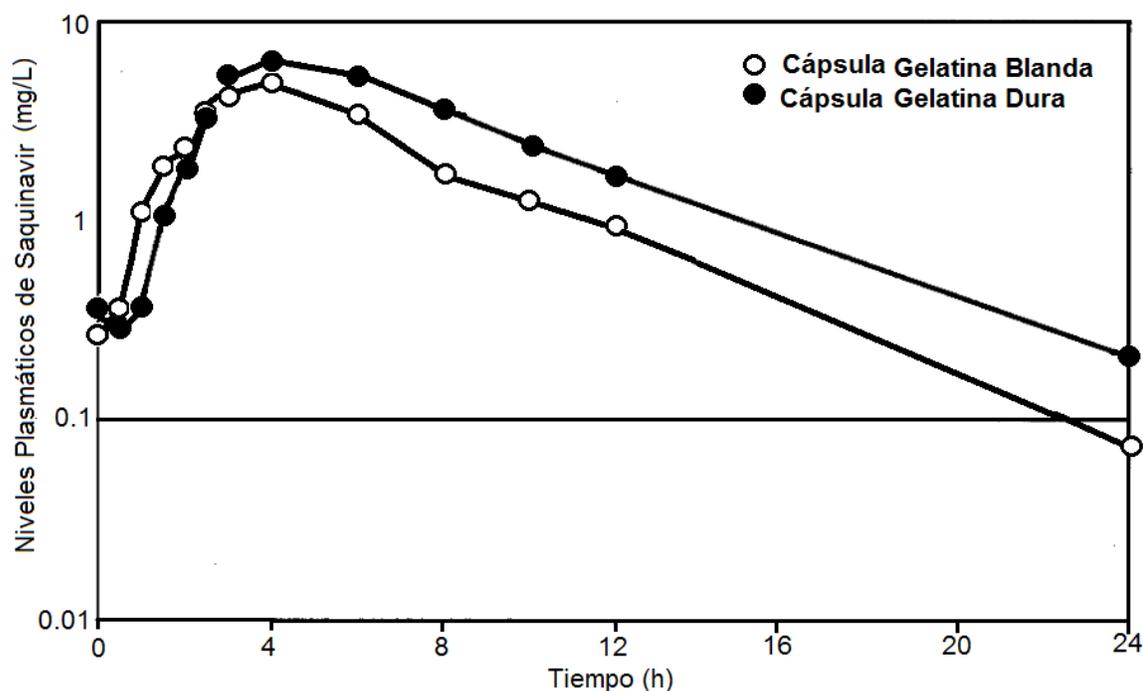


Gráfico 9. Tiempo transcurrido de hiperforin (ng/mL) en plasma sanguíneo después de la administración de cápsula de gelatina blanda y cápsula de gelatina dura conteniendo 300 mg de extracto seco de hiperforin

Tabla 9. Farmacocinética hiperforin, gelatina blanda vs gelatina dura, n=12		
Parámetro	Cápsula de gelatina blanda	Cápsula de gelatina dura
Cmax	168.35 ng/mL ± 57.79, CV=34.32	84.25 ng/mL ± 33.51, CV=39.77
Tmax	2.5 h ± 0.83	3.08 h ± 0.79
ABC0-t	1002.4 h•ng/ml ± 502.61	492.39 h•ng/ml ± 236.95

Saquinavir: Antiretroviral, Alta solubilidad, alta permeabilidad, Clasificación Biofarmacéutica: I²⁷

Se evaluaron 13 sujetos los cuales fueron tratados con saquinavir en cápsula de gelatina dura y cápsula de gelatina blanda en un estudio cruzado, los resultados indican que con la formulación en cápsula de gelatina blanda los sujetos presentaron una concentración plasmática (C_{max}) ligeramente más alta después de un intervalo de tiempo más largo (T_{max}) aunque no existen diferencias estadísticamente significativas en los parámetros farmacocinéticos de ambas formas farmacéuticas³⁴ tal como se ve muestra en la gráfica 8, las curvas son prácticamente iguales.. En este estudio se presenta un caso No.1



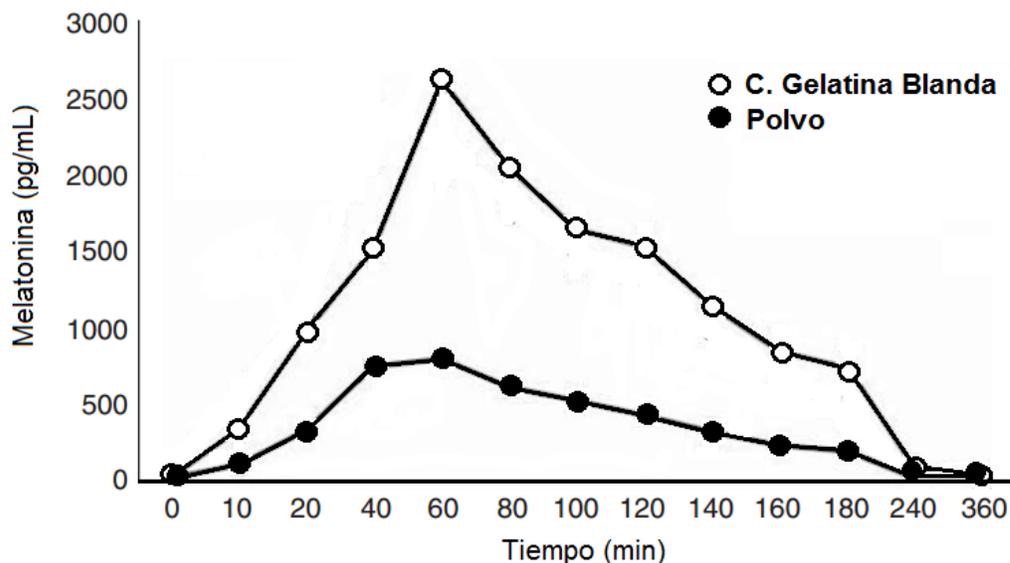
Gráfica 10. Curva del promedio de concentraciones plasmáticas vs tiempo de saquinavir cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blanda, medidas después de una ingestión simultánea, con una dosis diaria de 1600 mg, en 13 personas con VIH, la hora 24 es un valor extrapolado.

Tabla 10. Promedio de parámetros farmacocinéticos de saquinavir, cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blanda medidos después de una ingesta de saquinavir cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blanda, con una dosis diaria de 1600mg en 13 personas infectadas con VIH

Pacientes n=13	ABC (0-24) (h*mg/L)	C _{max} (mg/L)	T _{max} (h)
Gelatina dura	50.0 (42.6-71.5)	6.3 (4.9-7.6)	4.0 (4.0-4.0)
Gelatina Blanda	35.5 (28.0-50.2)	5.3 (3.9-6.6)	3.0 (2.5-4.0)
Valor P	0.056	0.168	

Melatonina: Hormona reguladora del ciclo de sueño, con alta permeabilidad y alta solubilidad, clasificación Biofarmacéutica: 1²⁷

En este estudio 60 voluntarios fueron evaluados, a 20 se les administro 1 mg de melatonina en polvo, a otros 20, 1 mg de melatonina con una formulación en cápsula de gelatina blanda, al resto 3 mg de melatonina en polvo los cuales no se analizarán en este caso. Y se encontró que existen diferencias significativas entre los valores de Tmax de 1 mg de polvo de melatonina y 1 mg de melatonina en cápsula de gelatina blanda. La gráfica 9 muestra que melatonina tiene un Cmax significativamente más bajo en 1mg en polvo que 1 mg en cápsula de gelatina³⁵. El grado de absorción (ABC₀₋₃₆₀) entre las 2 presentaciones es muy similar, no hay diferencias significativas. Caso No. 3

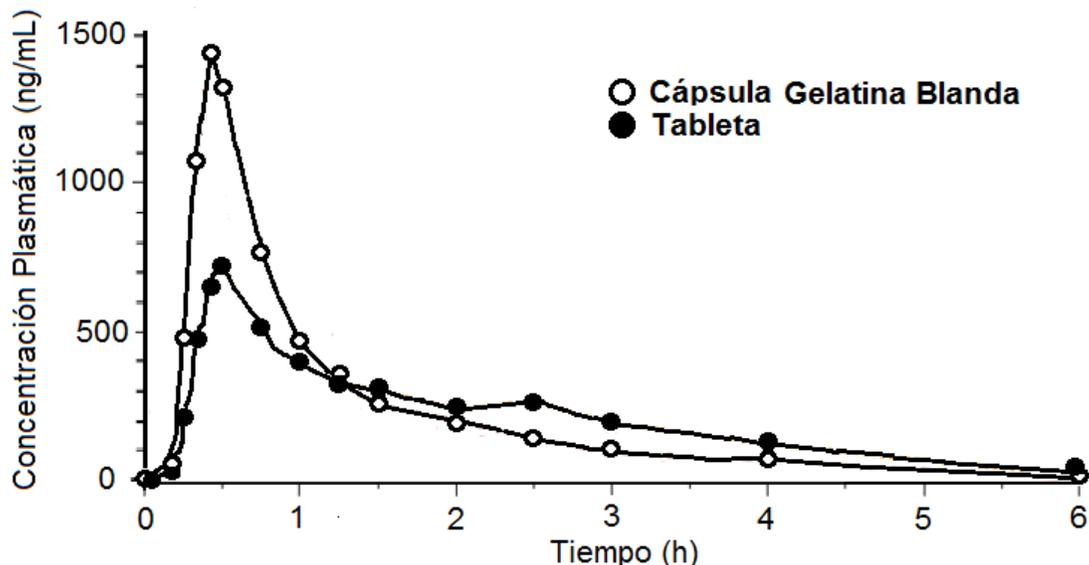


Gráfica 12. Comparación de las concentraciones plasmáticas de melatonina (pg/ml) después de la administración oral de 1mg en polvo y 1 mg en cápsula de gelatina blanda

Tabla 12. Parámetros farmacocinéticos después de la administración oral de 1mg en polvo y 1 mg en cápsula de gelatina suave		
Promedio±DS).	1 mg polvo	1 mg CGB
Tmax (min)	60 ± 6.15	60 ± 5.20
Cmax (pg/mL)	799.1 ± 39.03	2620 ± 93.3
ABC (µmol·min/L)	90516 ± 6579	283200 ± 11127
P = 0.001		

Diclofenaco potásico: Antiinflamatorio no esteroideo con alta permeabilidad, baja solubilidad, Clasificación Biofarmacéutica: II²⁷

La biodisponibilidad del diclofenaco fue evaluada en estudio cruzado con 76 voluntarios, utilizando una formulación en cápsula de gelatina dura y otra con tableta. Los resultados indican que la velocidad de absorción del diclofenaco potásico de una formulación de cápsula de gelatina blanda fue más rápida y la absorción fue 67% mayor que la de una formulación en tableta, y según el autor la exposición del diclofenaco (ABC) es comparable en ambas formas farmaceuticas³⁶.
Caso 4



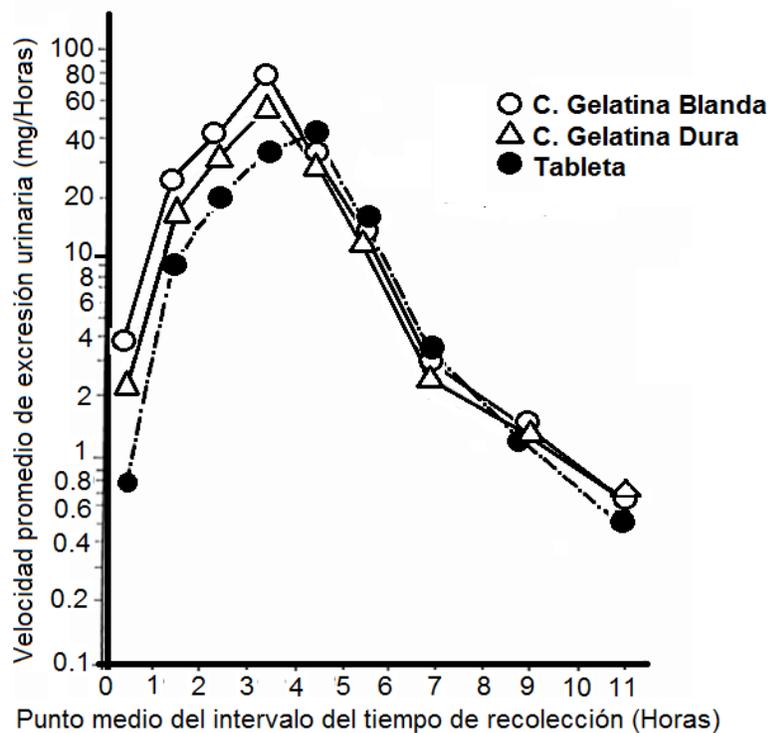
Gráfica 13. Promedio de la concentración plásmatica vs tiempo de los perfiles de una administración oral de Diclofenaco 50mg en cápsula de gelatina blanda y tableta en condiciones de ayuno, (n = 76).

Tabla 13. Parámetros farmacocinéticos ± C.V. de diclofenaco 50 mg después de una administración oral de cápsula de gelatina blanda y tableta, n= 16.

Parámetros	Gelatina Blanda	Tableta
Tmax (h)	0.5 (0.25–4.00)	0.75 (0.33–4.00)
Cmax (ng/ml)	1860 ± 893	1090 ± 524
ABC (ng•h/ml)	1260 ± 269	1220 ± 300
T _{1/2} (h)	0.976 ± 0.33	0.854 ± 0.234

Ampicilina: antibiótico para tratar infecciones bacterianas, presenta baja solubilidad, alta permeabilidad CBF: II²⁷

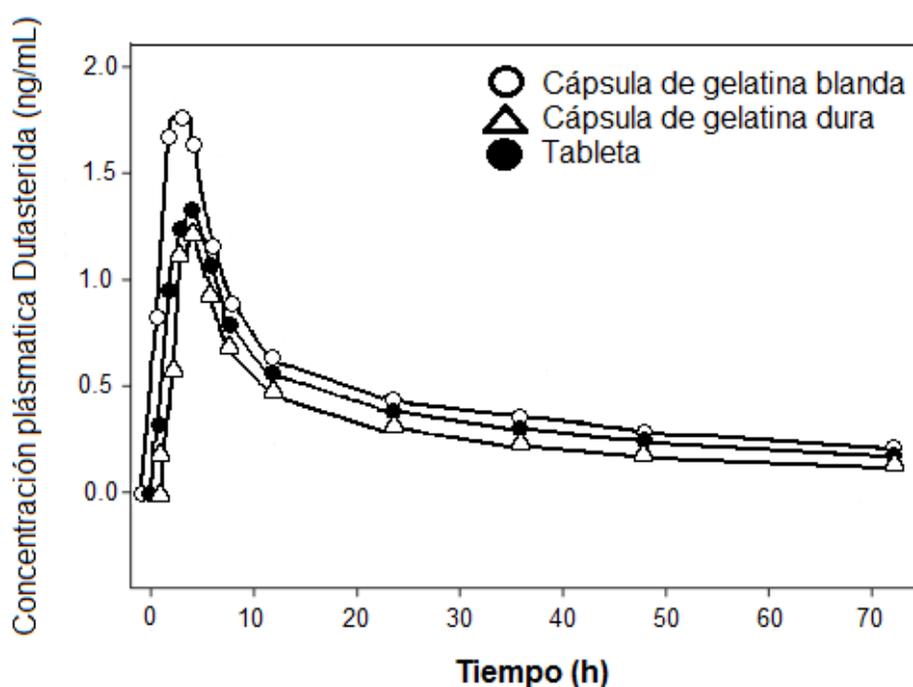
Este estudio con 12 voluntarios y un diseño cruzado se realizó con diversas presentaciones de ampicilina, cápsula de gelatina blanda, cápsula de gelatina dura y tableta. Con los resultados de esta prueba se puede afirmar con un error de 5% que la ampicilina en cápsula de gelatina blanda se absorbe en mayor proporción que la cápsula de gelatina dura y que la tableta³⁷. Por lo que este fármaco entraría en un caso No. 3



Gráfica 14. Velocidad de excreción urinaria promedio (mg/hora) versus el punto medio del intervalo de tiempo de recolección (horas) obtenidas luego de la administración de 500mg de ampicilina trihidrato.

Dutasterida: Tratamiento de la hiperplasia en próstata, con baja solubilidad y baja permeabilidad, Clasificación biofarmacéutica: IV³⁸

En un estudio cruzado con 36 voluntarios se comparó la biodisponibilidad de la una formulación de cápsula de gelatina blanda contra una formulación de cápsula de gelatina dura y tableta. Comparada con la formulación de cápsula de gelatina blanda la biodisponibilidad de la tableta fue de 76 % y la de la cápsula de gelatina dura fue de 73%. La dutasterida 0.5 mg cápsula de gelatina dura y 0.5 tableta no son bioequivalentes a la formulación de la cápsula de gelatina blanda³⁹, de acuerdo a la gráfica 12 se observa un mayor Cmax y un menor Tmax por lo que es un caso 4.



Gráfica 15. Promedio (SD). Concentración plásmatica vs tiempo de tres formulaciones de dutasterida

Tabla 14. Parámetros farmacocinéticos \pm C.V. de dutasterida 0.5 mg después de una administración oral de cápsula de gelatina blanda , cápsula de gelatina dura y tableta, n= 34..

Parámetros	Gelatina Blanda	Gelatina Dura	Tableta
Tmax (h)	3.0 (2.0-6.0)	4.0 (2.0-8.0)	4.0 (2.0-6.0)
Cmax (ng/ml)	1.8 (61.1)	1.3 (129)	1.4 (146)
ABC (ng•h/ml)	25.2 (24.0)	18.0 (26.1)	19.6 (28.8)

8. Análisis de resultados

Fármaco	C.B.F	No. de Caso
Temazepam	II	2 (Mismo Cmax en C. gelatina blanda en menor Tmax)
Ibuprofeno	II	4 (Mayor Cmax en C. gelatina blanda al mismo Tmax)
Ácido Fólico	III	1 (Mismo Cmax y Tmax)
Aceclofenaco	II	2 (Mismo Cmax en C. gelatina blanda en menor Tmax)
Hiperforin	I	3 (Mayor Cmax en C. gelatina blanda al mismo Tmax)
Saquinavir	I	1 (Mismo Cmax y Tmax)
Melatonina	I	3 (Mayor Cmax en C. gelatina blanda al mismo Tmax)
Diclofenaco	II	4 (Mayor Cmax en C. gelatina blanda en menor Tmax)
Ampicilina	II	3 (Mayor Cmax en C. gelatina blanda al mismo Tmax)
Dutasterida	IV	4 (Mayor Cmax en C. gelatina blanda en menor Tmax)

Caso 1 Mismo Cmax y Tmax

De los estudios evaluados tenemos 2 que entran dentro del Caso No.1, esto es mismo Cmax al mismo Tmax, los 2 fármacos son ácido fólico y Saquinavir. El ácido fólico es un fármaco con alta solubilidad y baja permeabilidad (Clasificación III), por otro lado el saquinavir es clasificación I con alta solubilidad y alta permeabilidad. Para el caso del ácido fólico el autor plantea la posibilidad de que unos de los componentes de la formulación de la cápsula de gelatina blanda (Zinc) pudo haber formado un complejo con el ácido fólico que redujo la absorción intestinal causando un retraso en la absorción del fármaco³⁰, además la baja permeabilidad del fármaco pudo ser un factor que afectó la absorción de este.

Para el caso del saquinavir tenemos que la formulación de la cápsula de gelatina blanda permite saltar el paso de la desintegración al tener el fármaco ya disuelto dirigiéndose directamente al paso de absorción. A pesar de esto, el estudio señala que no existe una diferencia significativa entre los parámetros farmacocinéticos de ambas formas farmacéuticas³¹. Lo que sugiere que en el saquinavir en forma sólida o líquida presenta la misma absorción. En este estudio se utiliza otro fármaco (ritonavir, clasificación biofarmacéutica II) dentro de la formulación que mejora la absorción del primero (Saquinavir), entonces probablemente el efecto causado esté relacionado con el orden de disolución de los 2 tipos de cápsula, la formulación de la cápsula de gelatina blanda se disuelve más rápido, siendo el saquinavir absorbido y metabolizado antes que el ritonavir tenga oportunidad de actuar en su sitio de acción. En contraste con la formulación de cápsula de gelatina dura que se disuelve más lento dando tiempo al ritonavir de disolverse y actuar antes de que el Saquinavir se libere, facilitando su absorción y distribución⁴⁰.

Caso 2 Mismo Cmax en Cápsula gelatina blanda en menor Tmax

Los Fármacos que entraron dentro de este caso fueron fármacos clasificación II, con baja solubilidad y alta permeabilidad (Temazepam y Aceclofenaco), en los 2 estudios no se encontró diferencias significativas en Cmax y en el ABC, lo que indica que la velocidad de absorción y la disposición del fármaco si dependen de la forma farmacéutica empleada, una causa posible es el efecto de los excipientes de la cápsula de gelatina blanda es que mejoran la solubilidad de los fármacos para su posterior absorción.

Caso 3 Mayor Cmax en Cápsulas gelatina blanda al mismo Tmax

Para este caso encontramos que los fármacos de clasificación biofarmacéutica I (Hiperforin y Melatonina) con alta solubilidad y alta permeabilidad obtuvieron un mayor Cmax en cápsula de gelatina blanda que en otras formas farmacéuticas sólidas, en el caso anterior los fármacos con baja solubilidad se absorbieron más rápido, ahora con fármacos de alta solubilidad incluso se obtiene una mayor absorción, los componentes de una formulación de cápsula de gelatina blanda por los general son lipofílicos, se piensa que estos componentes pueden mejorar la absorción porque son más propensos a ser digeridos por el proceso natural del intestino, primero por la emulsificación del aceite que contiene el fármaco por la bilis, luego la lipólisis debido a las lipasas presentes en sistema gastrointestinal. Los productos de la lipólisis como los ácidos grasos en conjunto con los ácidos biliares resultan en el incremento de las micelas. Los fármacos que tal vez se encuentren dentro de las micelas son transportados en una forma de dispersión adecuada en la membrana donde son depositados en una gran concentración, lo que afectaría positivamente la velocidad y el grado de absorción de los principios activos³².

Por otra parte la ampicilina un fármaco de clasificación biofarmacéutica II también entró dentro de este caso, lo que indica que la formulación también puede modificar el grado de absorción dependiendo del fármaco.

Caso 4 Mayor Cmax en C. gelatina blanda en menor Tmax.

En el último caso encontramos dos fármacos con clasificación biofarmacéutica II Ibuprofeno y diclofenaco, también encontramos uno de clasificación IV dutasterida, todos ellos con baja solubilidad, sin embargo con una mejora tanto en la velocidad como en el grado de absorción, entonces se demuestra que no sólo la formulación es un factor que puede afectar la biodisponibilidad de un fármaco sino que también depende del fármaco en sí. Esto se demuestra ya que en cada uno de los casos (exceptuando el caso No. 1) se tienen fármacos de clasificación biofarmacéutica II, si bien es cierto que la mayoría de fármacos que son dosificados dentro de una cápsula de gelatina blanda pertenecen a esta clasificación existe un patrón de

comportamiento que liga estos fármacos con alguno de los casos que indica una mejora en la biodisponibilidad del producto en comparación con otras formas farmacéuticas sólidas.

9. Conclusión:

Con base en los resultados obtenidos podemos decir que existe una mejora en la biodisponibilidad de un mismo fármaco con una formulación de cápsula de gelatina blanda que con una forma farmacéutica sólida para fármacos con características de baja solubilidad, esto es para los fármacos con clasificación biofarmacéutica II y IV por lo que las pruebas para demostrar si un medicamento es intercambiable no podrían aplicarse entre los 2 diferentes tipos de cápsula con un fármaco que este dentro de esta clasificación, ya que al haber una liberación más rápida y/o una mejor absorción por parte de la cápsula de gelatina blanda obtendríamos una biodisponibilidad mayor y como consecuencia se tendrían resultados que indiquen que los medicamentos no son intercambiables.

Los fármacos con una buena solubilidad (Clasificación I y III) formulados en cápsulas de gelatina blanda pueden o no presentar una mejora en el grado de absorción, por lo que en caso de que se demuestre una mejora en el grado de absorción o incluso en la velocidad de absorción se deberá también de determinar un medicamento de referencia para este fármaco.

Cabe destacar que la mayor parte de los fármacos utilizados para formular cápsulas de gelatina blanda son aquellos que tienen baja solubilidad, por lo que se sugiere que los fármacos que entren dentro de este criterio (Clasificación II y IV) sean distinguidos dentro del listado de medicamentos de referencia.

La selección de la forma farmacéutica dependerá de las propiedades del fármaco y la conveniencia de los fabricantes, por lo que los medicamentos de referencia no deberían estar limitados a una sola forma farmacéutica para el caso de las cápsulas de gelatina.

10. Apéndice

Durante la realización del presente trabajo la COFEPRIS realizó una actualización del listado de medicamentos de referencia, en dicha actualización ya se han diferenciado algunos fármacos en cápsula de gelatina blanda (Ver Tabla 16).

Tabla 16. Fármacos en cápsula de gelatina blanda dentro del listado de medicamentos de referencia y su clasificación biofarmacéutica.	
Fármaco	Clasificación biofarmacéutica
Ambroxol	I
Atorvastatina	II
Cafeína/Ibuprofeno	I / II
Calcitrol	II
Cetirizina	III
Ciclosporina	IV
Diclofenaco	II
Difenhidramina	I
Dimenhidrinato	IV
Dimeticona	IV
Famotidina	IV
Glucosamina/Ácido ascórbico/S. de Magnesio/ Condroitina	I / III / I / III /
Hidroxizina	II
Ibuprofeno (Revisado)	II
Imipramina	I
Ketorolaco	I
Loratadina	I
Naproxeno	II
Nifedipina	I
Nimesulida	II
Paracetamol/Fenilefrina/Bromfeniramina/Dextrometorfano	IV/ III / I / I
Senosidos A-B	Baja solubilidad

De los casos estudiados únicamente 2 coinciden con el listado actualizado de medicamentos de referencia.

11. Referencias.

- 1.-Brian E. Jones. The history of medicinal capsule. En: Fridrun Podczeck. Pharmaceutical Capsules. Segunda Edición. Lambeth High Street, London ,UK: Pharmaceutical Press; 2007. P. 1-20.
- 2.- I. Navascués, F. Hernández. Notas galénicas: Cápsulas. Panacea. Vol. IV. No. 13. (2003) 219-218.
- 3.- Liu R. Water-Insoluble Drug Formulation. 2nd. Ed. New York: United States; 2008. Pág 589-608.
- 4.-Rampurna P G. Soft Gelatin Capsules (Softgels). Elan Pharmaceuticals. 2010; [Epub ahead of print]. Disponible en: [http://www.jpharmsci.org/article/S0022-3549\(15\)32458-8/pdf](http://www.jpharmsci.org/article/S0022-3549(15)32458-8/pdf).
- 5.- Araoz M. Cápsulas de gelatina blanda. Curso de tec farmacéutica 2. 2013. Disponible en: <http://formasfarmacueticassolidasqfbbuap.blogspot.mx>.
- 6.- Tenner, Keith.E. Cápsulas de gelatina blanda conteniendo un material en partículas. R.P. Scherer corporation. 2002. Disponible en: <http://en.patentados.com/ipc-2013/preparations-capsules-e-g-gelatin/9/>.
- 7.- Reglamento de insumos para la salud. Secretaría de Salud. Diario oficial de la Federación. (14-03-2014).
- 8.-Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. Secretaria de Salud. Diario Oficial de la Federación. (29-09-2013).
- 9.- Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. (07/10/02).
- 10.-Listado actualizado de Medicamentos de Referencia. Secretaria de Salud. Centro de Autorización Sanitaria. (06-01-2016).
- 11.- Buxton O. I., Benet Z. L., La bases farmacológicas de la terapéutica. 12a ed. México: McGraw-Hill; 2011. Pág (17-39).
- 12.-De Robertis E, Hib J, Ponzio R. Biología celular y molecular. 15a ed. Buenos Aires: El Ateneo; 2005. Pág. (96-101)

- 13.- Wagner John G. Farmacocinética Clínica. 1er ed. Barcelona, España: Editorial Reverte, S.A; 1983. Pág (1)
- 14.-Sunil Breen, Philip J. Basic Pharmacokinetics. 2a ed. London: Pharmaceutical Press. 2012. Pág (1-7).
15. Ghirardi P., Catenazzo G., Mantero O., Merotti G.C., Marzo A., Bioavailability of digoxin in a new soluble pharmaceutical formulation in capsules, J. Pharm. Sci. 66 (1977) 267–269.
- 16.-Dissolution Testing and Specification Criteria for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Containing Biopharmaceutics Classification System Class 1 and 3. Drugs Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. (07-29-2015).
- 17.- Wu C.Y., Benet L.Z., Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system, Pharm. Res. 22 (2005) 11–23.
- 18.-Schamp K., Schreder S.A., Dressman J., Development of an in vitro/in vivocorrelation for lipid formulations of EMD 50733, a poorly soluble, lipophilic drug substance, Eur. J. Pharm. Biopharm. 62 (2006) 227–234.
- 19.-Joshi H.N., Tejwani R.W., Davidovich M., Sahasrabudhe V.P., Jemal M., Bathala M.S., Varia S.A., Serajuddin A.T.M., Bioavailability enhancement of a poorly water-soluble drug by solid dispersion in polyethylene glycol-polysorbate 80 mixture, Int. J. Pharm. 269 (2004) 251–258
- 20.-Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos genéricos. Secretaria de Salud. Diario Oficial de la Federación. (13-07-2015).
- 21.-Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 2 vols. 11a ed. Secretaria de Salud. Pág 313.
- 22.- Alfaro Hernández Rodolfo Oscar. Diseño de una prueba de perfil de disolución para tabletas de amlodipino de 5mg [Tesis]. UNAM: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza; 2010. Pág. 5.
- 23.- Castro Sánchez Martha Verónica. Bioequivalencia por farmacodinamia [Tesis]. UNAM: Facultad de química; 2012. Pág. 9.
- 24.-Spiguel Murray R., Stephens Larry J. Estadística , 4ª Ed. México: Mcgrawhill;2013. Pág (245-246)

- 25.- Jay L. Devore. Probabilidad y estadística para ingeniería y ciencias. 7a Ed. California Polytechnic State University, San Luis Obispo: Editorial Cengage Learning. 2008. Pág (312-313).
- 26.- W. Hines, C. Montgomery. Probabilidad y estadística para ingeniería y administración. 3ra Ed. México: Compañía Editorial Continental. 1996. Pág (350).
27. Drug Delivery Fundation. Access BCS Data base. Base de datos clasificación biofarmacéutica. 2013. Disponible en: <http://www.ddfint.org/bcs-database/>.
28. L.M. Fuccella. Bioavailability of Temazepam in soft gelatin capsules. Br J. clin. Pharmac. 1979., (8): 31-35.
29. V. Saano, P. Paranen, P. Peura, M. Vidgren. Relative pharmacokinetics of three oral 400 mg ibuprofen dosage forms in healthy volunteers. International Journal Of Clinical Pharmacology, Therapy, And Toxicology. 1991; Vol. 29 (10): 381-5.
30. K. Maki, L. Nfine, K. Kelley, A. Lawlees, J. Brooks, S. Wright, et al. Absorption of Folic Acid from a Softgel Capsule Compared to a Standard tablet. Journal of academy of nutrition and dietetics. 2012; Vol. 112 (7): 1062-1067
31. C. Yong, Y. Oh, K. Lee, S. Park, Y. Park, Y. Gil, et al. Trials of clear aceclofenac-loaded soft capsules with accelerated oral absorption in human subjects. International Journal of Pharmaceutics. 2005; 302: 78-83.
32. J. Hatanaka, Y. Shinme, K. Kuriyama, A. Uchida, K. Kou, S. Uchida, et al. In vitro and in vivo characterization of new formulations of St. Jhon's Wort Extract with Improved Pharmacokinetics and Anti-nociceptive Effect. 2011 Drug Metab. Pharmacokinetic. Vol. 26 (6): 551-558.
33. M. Agrosí, S. Mischiatti, P. Harrasser, D. Savio. Oral bioavailability of active principles from herbal product in humans. A study on hypericum perforatum extract using the soft gelatin capsule technology. Phytomedicine. 2000, Vol 7(6): 455-462.
34. M. Kurowski, T. Sternfeld, A. Sawyer, A. Hill, C. Möcklinghoff. Pharmacokinetic and tolerability profile of twice-daily saquinavir hard gelatin capsules and saquinavir soft gelatin capsules boosted with ritonavir in healthy volunteers. British HIV Association HIV Medicine. 2003. 4: 94-100
35. S. Proietti, G. Carlomagno, S. Dinicola, M. Bizzari. Soft gel capsules improve melatonin's bioavailability in humans. Experto Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2014, 10(9): 1193-1198.

36. G. Bende, P Bhad, Y. Chen, S. Winter, R. Wagner, G. Sunkara, et al. Relative Bioavailability of diclofenac Potassium From Softgel capsule versus powder for oral solution and immediate-release tablet formulation. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2016, 5(1): 76-82.
37. H. Galvan, J. Ortiz, C. Téllez. Biodisponibilidad relative de cuatro formas de presentación de ampicilina trihidrato de 500 mg. *Revista comolobiana de ciencias Químico-Farmacéuticas*. 1991, 19: 15-19.
38. Prescribing information. AVODART (Dutasteride) U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. (02/2018). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021319s015lbl.pdf
39. M. Fossler, J. Zhu, C. Roehrborn, P. McAleese., M. Manyak. Impact of formulation on the pharmacokinetics of dutasteride: Results from Two Phase I Studies. Springer International Publishing Switzerland. 2016, 36:763–767.
40. P. Cardiello, T. Monhaphol, A.Mahanontharit, R. van Heeswijk, D. Burger A. Hill, et al. Pharmacokinetics of Once-daily Saquinavir Hard-Gelatin Cápsules and Saquinavir Soft-Gelatin Capsules Boosted With Ritonavir in HIV-1-Infected Subjects. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2003, 32: 375-379.