



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN

"ELABORACION DE PROGRAMAS INTERACTIVOS
EN MULTIMEDIA PARA LA ENSEÑANZA DE LA
TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA"

"DESARROLLO DE UN PROGRAMA EN AMBIENTE
MULTIMEDIA PARA BIOEQUIVALENCIA DE
MEDICAMENTOS"

INFORME DE SERVICIO SOCIAL-TITULACIÓN
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A :
LIZTLI GÓMEZ ALMARAZ

ASESORES: DRA. RAQUEL LÓPEZ ARELLANO
Q.B.P. MARTHA ELENA GARCÍA CORRALES
M.C. PATRICIA RIVERA GARCÍA

CUAUTILÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO.

2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

PAGINACIÓN

DISCONTINUA

AGRADECIMIENTOS

▶ A la **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

▶ A mis padres, **Ester Almaraz Abarca** y **Gonzalo Gómez Campos**

▶ Al M.C. **Armando Cervantes Sandoval**, al Q.F.I. **José Luis Herrera Torres** y a la Q.F.B. **Itiel Mejía Arias**, por sus valiosas aportaciones al presente trabajo.

A Gonza

INDICE GENERAL

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS	V
INDICE DE FIGURAS	VIII
INDICE DE TABLAS	X
INDICE DE ESQUEMAS	XI
RESUMEN	1
OBJETIVO	2
INTRODUCCIÓN	3
PARTE I: ASPECTOS BIOFARMACÉUTICOS	
CAPÍTULO 1 SURGIMIENTO Y DESARROLLO DE LAS NORMAS DE INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS	7
1.1. Ambito internacional	7
1.1.1. Estados Unidos	8
1.1.2. Argentina	16
1.1.3. Chile	17
1.1.4. Comunidad Europea	18
1.2. Ambito nacional	19
1.2.1. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos	19
1.2.2. Ley de la Propiedad Industrial	21
1.2.3. Ley General de Salud	23
1.2.4. Reglamento de Insumos para la Salud	26
1.2.5. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998	33
1.2.6. Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993	34
1.2.7. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables	35
1.2.8. Acuerdo por el que se relacionan las Especialidades Farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles	35
CAPÍTULO 2 BIODISPONIBILIDAD	36
2.1. Fase biofarmacéutica de un medicamento	37
2.1.1. Liberación	38

2.1.2. Disolución	39
2.1.3. Difusión	39
2.1.4. Penetración	39
2.1.4.1. Membranas biológicas	39
2.1.4.1.1. Mecanismos de paso a través de membranas biológicas	41
2. Factores que influyen sobre la absorción de un fármaco en los medios biológicos	49
2.2.1. Características del fármaco	49
2.2.2. Factores fisiológicos y lugar de liberación	72
2.2.3. Factores farmacéuticos	84
2.2.3.1. Excipientes	84
2.2.3.2. Forma farmacéutica y proceso de fabricación	93
2.2.4. Factores inherentes al individuo	153
2.3. Evaluación de la biodisponibilidad	156
2.3.1. ¿Cuándo es necesario evaluar la biodisponibilidad?	156
2.3.2. Objetivos de los estudios de biodisponibilidad	157
2.3.3. Farmacocinética	158
2.3.3.1. Farmacocinética lineal y no lineal	160
2.3.4. Modelos farmacocinéticos compartimentales	162
2.3.4.1. Modelo abierto de un compartimento	163
2.3.4.1.1. Administración intravenosa única	163
2.3.4.1.2. Administración única con absorción de primer orden	179
2.3.4.1.3. Infusión intravenosa	197
2.3.4.1.4. Administración múltiple intravenosa	200
2.3.4.1.5. Administración múltiple con absorción de primer orden	203
CAPÍTULO 3 DISOLUCIÓN <i>IN VITRO</i>	206
3.1. Factores que determinan la velocidad de disolución	206
3.1.1. Factores que dependen del sistema	206
3.1.2. Factores que dependen del sólido a disolver	215
3.2. Ecuación de Noyes-Whitney	216
3.3. Pruebas de disolución	219
3.3.1. Objetivos	219
3.3.2. Desarrollo de la prueba	220
3.3.3. Establecimiento de las especificaciones	229
3.3.4. Validación de una prueba de disolución	232
3.3.5. Perfiles de disolución	233
3.3.5.1. Comparación de los perfiles de disolución	233
CAPÍTULO 4 CORRELACIÓN <i>IN VITRO</i> <i>IN VIVO</i>	236
4.1. Objetivos	236

4.2.	Parámetros factibles de correlacionar	236
4.3.	Técnicas de correlación	237
4.4.	Niveles de correlación	242
4.5.	Sistema de clasificación biofarmacéutica	244
4.6.	Criterios para llevar a cabo una correlación <i>In Vitro / In Vivo</i>	245
4.7.	Desarrollo de una correlación <i>In Vitro / In Vivo</i>	247
4.8.	Evaluación de una correlación <i>In Vitro / In Vivo</i> de nivel A	248
4.9.	Aplicaciones	253
4.10.	Situaciones en las cuales no se recomienda utilizar una correlación <i>In vitro . In vivo</i>	260

CAPÍTULO 5 BIOEQUIVALENCIA 261

5.1	Tipos de bioequivalencia	261
5.2.	Objetivos de los estudios de bioequivalencia	263
5.3.	Métodos para documentar la bioequivalencia	263
5.4.	Casos en los cuales se requieren estudios de bioequivalencia farmacocinéticos	265
5.4.1.	Aprobación de medicamentos genéricos intercambiables	265
5.4.2.	Cambios postaprobatorios y en el escalamiento	268
5.5.	Parámetros que se evalúan en un estudio de bioequivalencia farmacocinético	273
5.6.	Cronología de un estudio de bioequivalencia farmacocinética	276
5.6.1.	Fase <i>In Vitro</i>	276
5.6.2.	Fase <i>In Vivo</i>	278
5.6.2.1.	Estudio clínico	278
5.6.2.1.1.	Protocolo	280
5.6.2.1.2.	Selección de sujetos	283
5.6.2.1.3.	Diseño estadístico del estudio	284
5.6.2.1.4.	Consideraciones especiales	286
5.6.2.1.4.1.	Compuesto a cuantificar	286
5.6.2.1.4.2.	Fármacos con tiempo de vida media largos	288
5.6.2.1.4.3.	Estudio piloto	288
5.6.2.1.4.4.	Fármacos de acción local	288
5.6.2.1.5.	Diseño experimental del estudio	289
5.6.2.1.5.1.	Estudio de dosis única	289
5.6.2.1.5.2.	Estudio de dosis múltiple	294
5.6.2.1.5.3.	Estudio de dosis única considerando la influencia de la dieta	296
5.6.2.2.	Análisis químico de las muestras	297
5.6.2.2.1.	Validación de métodos analíticos para realizar estudios de bioequivalencia	299
5.6.2.2.2.	Laboratorio	302

5.6.2.2.3. Personal	303
5.6.2.3. Análisis bioestadístico e interpretación de los datos farmacocinéticos	305

PARTE II: ASPECTOS COMPUTACIONALES

1. USO DE LAS COMPUTADORAS EN LA EDUCACIÓN	319
1.1. <i>Software</i> educativo	322
1.2.1. Sistemas multimedia	323
1.2.1.1. Multimedia y sus elementos	323
1.2.1.2. Multimedia en la educación	326
1.2.1.3. Características deseables de un sistema multimedia	330
1.2.2. Aplicación del <i>software</i> educativo en México	332
1.2.2.1. Aplicaciones en la educación en general	332
1.2.2.2. Aplicaciones en el área químico - biológica	334
2. INFRAESTRUCTURA NECESARIA PARA EL DESARROLLO DEL SISTEMA MULTIMEDIA	342
2.1. <i>Hardware</i>	342
2.2. <i>Software</i>	342
2.2.1. Sistemas integradores de medios	342
2.2.1.1. Sistema de integración de medios <i>Asymetrix ToolBook</i>	344
2.2.2. Ambiente <i>Windows</i>	349
2.3. Requerimientos humanos	349
3. INFRAESTRUCTURA NECESARIA PARA EJECUTAR SISTEMAS MULTIMEDIA DEL TIPO TOOLBOOK	350
4. DIAGRAMA DE FLUJO DE DATOS	350
RESULTADOS	351
DISCUSIÓN	398
CONCLUSIONES	401
BIBLIOGRAFÍA	404

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
Aa	Cantidad de fármaco que está siendo absorbido desde el sitio de absorción
ABC	Area bajo la curva
AIC	Academia de la Investigación Científica
ANDA	Abbreviated New Drug Application
Ap	Cantidad de fármaco presente en el organismo
ATP	Adenosintrifosfato
AUMC	Area bajo el momento primero de la curva
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura
C	Concentración del fármaco a un tiempo t
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CE	Comunidad Europea
CFR	Code of Federal Regulations
Cl	Depuración
CLAE y CL	Cromatografía líquida de alta eficiencia y cromatografía líquida
(Cl _{nr}) _{oral}	Depuración no renal obtenida de datos de una administración oral
(Cl _{nr}) _{i.v.}	Depuración no renal obtenida de datos de una administración intravenosa
Cl _r	Depuración renal
Cl _T	Depuración total
CMC	Concentración micelar crítica
CME	Concentración mínima efectiva
C _p	Concentración plasmática
C _{p0}	Concentración plasmática inicial
C _{pec}	Concentración plasmática en estado constante
C _{pmax}	Concentración plasmática máxima
C _{pmin}	Concentración plasmática mínima
C _s	Solubilidad total del fármaco
D	Dosis
DESI	Drug Efficacy Study Implementation
D _{i.v.}	Dosis administrada por vía intravenosa
D _{oral}	Dosis administrada por vía oral
EDTA	Acido etilendiamintetracético
F	Biodisponibilidad absoluta
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
F _R	Biodisponibilidad relativa
FR	En el capítulo I se refiere a Federal Register; en los capítulos restantes a la fracción faltante por absorber
FDA	Food and Drug Administration
fu	Fracción total de la dosis administrada que es excretada inalterada en la orina

Abreviatura	Significado
GB	Gigabyte
HLB	Balance lipófilo-hidrófilo
IT	Índice terapéutico
IV/IV	In Vitro / In Vivo
K_{abs}	Constante de velocidad de absorción real
K_b	Constante de biotransformación
K_d	Constante de velocidad de degradación química o enzimática
K_{el}	Constante de eliminación global
K_h	Constante de excreción hepática
K_i	Constante de excreción por saliva, heces y sudor
K_r	Constante de excreción renal
MB	Megabytes
MCI	Media Control Interface
MDT	Tiempo promedio de disolución
MGI	Medicamento genérico intercambiable
MIDI	Musical Instrument digital Interface
MRT	Tiempo promedio de residencia
NAS/NRC	National Academy of Sciences / National Research Council
NDA	New Drug Application
OTA	Office of Technology Assessment
PA ó pa	Principio activo
PE	Porcentaje de error
PEG	Polietilenglicol
PNO	Procedimiento normalizado de operación
P/P	Peso / Peso
PVP	Polivinilpirrolidona
QFB	Químico farmacéutico biólogo
RIA	Radioinmunoanálisis
RL	Se refiere a una resina metacrílica con permeabilidad grande
RS	Se refiere a una resina metacrílica con permeabilidad pequeña
SUPAC-MR	Scale-Up and Postapproval Changes-Modified Release
t	Tiempo
$t_{1/2}$	Tiempo de vida media
t_{max}	Tiempo máximo (tiempo requerido para alcanzar la $C_{p_{max}}$)
	Intervalo de dosificación
U	Cantidad de fármaco libre en los fluidos del tracto gastrointestinal
USP	United States Pharmacopeia
UV/VIS	Ultravioleta / Visible
V_c	Volumen del compartimento central
V_d	Volumen de distribución cuando el fármaco alcanza el equilibrio con los tejidos altamente irrigados
$(V_d)_{i.v.}$	Volumen de distribución obtenido después de una administración intravenosa

Abreviatura	Significado
$(Vd)_{oral}$	Volumen de distribución obtenido después de una administración oral
Vd_{ss}	Volumen de distribución cuando la distribución es función del tiempo en que se alcanza el equilibrio con los tejidos
VRT	Variación del tiempo promedio de residencia del fármaco en el cuerpo
X_a	Cantidad de fármaco que se absorbe a la circulación sistémica
X_b	Cantidad de fármaco biotransformado
X_c	Cantidad total de fármaco eliminado por todas las vías de eliminación
X_h	Cantidad de fármaco eliminado por excreción hepática
X_i	Cantidad de fármaco eliminado por saliva, sudor y heces
X_u	Cantidad de fármaco eliminado por excreción renal
$(X_u)_{i.v.}$	Cantidad de fármaco eliminado por excreción renal a partir de una dosis administrada por vía intravenosa
$(X_u)_{oral}$	Cantidad de fármaco eliminado por excreción renal a partir de una dosis administrada por vía oral

INDICE DE FIGURAS

Capítulo 2: BIODISPONIBILIDAD

Número	Nombre	Página
2.1	Fase biofarmacéutica de un medicamento	37
2.2	Modelo de mosaico fluido	41
2.3	Paso a través de la membrana por filtración	43
2.4	Paso a través de la membrana por difusión pasiva	44
2.5	Paso a través de la membrana por transporte activo.	46
2.6	Paso a través de la membrana por difusión facilitada.	46
2.7	Paso a través de la membrana por pinocitosis.	47
2.8	Paso a través de la membrana por transporte por pares de iones.	48
2.9	Representación esquemática de la absorción gástrica de una sal de un ácido débil.	53
2.10	Estómago.	72
2.11	Intestino grueso.	73
2.12	Aumento de la absorción por la presencia de agentes tensoactivos.	87
2.13	Doble equilibrio en la formación de complejos.	90
2.14	Fase biofarmacéutica de un fármaco presentado en solución administrado por vía oral.	95
2.15	Fase biofarmacéutica de un fármaco presentado en emulsión administrado por vía oral.	98
2.16	Fase biofarmacéutica de un fármaco presentado en suspensión administrado por vía oral.	101
2.17	Fase biofarmacéutica de un fármaco presentado en cápsulas blandas administrado por vía oral.	104
2.18	Fase biofarmacéutica de un fármaco presentado en cápsulas duras administrado por vía oral.	111
2.19	Esquema de la fase biofarmacéutica de un comprimido.	114
2.20	Fase biofarmacéutica de un fármaco presentado en comprimido administrado por vía oral.	127
2.21	I. Dosis única normal. II. Forma retardada o 2ª dosis de una forma de acción repetida. III. Forma de liberación sostenida. IV. Forma de liberación prolongada.	137
2.22	Entrada del fármaco al organismo.	158
2.23	Distribución del fármaco dentro del organismo.	159
2.24	Eliminación del fármaco.	159
2.25	Procesos de eliminación de orden cero (no lineal) y uno (lineal).	162
2.26	Modelo monocompartimental.	163
2.27	Comportamiento de Cp con respecto al tiempo después de una administración intravenosa.	165
2.28	Representación del tiempo de vida media.	168

Número	Nombre	Página
2.29	Area bajo la curva después de una administración intravenosa.	169
2.30	Cantidad total eliminada en orina.	170
2.31	Linealización de los datos de C_p - tiempo para una administración intravenosa.	171
2.32	Regla de los trapecoides.	173
2.33	Area total.	175
2.34	Método de velocidad de excreción urinaria.	177
2.35	Modelo monocompartimental con absorción de 1º orden.	179
2.36	Concentración plasmática - tiempo para una administración única oral.	180
2.37	Aplicación del método de residuales.	184
2.38	$C_p T + K_{el} I_0, T C_p dt$ contra tiempo.	187
2.39	Gráfico de porcentaje absorbido contra tiempo.	187
2.40	Modelo monocompartimental para infusión intravenosa.	197
2.41	Estado constante.	198
2.42	C_p - tiempo para una infusión intravenosa.	199
2.43	Administraciones intravenosas separadas.	200
2.44	Administración intravenosa múltiple.	201
2.45	Administraciones orales separadas.	203
2.46	Administración oral múltiple.	205

Capítulo 3: DISOLUCIÓN *IN VITRO*

Número	Nombre	Página
3.1	Tensiones interfaciales.	212
3.2	Capa de difusión.	218
3.3	Estudio combinado de linealidad y desviación de filtro y placebo.	223
3.4	Caracterización topográfica.	229

Capítulo 5: BIOEQUIVALENCIA

Número	Nombre	Página
5.1	Concentración plasmática en función del tiempo.	274
5.2	Diseño estadístico 2 X 2.	285

INDICE DE TABLAS

Capítulo 1: BIODISPONIBILIDAD

Número	Nombre	Página
2.1	Cinética del tránsito intestinal.	78
2.2	Ejemplos de cutéticos y soluciones sólidas.	92
2.3	pH de disolución de los principales agentes filmógenos gastroresistentes.	132
2.4	Datos de Cp – tiempo para una administración oral única.	184
2.5	Porcentaje absorbido – tiempo.	186

Capítulo 3: DISOLUCIÓN *IN VITRO*

Número	Nombre	Página
3.1	Parámetros de las pruebas de disolución y los rangos típicos.	226
3.2	Especificaciones típicas para formas farmacéuticas de liberación inmediata y prolongada.	230
3.3	Validación de una prueba de disolución.	232

Capítulo 4: CORRELACIÓN *IN VITRO* / *IN VIVO*

Número	Nombre	Página
4.1	Sistema de clasificación biofarmacéutica.	244

Capítulo 5: BIOEQUIVALENCIA

Número	Nombre	Página
5.0	Cambios en excipientes no controladores de la liberación.	269
5.1	Código de aleatorización para un diseño cruzado 2 X 2	306
5.2	Datos de área bajo la curva	307
5.3	-	310
5.4	-	311

INDICE DE ESQUEMAS

Número	Nombre	Página
2.1.	Equilibrio de un ácido en medio acuoso.	54
2.2.	Comportamiento del ácido acetil salicílico en función del pH.	68
2.3.	Comportamiento de una base con $pK_a = 7$ en función del pH.	69
2.4.	Comportamiento de la cafeína en función del pH.	70
2.5.	Equilibrio fármaco - complejo.	90
2.6.	Doble equilibrio de un fármaco.	97
2.7.	Cinética de primer orden	160
2.8.	Cinética de orden cero	161

RESUMEN

Considerando que con la entrada de medicamentos genéricos al mercado nacional es necesario contar con profesionistas que evalúen la bioequivalencia, en el presente trabajo se desarrolló un sistema multimedia para la enseñanza de los estudios de Bioequivalencia Farmacocinéticos, denominado BIOEQU; el cual pretende ser una herramienta didáctica, que apoye con información de utilidad al sector académico y farmacéutico en la comprensión de las evaluaciones para comprobar la intercambiabilidad de los medicamentos, con base en la legislación vigente en México. El contenido de BIOEQU aporta información acerca de: (1) el origen de las normas de intercambiabilidad de medicamentos; (2) qué es la biodisponibilidad; (3) qué es la disolución *In Vitro*; (4) qué son las correlaciones *In Vitro / In Vivo* y (5) qué es la bioequivalencia y cómo se demuestra.

Para la elaboración de BIOEQU fue necesario contar con los recursos humanos necesarios: profesionistas en biofarmacia, tecnología farmacéutica, legislación farmacéutica, estadística, metodología y cómputo; así como con la infraestructura necesaria. Posteriormente se recopiló, depuró, organizó y sistematizó la información en fichas de trabajo y se realizó un diagrama de flujo de la información, estableciendo las conexiones entre temas y subtemas; esto último permitió la estructuración de la interface de usuario del sistema multimedia. Finalmente se planeó el diseño del sistema multimedia y se elaboró el sistema multimedia utilizando el *authoring Asymetrix Multimedia Toolkit 5.01*.

BIOEQU tiene un tamaño en disco de 300 MB; está formado por 6 libros con un total de 234 pantallas. Cuenta con 107 imágenes, 45 palabras clave, 29 objetos gráficos, botones, 20 animaciones y 13 archivos de sonido.

BIOEQU transmite la información de manera interactiva, combinando texto, gráficos, imágenes, animaciones y sonido mediante el uso de una computadora, facilitando al usuario el acceso a la información referente al tema y permitiendo un ritmo de estudio personalizado.

OBJETIVO

Desarrollar un programa en ambiente multimedia que explique los Estudios de Bioequivalencia Farmacocinéticos *In Vivo* y los Estudios de Disolución *In Vitro*, para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos, con el fin de apoyar el desarrollo y la evaluación de medicamentos genéricos.

INTRODUCCIÓN

En México, los medicamentos genéricos tienen su origen en el sector público. Al desarrollarse las instituciones de salud y seguridad social (IMSS, ISSSTE, SS) surgió la necesidad de abastecer de medicamentos a la población que requería sus servicios. En consecuencia, el mercado de medicamentos genéricos se implementó de manera uniforme en todo el sector público a partir de 1977.

Con la reforma a la Ley General de Salud, el 7 de mayo de 1997, se promovió la entrada de los medicamentos genéricos al mercado privado nacional, hasta entonces limitados a los derechohabientes de las instituciones del sector público. En el Diario Oficial de la Federación se publicó la modificación al artículo 225, que en su primer párrafo a la letra dice: "Los medicamentos para su uso y comercialización, serán identificados por su denominación genérica y distintiva. La identificación genérica será obligatoria".

Al volverse obligatoria la denominación genérica en la prescripción de medicamentos, se abrió el mercado de los genéricos intercambiables, surgiendo la necesidad de garantizar la calidad farmacéutica y terapéutica de los medicamentos genéricos por medio de Estudios de Bioequivalencia, los cuales permiten demostrar la intercambiabilidad de un medicamento innovador por uno genérico.

La Secretaría de Salud ha publicado diferentes disposiciones al respecto:

- Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998,
- Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables (<http://www.ssa.gob.mx>),
- Acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables (<http://www.ssa.gob.mx>).

La NOM-177-SSA1-1998 abarca aspectos referentes a la realización de estudios de bioequivalencia y de pruebas de disolución para garantizar que la eficacia y seguridad terapéutica de los medicamentos genéricos sean similares a las del medicamento innovador.

Es en este entorno en el cual surgió la necesidad de elaborar material educativo para explicar los estudios de bioequivalencia farmacocinéticos a estudiantes de las ciencias farmacéuticas y profesionistas de la salud involucrados, que permitiera el acceso a la información de manera rápida, fácil y amena, ya que la información se encontraba dispersa en diferentes fuentes de información y en gran cantidad. Como era necesario conjuntar la legislación correspondiente con los fundamentos biofarmacéuticos de los estudios de bioequivalencia farmacocinéticos, se consideró a los sistemas multimedia una opción adecuada debido a que permiten integrar la información en forma de texto, imágenes, gráficos, vídeo, animación y sonido; además permiten la interactividad con el usuario, lográndose un ritmo de estudio personalizado. Otra ventaja que ofrecen es que no están limitados a su presentación por computadora. La información que contienen se puede mostrar en acetatos o diapositivas.

En México existen antecedentes de este tipo de sistemas. En el área de Biología se realizó una tesis de maestría con el título *Clataxón: una propuesta en Multimedia para la enseñanza de la Taxonomía de Insectos* (Rivera, 1997). En el área farmacéutica se han realizado ocho tesis de licenciatura sobre los siguientes temas: *Mezclado* (Rafael, 1997), *Buenas Prácticas de Manufactura* (Jiménez, 1998), *Fluidización* (Bahena, 1999), *Disolución de polvos y tabletas* (Narváez, 2000), *Manejo del cromatógrafo CLAR Waters y del software Millennium 2001* (Hernández, 2001), *Estabilidad* (Sarabia, 2001), *Compresión* (Magaña, 2001); así como una tesis de especialidad en *Procesos Farmacéuticos* (Ferrer, 2000).

El método para la elaboración del sistema involucró las siguientes etapas: (1) *Placación*: En esta etapa se definió a quienes iba a ir dirigido el sistema y se consideró a los recursos humanos y físicos necesarios para el desarrollo de BIOEQU. (2) En esta etapa se hizo una investigación y recopilación bibliográfica, se organizó la bibliografía y se sistematizó la información, obteniéndose un documento escrito. (3) Después se hizo el diseño del sistema y finalmente se elaboró utilizando el *authoring Asymetrix Multimedia Toolbook 5.01*. (4) *Depuración y corrección*. (5) *Empaquetamiento*.

En el presente trabajo, los cinco capítulos agrupados en la parte I: Aspectos biofarmacéuticos, conforman el documento escrito que sirvió como base para la elaboración del sistema multimedia BIOEQU. Estos contienen la siguiente información:

1. Surgimiento y desarrollo de las normas de intercambiabilidad de medicamentos: La información que contiene este capítulo es de carácter histórico y legislativo, con el fin de mostrar un panorama general de la situación de la intercambiabilidad de medicamentos en México y otros países.
2. Biodisponibilidad: En este capítulo se abordan los aspectos relacionados con la puesta a disposición de los fármacos a partir de la forma farmacéutica que los contiene, así como la forma de cuantificar la biodisponibilidad de un fármaco por medio de parámetros farmacocinéticos, lo que permite determinar la bioequivalencia de dos productos farmacéuticos.
3. Disolución *In Vitro*: El capítulo describe el proceso de disolución, las pruebas y estudios de disolución y la comparación de perfiles de disolución, método utilizado para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos que contengan fármacos altamente solubles y permeables.
4. Correlación *In Vitro / In Vivo*: Este capítulo está enfocado tanto al desarrollo de correlaciones *In Vitro / In Vivo*, explicando cuáles son los parámetros más factibles de correlacionar, los niveles y las técnicas de correlación, así como a la evaluación de las mismas indicando los métodos adecuados.
5. Bioequivalencia: Este capítulo explica cómo llevar a cabo un Estudio de Bioequivalencia Farmacocinético, con el fin de demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. Al cambiar un medicamento por otro de diferente marca comercial se debe asegurar que la eficacia terapéutica y la seguridad de ambos sean iguales, razón por la cual es necesario efectuar estudios de bioequivalencia que demuestren que las biodisponibilidades de dos productos farmacéuticos son similares a tal grado que sus efectos terapéuticos y adversos son prácticamente los mismos, y por tanto se pueden intercambiar.

En la parte II: Aspectos computacionales, se explica el entorno de los sistemas multimedia. Posteriormente se presentan los resultados, en donde se presenta la descripción del sistema, el manual de usuario y la guía de instalación; también se muestra el diagrama de flujo de datos y las pantallas que conforman el sistema. Finalmente se presentan las discusiones, conclusiones y bibliografía.

BIOEQU tiene un tamaño en disco de 300 MB; está formado por 6 libros con un total de 234 pantallas. Contiene: campos de texto, 107 imágenes, 45 palabras clave, 29 objetos gráficos, botones, 20 animaciones y 13 archivos de sonido. Cuenta con un módulo de ayuda al cual se puede tener acceso desde cualquier pantalla del sistema.

PARTE I

ASPECTOS

BIOFARMACEUTICOS

1. SURGIMIENTO Y DESARROLLO DE LAS NORMAS DE INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS

1.1. Ambito internacional

Durante las últimas dos décadas, la biodisponibilidad y bioequivalencia de medicamentos¹ han cobrado gran importancia a nivel mundial. El crecimiento de la industria farmacéutica de los genéricos intercambiables en los Estados Unidos, Canadá, la Comunidad Europea e India ha añadido una nueva dimensión al concepto de calidad en los medicamentos, la bioequivalencia. Para que un producto sea intercambiable con el producto pionero (innovador), el producto genérico debe ser farmacéuticamente equivalente y bioequivalente.

Hasta 1965, el entendimiento de la contribución de la forma farmacéutica² a la actividad clínica del fármaco era muy pobre. En la década de los 60's, la farmacocinética y la biofarmacia³ se empezaban a desarrollar, por lo que los conceptos de absorción del principio activo⁴ en el organismo, biotransformación de fármacos y eliminación de fármacos no eran bien conocidos. Las técnicas analíticas disponibles no permitían cuantificar fármacos en fluidos biológicos administrados en dosis pequeñas. Asimismo, la interpretación matemática de las curvas de concentración plasmática – tiempo no era buena, así como la diferencia entre velocidad y grado de absorción no estaba bien definida.

¹ Medicamento: Se llama así a 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.

² Forma farmacéutica: Se define como la presentación física que se le da a el fármaco por razones de estabilidad y de efectividad terapéutica. Esta se obtiene a través de la transformación de los insumos o materia prima por medio de procesos farmacotécnicos.

³ La Biofarmacia es la ciencia farmacéutica que estudia la relación entre el efecto que se observa al administrar un medicamento, las propiedades del mismo y los factores que afectan la absorción del fármaco.

⁴ Fármaco o principio activo: Se llama así a las sustancias naturales o sintéticas que tengan alguna actividad farmacológica y que se identifiquen por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúnan condiciones para ser empleadas como medicamento o ingrediente de un medicamento. En el presente trabajo se utilizará el término principio activo para denominar a la sustancia que aún no es absorbida a la circulación general, mientras que se empleará el término fármaco para denominar a la sustancia que ya haya sido absorbida y se encuentre en la circulación general.

La introducción, a inicios de la década de los setenta, de métodos más sofisticados para cuantificar los fármacos en fluidos biológicos, como la CLAE⁵, representaron un gran avance en el metodología analítica aplicada a las ciencias farmacéuticas. Las nuevas técnicas analíticas permitieron la cuantificación de fármacos y sus productos de biotransformación en los fluidos biológicos en concentraciones a nivel de nanogramos por mililitro, lo que permitió la investigación de los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción de los fármacos administrados, así como su relación con los efectos farmacológicos. A partir de estas investigaciones se logró cuantificar el proceso de absorción y correlacionar los factores de la forma farmacéutica con los efectos farmacodinámicos⁶.

1.1.1. Estados Unidos (Shrikant, 1991, pp. 348-360)

1962 – *Drug Amendments Act*

En el *Drug Amendments Act* se cambió la definición de fármaco nuevo, incorporándose un requerimiento de reconocimiento general de efectividad y seguridad (inocuidad). Así, una empresa que deseara presentar una solicitud para un fármaco nuevo, NDA⁷, desde ese momento, tendría que presentar evidencia sustancial en forma de estudios controlados y adecuadamente realizados que demostraran la efectividad del fármaco bajo las condiciones de uso descritas en su etiqueta. Esta reforma se aplicó retrospectivamente a todos los fármacos que fueron aprobados entre 1938 y 1962 con bases de seguridad únicamente. La FDA⁸ junto con el NAS/NRC⁹ realizó una revisión de este grupo de fármacos con respecto

⁵ Cromatografía líquida de alta eficiencia (CLAE). Las primeras columnas cromatográficas para líquidos eran tubos de vidrio con diámetro de 10 a 50 mm. Para asegurar velocidades razonables de flujo, el tamaño de la partícula del sólido se mantenía superior de 150 a 200 μm , obteniéndose velocidades de flujo de sólo décimos de un ml/min. No fue sino hasta finales de los años sesenta que se desarrolló la tecnología para la producción y utilización de empaques con diámetros de partícula tan pequeños como 5 a 10 μm .

⁶ La Farmacodinamia es la parte de la Farmacología que estudia el mecanismo de acción de los fármacos para provocar sus efectos.

⁷ NDA: New Drug Application.

⁸ FDA: Food and Drug Administration

⁹ NAS/NRC: National Academy of Sciences/National Research Council

a su efectividad. Las conclusiones de esta investigación se publicaron en el FR¹⁰ como DESI¹¹.

La FDA decidió que no era necesario que las empresas que buscaran la aprobación de un medicamento con un fármaco DESI para su comercialización tuvieran que establecer la seguridad y eficacia del producto si tanto el principio activo como la forma farmacéutica eran los mismos, ya que existirían medicamentos que contuvieran estos mismos fármacos con seguridad y efectividad comprobada.

1970

Este año se estableció el mecanismo denominado ANDA¹² para la aprobación de medicamentos que contuvieran fármacos DESI.

1974

La FDA estableció la División de Biofarmacia¹³ dentro del Departamento de Fármacos (en la actualidad CDER¹⁴), con el fin de investigar y resolver los problemas y asuntos relacionados con la biodisponibilidad, bioequivalencia y farmacocinética de fármacos y medicamentos.

Durante el mismo tiempo, el Congreso de los Estados Unidos creó un departamento de asesoría en tecnología, OTA¹⁵, con el fin de asesorar al congreso en tópicos científicos. El segundo asunto que abordó este departamento fue el de bioequivalencia de medicamentos.

¹⁰ FR: Federal Register

¹¹ DESI: Drug Efficacy Study Implementation

¹² ANDA: Abbreviated New Drug Application

¹³ Division of Biopharmaceutics

¹⁴ CDER: Center for Drug Evaluation and Research

¹⁵ OTA: Office of Technology Assessment

1977

El 20 de junio de 1975, la FDA propuso las primeras regulaciones sobre biodisponibilidad y bioequivalencia de medicamentos (*Bioavailability and Bioequivalence Regulations*), poniéndolas a consideración de la comunidad científica y académica. El 7 de enero de 1977 se emitió la versión modificada, después de considerar las opiniones recibidas. Las regulaciones se dividieron en dos partes:

- Subparte B, *Procedures for Determining the Bioavailability of Drug Products*.
- Subparte C, *Bioequivalence Requirements*.

La subparte B trata tópicos relacionados con la caracterización de la biodisponibilidad y la farmacocinética de fármacos nuevos, así como la fundamentación de su uso y posología. La subparte C describe los requisitos a satisfacer para establecer la bioequivalencia. Estas regulaciones ayudaron al desarrollo racional de formas farmacéuticas con nuevas entidades químicas y con principios activos genéricos, así como a la evaluación de su desempeño.

Las regulaciones de 1977 establecieron que era necesario llevar a cabo estudios *In Vivo*¹⁶ en humanos en caso de que se pretendieran intercambiar equivalentes farmacéuticos¹⁷ que no satisficieran los tres criterios siguientes:

1. Efectos terapéuticos comparables.
2. Bioequivalencia.
3. Principio activo con índice terapéutico (IT)¹⁸ no estrecho.

¹⁶ *In Vivo*: El término se refiere a procesos biológicos que ocurren dentro de un organismo vivo.

¹⁷ Equivalentes farmacéuticos: Se les denomina así a dos medicamentos que contienen el mismo principio activo en la misma forma farmacéutica y con la misma posología, pero que además sus perfiles de disolución *In Vitro* son considerados iguales.

¹⁸ Índice terapéutico: Es una forma simple de efectuar la evaluación cuantitativa de los beneficios y los riesgos relativos de un fármaco; consiste en dividir la dosis que produce los efectos tóxicos por la dosis que produce el efecto terapéutico deseado: $IT = DT_{50} / DE_{50}$ = Dosis tóxica media / Dosis efectiva media.

Con base en las regulaciones de 1977, los siguientes estudios *In Vivo* fueron necesarios para determinar la biodisponibilidad de fármacos o bioequivalencia de medicamentos, en orden descendente de exactitud¹⁹, sensibilidad²⁰ y reproducibilidad²¹:

1. Estudios *In Vivo* en humanos en los que la concentración del fármaco o su producto de biotransformación, en sangre, plasma, suero u otro fluido biológico apropiado es cuantificada como una función del tiempo.
2. Estudios *In Vivo* en humanos en los que la excreción urinaria del fármaco o su producto de biotransformación es cuantificada como una función del tiempo.
3. Estudio *In Vivo* en humanos en los que un efecto farmacológico agudo apropiado provocado por el fármaco o producto de biotransformación es cuantificado como una función del tiempo, si tal efecto puede ser medido con suficiente exactitud, sensibilidad y reproducibilidad.
4. Estudios clínicos en humanos bien controlados para establecer la seguridad y efectividad de un fármaco contenido en un medicamento en comparación con el medicamento de referencia.
5. Cualquier otro estudio *In Vivo* aprobado por la FDA (estudio *In Vivo* en un modelo animal, utilizar fármacos radioactivos o isótopos estables).

¹⁹ Exactitud: En este contexto, el término se refiere al grado de concordancia de las respuestas experimentales con respecto a un estándar previamente establecido.

²⁰ Sensibilidad: En este contexto, este término se refiere al cambio significativo en el valor numérico de una respuesta para obtener otro valor de respuesta que pueda ser considerado diferente.

²¹ Reproducibilidad: En este contexto, este término se refiere a la cualidad que tiene el estudio para dar resultados semejantes cuando hay un cambio en factores importantes o bien en un paso trascendental en el procedimiento.

Un aspecto importante de las regulaciones de 1977 fue la estipulación sobre la omisión de estudios de bioequivalencia *In Vivo* bajo ciertas circunstancias. Las regulaciones permitían la omisión de estos estudios *In Vivo* si el medicamento satisfacía uno de los siguientes criterios:

1. El medicamento es una solución para administración intravenosa y contiene el mismo principio activo en el mismo solvente y concentración que la solución intravenosa de referencia (que posee una NDA aprobada).
2. El medicamento es de aplicación tópica con efecto terapéutico local.
3. El medicamento es una forma farmacéutica oral, cuyo principio activo no se absorbe.
4. El medicamento contiene un principio activo que solo requiere un estudio *In Vitro*²², con base en el criterio de la FDA.
5. El medicamento contiene un principio activo en la misma forma farmacéutica, pero en diferente concentración, y es proporcionalmente semejante en sus excipientes con respecto al medicamento de referencia, y es fabricado por el mismo fabricante; además, las siguientes condiciones se cumplen:
 - La biodisponibilidad del medicamento de referencia ha sido demostrada.
 - Ambos medicamentos cumplen con las pruebas *In Vitro* requeridas por la FDA.
 - El solicitante presenta evidencia que demuestra que ambos medicamentos son proporcionalmente semejantes en su principio activo y excipientes.

1984 - *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act*

En septiembre de 1984, el congreso de los Estados Unidos aprobó el acta con respecto a la competencia de precios de medicamentos y renovación del tiempo de patente: *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act*, lo que permitió la presentación de versiones genéricas de medicamentos aprobados después del 10 de octubre de 1962. Esta nueva ley consiste en dos títulos. El título I le dio a la FDA facultades para aceptar o rechazar

²² *In Vitro*: El término se refiere a procesos biológicos que ocurren experimentalmente aislados de un organismo.

ANDA's para la aprobación de medicamentos genéricos. El título II (*Patent Extension*) autorizó la prolongación del periodo de patente para fármacos nuevos aprobados.

En el título I se estipuló la presentación de ANDA's para principios activos aprobados después de 1962, cuyas patentes hubiesen expirado. También, tomó en cuenta el factor de patente en la aprobación de solicitudes genéricas ya que establece un sistema, llamado de **disposiciones exclusivas**, para recompensar la investigación asociada con innovaciones significativas, permitiendo un retardo en la presentación o aprobación de ciertas solicitudes genéricas.

El título II permitió la prolongación de la patente por un tiempo mayor a 17 años, para recompensar el periodo de vida de la patente que se pierde durante la revisión de los datos de seguridad y efectividad del fármaco por parte de la FDA. Estas prolongaciones se aplican a productos, métodos de utilización del producto y métodos de fabricación del producto. Esto con el fin de alentar la innovación necesaria para el desarrollo de nuevos productos, ya que se incrementó el tiempo de protección de los mismos.

Esta ley estableció que una ANDA de cualquier principio activo deberá contener información que demuestre que el medicamento es bioequivalente al medicamento de referencia. Es decir, se requiere demostrar la bioequivalencia por medio de estudios *In Vivo* o *In Vitro*.

Esta ley estableció que un medicamento se considerará bioequivalente al medicamento de referencia si:

1. La velocidad y el grado de absorción del principio activo no muestran una diferencia significativa de la velocidad y grado de absorción del principio activo contenido en el medicamento innovador, cuando se administran a la misma dosis molar bajo condiciones experimentales similares en un estudio de dosis única o múltiple.
2. El grado de absorción del principio activo no muestra diferencia significativa del grado de absorción del principio activo contenido en el medicamento innovador cuando se

administran a la misma dosis molar bajo condiciones experimentales similares en un estudio de dosis única o múltiple; y existe una diferencia significativa en la velocidad de absorción, lo cual no es esencial para alcanzar las concentraciones plasmáticas efectivas, además de que es considerado insignificante desde del punto de vista médico.

En las regulaciones de 1984 se establecieron los estudios que se pueden realizar para determinar la bioequivalencia de un producto, en orden descendente de exactitud, sensibilidad y reproducibilidad:

1. Estudio *In Vivo* en humanos, en los que la concentración del fármaco o producto de biotransformación en sangre, plasma, suero u otro fluido biológico apropiado sea cuantificada como una función del tiempo.
2. Estudio *In Vitro* que este correlacionado con datos de biodisponibilidad *In Vivo* en humanos y por tanto sea predictivo de éstos.
3. Estudio *In Vivo* en animales que este correlacionado con datos de biodisponibilidad *In Vivo* en humanos y por tanto sea predictivo de éstos.
4. Estudios *In Vivo* en humanos, en los que la excreción urinaria del fármaco o producto de biotransformación sea cuantificada como una función del tiempo.
5. Estudio *In Vivo* en humanos, en el que se mida un efecto farmacológico agudo producido por el fármaco o su producto de biotransformación como una función del tiempo, siempre que tal efecto se pueda medir con suficiente exactitud, sensibilidad y reproducibilidad.
6. Estudios clínicos comparativos apropiadamente diseñados.

Antes de la ley de 1984, el interés se centraba en formas farmacéuticas sólidas orales que contuvieran principios activos que se absorbieran a la circulación sistémica. (tabletas y cápsulas de liberación inmediata²³ y productos de liberación modificada²⁴). Las

²³ Forma farmacéutica de liberación inmediata: Son aquellas formas farmacéuticas que liberan al principio activo en seguida de su administración.

²⁴ Forma farmacéutica de liberación modificada: Es aquella forma farmacéutica a partir de la cual las características de liberación del fármaco en el curso del tiempo y/o en su ubicación se escogen para lograr objetivos terapéuticos no ofrecidos por las formas farmacéuticas convencionales.

regulaciones de 1977 se enfocaron a la biodisponibilidad y bioequivalencia de estas formas farmacéuticas. Sin embargo, al vencer las patentes de ciertos principios activos que no se absorben a la circulación sistémica, la evaluación de la bioequivalencia de estos productos tomó importancia para la FDA. Los niveles sanguíneos de estos fármacos son nulos o sin relevancia de efecto terapéutico. Así, los medicamentos, administrados oralmente, que contengan principios activos antiúlcera (sucralfato), o aquellos que se administran por vía inhalatoria (albuterol, cromolyn de sodio para el asma) requieren estudios de bioequivalencia basados en efectos farmacológicos o estudios clínicos.

1988

Este año se emite la *Generic Animal Drug and Patent Term Restoration Act*, para productos veterinarios equivalente al acta de 1984 para humanos. El CDER crea la *Office of Generic Drugs* para revisar las ANDA, que anteriormente se revisaban en la *Office de Drugs Standards*. Asimismo, se formó el *Generic Drugs Advisory Comittee*.

1989

En julio de este año, la FDA hizo cambios al 21 CFR²⁵ parte 320:

1. Se revisó la definición de biodisponibilidad para añadir una referencia para aquellos fármacos que no se absorben a la circulación sistémica.
2. Se redefinieron los requerimientos para la presentación de datos de biodisponibilidad y bioequivalencia.
3. Se eliminó la omisión de estudios *In Vivo* de biodisponibilidad para preparaciones de aplicación tópica y formas farmacéuticas orales cuyo principio activo no se absorba a la circulación sistémica.
4. Se añadió un nuevo párrafo en el que se establece que la FDA puede solicitar evidencia de biodisponibilidad *In Vivo* de cualquier producto.

²⁵ CFR: Code of Federal Regulations.

5. Se establecieron los métodos que se deben utilizar para satisfacer los requerimiento *In Vivo* o *In Vitro*.

1992

Se extiende la *Generic Drug Enforcement Act* para la penalización de actos ilegales involucrados con productos ANDA.

1.1.2. Argentina (López, 1999, pp. 48-49)

En Argentina, los medicamentos se distribuyen y consumen bajo marcas comerciales. En su mayor parte son medicamentos comercializados por las empresas transnacionales o por sus representantes. En algunos sectores, existe el suministro de medicamentos por parte del Estado.

Durante la última década se llevó a cabo la ejecución, a nivel nacional y provincial, de un sistema de programas de medicamentos genéricos producidos por pequeños laboratorios pertenecientes a los organismos de salud pública. También se impulsó la adquisición de medicamentos por licitaciones públicas bajo nombres genéricos en las que se presentaban ofertas de medicamentos con marcas registradas, compitiendo entre sí como si se tratasen de productos intercambiables.

El Decreto Nacional No. 908/91 reglamentó, por primera vez, el registro de productos genéricos estableciendo (Resolución No. 3784/91) las primeras disposiciones en materia de bioequivalencia. En el anexo I se establecieron los requisitos que deben cumplir los productos farmacéuticos que se pretendan registrar como genéricos, ya existentes en el mercado. En esas condiciones, el registro se realiza por un procedimiento abreviado que no requiere la presentación de datos sobre eficacia y seguridad terapéutica.

El Decreto No. 150/92 (con las modificaciones posteriormente introducidas por los Decretos No. 1890/92 y 177/93) estableció tres procedimientos diferenciados para el registro de los medicamentos:

1. **Abreviado.** Para medicamentos que se pretendan elaborar en el país o importar como medicamentos genéricos de los ya registrados para su comercialización en el mercado local. Requiere la comprobación de su bioequivalencia.
2. **Automático.** Para la importación de medicamentos autorizados para su consumo en el mercado interno de países con sistemas adecuados de registro y control.
3. **Presentación de datos que acrediten la eficacia y seguridad para el uso propuesto del medicamento que se pretenda elaborar en el país o la importación de medicamentos innovadores;** está enfocado a aquellos medicamentos que no tengan genéricos registrados en el país, con excepción de los incluidos en el punto anterior.

Además, el capítulo IV del decreto No. 150 estableció la obligatoriedad del uso de los nombres genéricos en todos los textos normativos, en las adquisiciones de medicamentos que realice la administración pública nacional, en las etiquetas y prospectos de etiqueta, así como en las prescripciones médicas. El Decreto 177/93 convirtió en optativo el uso de los nombres genéricos en las prescripciones anulando la obligatoriedad establecida por el decreto 150/92.

1.1.3. Chile (López, 1999, p. 50)

La industria farmacéutica en Chile se limita a la elaboración de medicamentos a partir de principios activos sintetizados en otros países.

En 1965 se estableció una comisión destinada a elaborar el **Formulario Nacional** mediante la selección de "los medicamentos básicos que sean eficaces e irremplazables" para una terapéutica eficaz. Los medicamentos debían ser identificados por su nombre genérico.

En 1969, el gobierno de este país aprobó el primer **Formulario Nacional de Medicamentos** que contenía 230 principios activos y 320 formas farmacéuticas. Para 1983

se mantenía la misma clasificación farmacológica del listado original y la designación de los medicamentos por su nombre genérico, con 325 principios activos y 462 productos farmacéuticos. La aprobación del **Formulario Nacional** tenía por objeto su utilización en los servicios de salud oficiales; sin embargo, posteriormente se extendió su uso al sector privado.

A partir de la introducción, desde la década de los 70's de una política económica de libre mercado, que eliminó el control de los precios, la industria farmacéutica nacional comenzó a comercializar los productos genéricos bajo el símbolo "Formulario Nacional" para lo que se deben seguir, en materia de envases y etiquetado, las normas que estableció el Ministerio de Salud. Actualmente el mercado de genéricos es potente y estable.

En Chile, desde 1981, en el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos (Decreto No. 435) no se ha requerido para el registro de medicamentos genéricos la presentación de un informe de métodos de manufactura, control de calidad y estudios preclínicos y clínicos, tampoco exige tales datos cuando son productos innovadores si ya se han comercializado en otros países. La información científica puede reemplazarse por una certificación oficial apropiada. Con el objetivo de extender la compra de medicamentos genéricos, se impulsó el etiquetado de los medicamentos con el nombre genérico con igual énfasis que la marca comercial y el uso de un "listado de alternativas terapéuticas" consistente en la enumeración de los medicamentos por sus principios activos e indicación de precios.

1.1.4. Comunidad Europea (Rauws, 1991, pp. 420-425)

En la Comunidad Europea (CE), los asuntos comunes son transferidos a instituciones de la comunidad, como el Consejo de Ministros, el Parlamento Europeo, la Comisión Europea y la Corte de Justicia Europea.

Ciertas subdivisiones de la Comisión Europea están encargadas de los aspectos relacionados con el área de productos farmacéuticos. El Comité Farmacéutico esta

constituido por funcionarios autorizados de la Comisión Europea y por los ministros de salud de los países miembros. En este comité se discuten las propuestas de la Comisión Europea.

Dentro de la comunidad europea, las necesidades de regulación sobre tópicos de biodisponibilidad y bioequivalencia son diferentes. Esto depende de la estructura del mercado farmacéutico, la participación de los productos genéricos en este mercado y el grado de regulación existente en cada país.

Sin embargo, la evolución hacia un mercado común requirió de una base común para la concesión de autorizaciones en el mercado. Por tanto, la primera versión de la CE sobre bioequivalencia se realizó en la década de los 80's por medio del *Committee for Proprietary Medicinal Products*, CPMP. En este documento, que adquirió carácter oficial en marzo de 1987, se distinguía entre Solicitudes con Documentación Clínica Completa (principios activos nuevos) y Solicitudes con Documentación Clínica Parcial (productos genéricos). En él se enumeraban las situaciones en las que se requerirían estudios de biodisponibilidad y aquellos casos en los que podrían ser omitidos.

1.2. Ambito nacional (López, 1999, pp. 51-70)

1.2.1. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos

A continuación se presentan aquellos artículos que sustentan a la legislación farmacéutica.

En el Título Primero de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, capítulo I "De las garantías individuales", el artículo 4º a la letra dice: "Toda persona tiene derecho a la protección de la salud. La ley definirá las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud y establecerá la concurrencia de la Federación y las entidades federativas en materia de salubridad general, conforme a lo que dispone la fracción XVI del artículo 73 de esta Constitución."

En este artículo se establece el derecho a la protección de la salud, siendo uno de los medios la venta al público de medicamentos o su expedición por medio de subsidios estatales.

En el Título Tercero, en el capítulo II "Del Poder Legislativo", en la sección III "De las facultades del Congreso", artículo 73 se estipula lo siguiente: "Para dictar leyes sobre nacionalidad, condición jurídica de los extranjeros, ciudadanía, naturalización, colonización, emigración e inmigración y salubridad general de la República:

1a. El Consejo de Salubridad General dependerá directamente del Presidente de la República, sin intervención de ninguna Secretaría de Estado, y sus disposiciones generales serán obligatorias en el país.

3a. La autoridad sanitaria será ejecutiva y sus disposiciones serán obedecidas por las autoridades administrativas del país."

Con base en el artículo 73, la Ley General de Salud y los reglamentos que expida la Secretaría de Salud se deberán obedecer en todo el país.

El artículo 123, del Título Sexto "Del trabajo y de la previsión social" hace referencia al derecho de los trabajadores a la asistencia médica. A la letra dice: "Toda persona tiene derecho al trabajo digno y socialmente útil; al efecto, se promoverán la creación de empleos y la organización social para el trabajo, conforme a la ley.

A. Entre los obreros, jornaleros, empleados, domésticos, artesanos, y de una manera general, todo contrato de trabajo:

XIV. Los empresarios serán responsables de los accidentes de trabajo y de las enfermedades profesionales de los trabajadores, sufridas con motivo o en ejercicio de la profesión o trabajo que ejecuten; por lo tanto, los patronos deberán pagar la indemnización correspondiente,...

XXIX. Es de utilidad pública la Ley del Seguro Social, y ella comprenderá seguros de invalidez, de vejez, de vida, de cesación involuntaria del trabajo, de enfermedades y accidentes, de servicio de guardería y cualquier otro encaminado a la protección y bienestar de los trabajadores, campesinos, no asalariados y otros sectores sociales y sus familiares;...

B. Entre los Poderes de la Unión, el Gobierno del Distrito Federal y sus trabajadores:

XI. La seguridad social se organizará conforme a las siguientes bases mínimas:...

- a) Cubrirá los accidentes y enfermedades profesionales; las enfermedades no profesionales y maternidad; y la jubilación, la invalidez, vejez y muerte;...
- b) Los familiares de los trabajadores tendrán derecho a asistencia médica y medicinas, en los casos y en la proporción que determine la ley; ...”

1.2.2. Ley de la Propiedad Industrial (Patentes)

La Ley de la Propiedad Industrial (referente a las patentes) fue publicada el 2 de agosto de 1994 en el Diario Oficial de la Federación.

La industria química – farmacéutica es una industria que, además de dedicarse a la manufactura y venta de medicamentos, realiza investigaciones científicas para mejorar los medicamentos ya existentes o para producir nuevos medicamentos (sintetizando nuevos principios activos) que prevengan o curen enfermedades sin tratamiento hasta el momento, con el fin de ser competitivas en el mercado. El costo de estas investigaciones resulta muy elevado, por lo que las empresas farmacéuticas requieren recuperar su inversión. La Ley de la Propiedad Industrial, en sus artículos 9, 10, 15, 16 23 y 25, hace referencia a lo anterior.

En el Título Segundo “De las Invenciones Modelos de Utilidad y Diseños Industriales”, capítulo I “Disposiciones Preliminares”:

Artículo 9º:

“La persona física que realice una invención, modelo de utilidad o diseño industrial, o su causahabiente, tendrá derecho exclusivo de su explotación en su provecho, por sí o por otros con su consentimiento, de acuerdo con las disposiciones contenidas en esta Ley y su reglamento.”

Artículo 10°:

“El derecho a que se refiere el artículo anterior se otorgará a través de patente en caso de las invenciones y de registros por lo hace a los modelos de utilidad y diseños industriales...”

En el Título Segundo “De las Invenciones, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales”, capítulo II “De las patentes”:

Artículo 15°

“Se considera invención toda creación humana que permita transformar la materia o la energía que existe en la naturaleza, para su aprovechamiento por el hombre y satisfacer sus necesidades concretas.”

Artículo 16°

“ Serán patentables las invenciones que sean nuevas, resultado de una actividad inventiva y susceptibles de aplicación industrial, en los términos de esta Ley, ...”

Los medicamentos son considerados invenciones, por lo que el desarrollo de un nuevo medicamento se puede patentar.

Artículo 23°

“ La patente tendrá una vigencia de 20 años improrrogables, contada a partir de la fecha de presentación de la solicitud y estará sujeta al pago de la tarifa correspondiente.”

Esta Ley otorga los siguientes derechos al dueño(s) de la patente:

Artículo 25°

“El derecho exclusivo de explotación de la invención patentada confiere a su titular las siguientes prerrogativas:

- I. Si la materia de objeto de la patente es un producto, el derecho de impedir a otras personas que fabriquen, usen, vendan, ofrezcan en venta o importen el producto patentado, sin su consentimiento,...

Una vez que se ha vencido la patente de un medicamento, cualquier laboratorio puede producir este medicamento, con marca comercial o bien sólo con su nombre genérico. Este último grupo de medicamentos está regido por la reglamentación que a continuación se presenta.

1.2.3. Ley General de Salud

La Ley General de Salud es de aplicación en toda la República y sus disposiciones son de orden público y de interés social. La Ley, a partir de la reforma del 7 de mayo de 1997, hace alusión a los medicamentos genéricos.

En el Título Duodécimo "Control Sanitario de Productos y Servicios y de su Importación y Exportación", capítulo IV "Medicamentos":

Artículo 225

"Los medicamentos, para su uso y comercialización, serán identificados por sus denominaciones genérica y distintiva. La identificación genérica será obligatoria.

En la denominación distintiva no podrá incluirse clara o veladamente la composición del medicamento o su acción terapéutica. Tampoco indicaciones en relación con enfermedades, síndromes, síntomas, ni aquellas que recuerden datos anatómicos o fenómenos fisiológicos, excepto en vacunas y productos biológicos.

Las disposiciones reglamentarias determinarán la forma que las denominaciones señaladas deberán usarse en la prescripción, publicidad, etiquetado y en cualquier otra referencia."

En el primer párrafo del artículo se establece la posibilidad de dispensar un medicamento con el mismo principio activo y forma farmacéutica, pero diferente marca comercial. Esta disposición pretende fomentar el uso de medicamentos genéricos. Sin embargo, aun no existe una disposición oficial para indicar en caso de la prescripción con las dos denominaciones, el orden de ésta o el énfasis que se les debe dar a cada una de ellas.

En el Título Duodécimo, en el Capítulo I "Disposiciones comunes", los artículos 203 y 212 hacen referencia a este tema:

Artículo 203

"El titular de la autorización de un producto podrá permitir que éste sea elaborado en todo o en parte, por cualquier fabricante cuando se cumpla con los requisitos establecidos en esta ley y demás disposiciones aplicables. En este caso, el titular de la autorización deberá dar aviso por escrito a la Secretaría de Salud, dentro de los quince días siguientes al inicio del proceso de fabricación externa de los productos."

En este artículo se permite que empresas diferentes elaboren el mismo producto, siempre que tengan permiso del dueño del registro; sin embargo, la mayoría de las empresas como tales son dueñas de los registros, por lo que protegen a sus productos innovadores de la competencia con base en la Ley de la Propiedad Industrial.

Artículo 212

"La naturaleza del producto, la fórmula, la composición, calidad, denominación distintiva o marca, denominación genérica o específica, etiquetas y contraetiquetas, deberán corresponder a las especificaciones autorizadas por la Secretaría de Salud de conformidad con las disposiciones aplicables, y no podrán ser modificadas."

En el Título Décimosexto "Autorizaciones y certificados", capítulo I "Autorizaciones" se encuentra el artículo 376.

Artículo 376

"Requieren registro sanitario los medicamentos, estupefacientes, sustancias psicotrópicas y productos que los contengan; equipos médicos, prótesis, órtesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, materiales quirúrgicos y de curación y productos higiénicos; así como los plaguicidas, nutrientes vegetales y sustancias tóxicas o peligrosas. El registro sólo podrá ser otorgado por la Secretaría de Salud y será por tiempo indeterminado,..."

Artículo 376-Bis

“En el caso de medicamentos, estupefacientes y psicotrópicos, la clave de registro será única, no pudiendo aplicarse la misma a dos productos que se diferencien ya sea en su denominación genérica o distintiva o en su formulación. Por otra parte, el titular de un registro, no podrá serlo de dos registros que tengan el mismo principio activo, forma farmacéutica o formulación. Por otra parte, el titular de un registro, no podrá serlo de dos registros que ostenten el mismo principio activo, forma farmacéutica o formulación, salvo cuando uno de éstos se destine al mercado de genéricos. En los casos de fusión de establecimientos se podrán mantener en forma temporal dos registros, ...”

En este artículo se establece la apertura del mercado de medicamentos genéricos. Se indica, implícitamente, que cualquier empresa puede producir los medicamentos genéricos, dado que incluso podrá poseer dos registros diferentes para un solo producto con la condición de que uno de ellos se destine al mercado de genéricos. Los requisitos para obtener el registro sanitario de los medicamentos se encuentran en el Reglamento de Insumos para la Salud.

Generalmente, la industria farmacéutica se encarga de realizar el control de calidad de los medicamentos que produce; sin embargo, en el caso de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos no siempre se cuenta con la infraestructura adecuada para realizar tales estudios. Para solucionar este problema, la Secretaría de Salud autoriza a otras instituciones a que realicen los análisis a los productos y reciban una remuneración por sus servicios, legislando estas actividades en la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud y en el caso de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos en la NOM-177-SSA1-1998.

La Ley General de Salud señala a este respecto:

Artículo 391-Bis

“La Secretaría de Salud podrá expedir certificados, autorizaciones o cualquier otro documento, con base en la información, comprobación de hechos o recomendaciones técnicas que proporcionen terceros autorizados, de conformidad con lo siguiente:

1. El procedimiento para la autorización de terceros tendrá por objeto el aseguramiento de la capacidad técnica y la probidad de estos agentes.
2. Las autorizaciones de los terceros se publicarán en el Diario Oficial de la Federación y señalarán expresamente las materias para las que se otorgan.
3. Los dictámenes de los terceros tendrán el carácter de documentos auxiliares del control sanitario, pero además tendrán validez general en los casos y con los requisitos establecidos en la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.
4. 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 con las modalidades que establezcan las disposiciones reglamentarias de esta ley.
5. 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 para los efectos de este artículo.”

1.2.4. Reglamento de Insumos para la Salud

Este reglamento se fundamenta en la Ley General de Salud y en la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal. Contiene indicaciones precisas acerca de la forma de registro y prescripción de los medicamentos genéricos intercambiables (MGI).

Este reglamento define a Tercero Autorizado como a la persona autorizada por la Secretaría 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. Los requisitos que deben cumplir los terceros autorizados para fungir como tales son:

Artículo 210

“La Secretaría de Salud publicara periódicamente convocatorias para la autorización de los terceros a que se refiere el artículo 391.Bis de la Ley, los que podrán ser personas físicas o morales. Asimismo, la Secretaría formará comités técnicos integrados por expertos en los campos específicos, representantes de cámaras y asociaciones y, en su caso, de la entidad de acreditación, que tendrá como propósito conocer técnicamente de las solicitudes para el otorgamiento de autorizaciones de terceros.”

Artículo 211

“Para operar como Tercero Autorizado será necesario cumplir con lo siguiente:

- I. Presentar solicitud en la cual conste la capacidad legal del solicitante.
- II. Demostrar que el solicitante cuente 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.
- III. Contar con procedimientos normalizados de operación que garanticen la calidad en el desempeño de sus funciones.
- IV. No estar sujetos a influencia directa por algún fabricante, comerciante o persona moral mercantil de los procesos y productos a evaluar.
- V. Presentar sus propuestas de actividades a dictaminar, así como describir los servicios que pretende presentar y los procedimientos a utilizar.”

Artículo 213

“Los Terceros Autorizados deberán:

- I. Ajustarse a la normatividad aplicable a los actos o hechos en que intervengan.
- II. Presentar 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 Secretaría de cualquier irregularidad en su relación con los clientes, el desempeño de sus funciones o incumplimientos identificados en los procesos que evalúan.
- V. Proporcionar a la Secretaría informes sobre los dictámenes y recomendaciones técnicas que expida.
- VI. Informar periódicamente a la Secretaría sobre los servicios que preste.
- VII. Asistir a la Secretaría en casos de emergencia.
- VIII. Permitir la verificación de sus actividades y facilitar a la Secretaría el libre acceso a sus instalaciones, así como proporcionar la información que le sea requerida."

El Reglamento de Insumos para la Salud indica los requisitos necesarios para registrar un medicamento alopático, indicándolo en sus artículos 167 y 168 que a la letra dicen:

Artículo 167

"Para obtener el registro sanitario de un medicamento alopático se deberá presentar, exclusivamente:

- I. La información técnica y científica que demuestre:
 - a. La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos.
 - b. La estabilidad del producto terminado conforme a las normas correspondientes.
 - c. La eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica que corresponda.
 - d. La información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida.
 - e. El proyecto de etiqueta."

Artículo 168

"Para ser titular del registro sanitario de un medicamento se requiere contar con licencia sanitaria de fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano."

Con respecto a los MGI, este reglamento hace varias referencias tanto en lo que se refiere a la prescripción como a su elaboración y dispensación:

En el Título Segundo "Insumos", capítulo I "Disposiciones comunes", sección tercera "Prescripción" se establece lo siguiente:

Artículo 31

"El emisor de la receta prescribirá los medicamentos de conformidad con lo siguiente:

- I. Cuando se trate de los incluidos en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables a que hace referencia el artículo 75 de este ordenamiento, deberá anotar la denominación genérica y, si lo desea, podrá indicar la denominación distintiva de su preferencia.
- II. En el caso de los que no estén incluidos en el catálogo referido en la fracción anterior, podrá indistintamente expresar la denominación distintiva o conjuntamente las denominaciones genérica y distintiva.

Cuando en la receta se exprese la denominación distintiva del medicamento, su venta o suministro deberá ajustarse precisamente a esta denominación y solo podrá sustituirse cuando lo autorice expresamente quien los prescribe."

Artículo 32

"La prescripción en las instituciones públicas se ajustará a lo que en cada una de ellas se señale, debiéndose utilizar en todos los casos únicamente las denominaciones genéricas de los medicamentos incluidos en el Cuadro Básico de Insumos para el primer nivel o en el Catálogo de Insumos para el segundo y tercer nivel. Por excepción, y con la autorización de que corresponda, podrán prescribirse otros medicamentos."

En el Título Segundo "Insumos", capítulo VII "Medicamentos Genéricos Intercambiables" se indica:

Artículo 72

“Para efectos de lo dispuesto en el artículo 376 bis, fracción I de la Ley, los medicamentos destinados al mercado de genéricos serán únicamente las especialidades farmacéuticas que, en términos del presente reglamento, sean intercambiables.”

Artículo 73

“El Consejo de Salubridad General y la Secretaría, mediante publicación en el Diario Oficial de la Federación, determinarán periódicamente, las pruebas que deberán aplicarse para considerar a los medicamentos como intercambiables.”

Artículo 74

“El Consejo de Salubridad General elaborará y publicará periódicamente en el Diario Oficial de la Federación un catálogo que contenga la relación de los Medicamentos Genéricos Intercambiables, el cual mantendrá permanentemente actualizado.”

Artículo 75

“Se incorporarán al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables únicamente las especialidades farmacéuticas que reúnan los siguientes requisitos:

- I. Que cuenten con registro sanitario vigente.
- II. Que respecto del medicamento innovador o producto de referencia tengan la misma sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, utilicen la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables.
- III. Que cumplan con las pruebas determinadas por el Consejo de Salubridad General y la Secretaría.
- IV. Que comprueben que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a los del medicamento innovador o producto de referencia.
- V. Que estén incluidos en el Cuadro Básico de Insumos para el primer nivel y en el Catálogo de Insumos para el segundo nivel”.

Artículo 76

"El catálogo a que se refiere el artículo anterior se editará en dos versiones:

- I. La dirigida a los médicos, y
- II. La dirigida al personal expendedor y público en general, y que estará disponible para su consulta en las farmacias, droguerías y boticas."

Artículo 77

"Los titulares de registros sanitarios vigentes podrán solicitar la incorporación de sus especialidades farmacéuticas al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, ... Las especialidades farmacéuticas incorporadas en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables incluirán en sus etiquetas la leyenda o sello autorizado al efecto por la Secretaría de Salud."

Artículo 78

"Cuando el emisor de la receta prescriba un medicamento sólo por su denominación genérica, deberá tratarse de aquellos contenidos en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables.

Las farmacias, droguerías y boticas deberán poseer y utilizar la edición actualizada del catálogo."

Artículo 79

"La venta o suministro de Medicamentos Genéricos Intercambiables deberá ser resultado de que el interesado seleccione el que más le convenga al consultar el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, mismo que deberá poner a su disposición el expendedor de la farmacia. En caso de que el medicamento prescrito no este disponible, sólo podrá sustituirse cuando así lo autorice quien lo prescribe."

Artículo 80

"El Consejo de Salubridad General invitará a los fabricantes de especialidades farmacéuticas a producir Medicamentos Genéricos Intercambiables."

En el Título Segundo "Insumos", capítulo I "Disposiciones comunes", sección segunda "Envasado y etiquetado", se tienen los artículos 23, 24 y 25 que hacen referencia a las denominaciones distintiva y genérica, que a la letra dicen:

Artículo 23

"La denominación distintiva de los insumos, además de cumplir con lo señalado en el artículo 225 de la Ley, cuando se utilice se sujetará a lo siguiente:

- I. La denominación distintiva de dos o más insumos, cuando ortográficamente o fonéticamente sean semejantes, deberán diferenciarse por lo menos tres letras de cada palabra.
- II. No deberá usarse la misma denominación distintiva de otro medicamento con registro sanitario vigente, revocado o en trámite de registro.
- III. Sólo podrá utilizarse la misma denominación distintiva cuando se trate de diferentes formas farmacéuticas o diferentes dosis con un mismo principio activo y registradas por el mismo laboratorio."

Artículo 24

"Las etiquetas deberán contener cuando menos la siguiente información sanitaria y reunir las características y requisitos que establezca la norma correspondiente:

- I. La denominación genérica.
- II. La denominación distintiva, excepto cuando se trate de los Medicamentos Genéricos Intercambiables.
- III. La declaración de ingredientes activos.
- IV. La identificación y domicilio del fabricante y, en su caso, del distribuidor.
- V. Las instrucciones para su conservación.
- VI. La fecha de caducidad.
- VII. El número de lote.
- VIII. La dosis y vía de administración.
- IX. Las leyendas precautorias, incluyendo su riesgo de uso en el embarazo.
- X. Las leyendas de advertencia.

- XI. La leyenda o símbolo que, en su caso, lo identifique como Medicamentos Genérico Intercambiable.
- XII. Las especificaciones del organismo vivo que se utilizó para la preparación del medicamento y el nombre de la enfermedad a la cual se destina, de acuerdo con la nomenclatura internacional aceptada, cuando se trate de medicamentos de origen biológico de acción inmunológica.

Quando la información se exprese en otros idiomas, desde el país de origen deberá aparecer también en idioma español, cuando menos, con el mismo tamaño y proporcionalidad tipográfica, de acuerdo con la norma correspondiente."

Artículo 25

"Cuando las etiquetas contengan las denominaciones genérica y distintiva de los medicamentos, éstas deberán imprimirse en una proporción tal que el tamaño de una sea cuando menos una tercera parte de la otra, medida en puntos de la misma tipografía o, en su defecto, en letra helvética."

1.2.5. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998

A la par con el surgimiento de los medicamentos genéricos en el mercado privado se suscitó la necesidad de garantizar la calidad de estos medicamentos, asegurando su eficacia y seguridad terapéutica, de tal forma que los medicamentos genéricos que sean iguales en dosis, forma farmacéutica y principio activo al innovador, también presenten acciones terapéuticas semejantes. A este respecto la Secretaría de Salud ha emitido las siguientes disposiciones:

La Secretaría de Salud publicó el día 25 de marzo de 1998 en el Diario Oficial de la Federación la Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-003-SSA1-1998, Medicamentos genéricos intercambiables. Criterios y requisitos de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad y requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados.

El 26 de enero de 1999 se editó en el Diario Oficial de la Federación el Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable.

El 7 de mayo de 1999 se publicó la Norma Oficial Mexicana 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.

1.2.6. Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993, Etiquetado de Medicamentos

Esta Norma Oficial Mexicana tiene por objeto establecer los requisitos que deberá contener el etiquetado de los medicamentos de origen nacional o extranjero que se comercialicen en el territorio nacional, así como el etiquetado de las muestras médicas de los mismos. El apartado número 5 contiene la información que debe contener el etiquetado de medicamentos y el número 9 se refiere al etiquetado de medicamentos genéricos intercambiables:

9.1 El etiquetado de los medicamentos genéricos intercambiables deberá contener, con excepción de la denominación distintiva, toda la información contenida en el numeral 5 de esta Norma, así como el símbolo G.I.

9.2 El etiquetado de los medicamentos genéricos intercambiables deberá contener en la superficie principal de exhibición de los envases primario y secundario y, en su caso, en el adicional lo siguiente:

9.2.1 La denominación genérica.

9.2.2 El símbolo G.I. que se expresará en un lugar preferente de la superficie principal de exhibición de cada envase, de manera notoria, de color contrastante y perfectamente legible.

9.2.2.1 El símbolo G.I. debe ser impreso, cuando menos, con los mismos puntos tipográficos de altura que las mayúsculas de la denominación genérica y de acuerdo al apéndice normativo "A" de esta Norma.

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

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

1.2.7. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables

El lunes 17 de agosto de 1998 fue publicado en el Diario Oficial de la Federación el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables. La última actualización del mismo fue el 19 de febrero del 2001.

1.2.8. Acuerdo por el que se relacionan las Especialidades Farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles

Su fecha de edición fue el 19 de marzo de 1998 en el Diario Oficial de la Federación. La última actualización del mismo fue el 14 de marzo del 2000.

2. BIODISPONIBILIDAD (Añache, 1983, pp. 3-4, 9-15, 24-30, 86, 128, 150-151; Voigt, 1982, pp. 664, 667-671)

La biodisponibilidad se puede entender desde dos puntos de vista:

- (1) Como una característica del fármaco, que le permite estar disponible para el organismo, y;
- (2) Como una característica del medicamento que contiene a dicho fármaco. (Garduño, 1999, s/p)

Así, la biodisponibilidad se define como una característica biofarmacéutica que expresa simultáneamente la cantidad de fármaco absorbido (grado de absorción) y la velocidad con la cual el fármaco se absorbe, a partir de una dosis contenida en una forma farmacéutica administrada a un organismo vivo (humano o animal) intacto, para llegar a la circulación general. Por definición, la biodisponibilidad no puede ser evaluada *In Vitro*.

En el 21 CFR parte 320.1 la biodisponibilidad se define como:

“La velocidad y el grado en que el ingrediente activo o la entidad activa es absorbido a partir de la forma farmacéutica y se vuelve disponible en el sitio de acción. Para medicamentos que contienen ingredientes activos que no se absorben a la circulación sistémica, la biodisponibilidad se evalúa por medio de mediciones orientadas a reflejar la velocidad y el grado a los cuales el ingrediente activo o la entidad activa se vuelve disponible en el sitio de acción.”

Es posible evaluar la eficacia terapéutica y la seguridad de los fármacos por medio de la biodisponibilidad. Al conocer la proporción de fármaco que el organismo toma a partir de un medicamento determinado, ésta representa, en la mayoría de los casos, el grado de actividad del fármaco en dependencia con el medicamento. Por esta razón, este parámetro es utilizado para determinar la bioequivalencia de medicamentos (como se explicará en el capítulo de Bioequivalencia), por lo que en el presente capítulo se abordarán los factores que afectan la biodisponibilidad de los principios activos contenidos en los medicamentos, así como los parámetros farmacocinéticos necesarios para evaluar la biodisponibilidad.

2.1. Fase biofarmacéutica de un medicamento

La actividad terapéutica es el resultado de una serie de fenómenos consecutivos a la administración de un medicamento, que dependen del fármaco y constituyen su evolución temporal *In Vivo*, pero dependen también del individuo al que se administra el medicamento existiendo una interacción permanente entre ambos factores. Tales fenómenos se pueden abarcar en tres fases: (1) Fase Biofarmacéutica, (2) Fase Farmacocinética y (3) Fase Farmacodinámica.

La fase biofarmacéutica está constituida por el conjunto de fenómenos comprendidos entre la administración del medicamento y la absorción propiamente dicha del fármaco (paso de sus moléculas desde el lugar de administración hasta la circulación sanguínea, a través de una barrera biológica). Según la vía de administración²⁶ y la forma farmacéutica, estos fenómenos son más o menos complejos o numerosos, pero en conjunto contribuyen a la puesta a disposición del fármaco en el organismo a partir del medicamento. Esta fase constituye uno de los puentes principales en la modulación de la actividad terapéutica, ya que depende de factores relacionados con la vía de administración, la forma farmacéutica y las variaciones fisiopatológicas del sitio de administración. En la siguiente figura se esquematiza la fase biofarmacéutica.

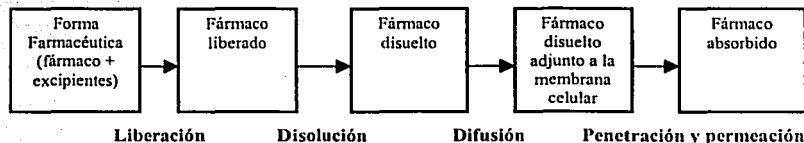


Fig. 2.1. Fase biofarmacéutica de un medicamento.

²⁶ Vía de administración: Es el camino o ruta por medio de la cual un medicamento es aplicado o introducido a un organismo humano o animal.

La figura 2.1. indica que para ser absorbido, el fármaco al estar incluido en una forma farmacéutica debe, en primer lugar, ser liberado de la misma, después disolverse y a continuación difundir hacia las membranas celulares para poder atravesar la membrana. La velocidad de absorción está en función de su velocidad de disolución en los líquidos del organismo (por ejemplo, en el conducto gastrointestinal) y de la velocidad de difusión de sus moléculas disueltas en estos medios líquidos hacia las membranas celulares.

2.1.1. Liberación

Cuando un sujeto recibe un medicamento, recibe una cierta dosis de principio activo incluida en una forma farmacéutica. El medicamento constituye inicialmente una reserva del fármaco a nivel del lugar de administración que se comporta como un depósito del que necesariamente sale el fármaco. Según la vía de administración y la forma farmacéutica, la liberación del fármaco, a partir del soporte farmacéutico, puede ser más o menos compleja, rápida y completa. La liberación del fármaco se efectúa bajo la influencia del medio biológico y de las condiciones mecánicas del lugar de administración (por ejemplo, peristaltismo intestinal), en especial para las formas sólidas o pastosas (disgregación de un comprimido, fusión de un supositorio). La finalidad de esta primera etapa es la obtención de una disgregación del fármaco en estado sólido en el medio acuoso del lugar de administración.

Si la liberación se realiza a una velocidad superior a las velocidades de disolución y de difusión, tiene poca importancia; la disolución y la difusión se comportan, en este caso, como etapas limitantes de la velocidad de absorción. Si, por el contrario, la liberación se realiza a una velocidad muy lenta (formas de liberación modificada), dicha liberación condiciona la duración total de la secuencia, siempre y cuando la disolución, difusión y absorción consecutivas del fármaco liberado sean rápidas.

2.1.2. Disolución

Desde el momento en que no se busca una acción estrictamente local, la segunda etapa necesaria para permitir una absorción posterior es la disolución del fármaco, es decir, la formación de una dispersión acuosa²⁷. Esta etapa también tiene lugar con medicamentos en forma de solución oleosa, aunque la disolución se convierte en este caso en una extracción. No es raro observar, después de la administración de una solución acuosa de un principio activo, una precipitación *In Situ*²⁸ del mismo, generalmente en forma amorfa y bajo la influencia de un cambio de pH, que obliga a una redisolución: el hecho de administrar una solución no conduce obligatoriamente a una absorción inmediata.

2.1.3. Difusión

La etapa de difusión consiste en el movimiento pasivo del fármaco disuelto para trasladarse de un punto a otro debido a un gradiente de concentración, dentro de una fase de disolvente líquida o sólida.

2.1.4. Penetración y permeación

Por penetración se entiende el ingreso y/o acumulación de una sustancia en membranas, órganos o películas lipóideas. Permeación es el efecto del movimiento de una sustancia a través de una membrana que, en general, dificulta el movimiento de la sustancia.

2.1.4.1. Membranas biológicas

Para que un fármaco llegue al sitio donde ejercerá su acción terapéutica, y al lugar donde será biotransformado y eliminado debe atravesar varias barreras del organismo, que pueden estar constituidas por varias capas celulares (piel, por ejemplo), de una sola capa de células

²⁷ Un sistema disperso se diferencia de la solución por el tamaño de partícula, el cual va creciendo. Además, presenta dos o más fases inmiscibles entre sí y por lo tanto, tiene dos puntos de fusión.

²⁸ *In Situ*: En el momento y lugar en que sucede una cosa.

(epitelio intestinal), o incluso ser de tamaño inferior a la célula (membrana que limita un organelo intercelular, como el núcleo o las mitocondrias). En esta diversidad se encuentra una unidad estructural común a todas las barreras: la membrana biológica.

Actualmente el modelo aceptado para las membranas es el de "mosaico fluido". Este presupone que los lípidos de la bicapa están en constante movimiento, deslizándose a gran velocidad de una parte de su bicapa a otra. Aunque los lípidos se mueven libremente dentro de su propia capa de la bicapa, no pueden cruzar con facilidad o pasar a la otra capa lipídica. Las bicapas lipídicas se componen de fosfolípidos con un alto porcentaje de ácidos grasos. Las moléculas de proteínas están adheridas a la masa de los lípidos en movimiento, algunas moviéndose y otras aparentemente ancladas en un sitio. Las proteínas periféricas se encuentran superpuestas en uno u otro lado de la bicapa lipídica. Las proteínas integrales pueden estar parcialmente embebidas en un lado de la bicapa o atravesándola totalmente. Muchas proteínas integrales son glicoproteínas. La porción de carbohidrato de las glicoproteínas embebidas está en la superficie de la bicapa, donde sus grupos hidroxilo puede formar un enlace de hidrógeno con el agua. La porción proteínica de las glicoproteínas membranales suele ser hidrofóbica. Esto asegura una interacción favorable de la proteína con las colas hidrofóbicas lipídicas de la bicapa. Los poros aparecen a nivel de los ejes centrales de las proteínas integrales. Su espesor es de alrededor de 85 Å. (Añache, 1983, p. 23; Wilbraham, 1989, pp. 216-219)

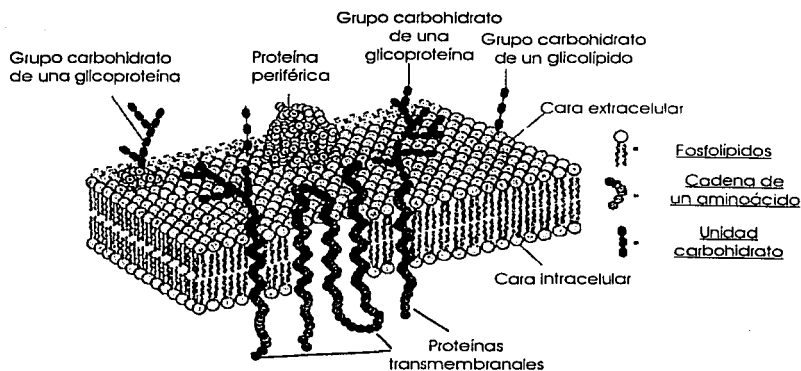


Fig. 2.2. Modelo de mosaico fluido.

2.1.4.1.1. Mecanismos de paso a través de membranas biológicas

El paso de los fármacos a través de las membranas se efectúa mediante mecanismos pasivos y activos, éstos últimos implican la participación de los constituyentes de la membrana. Los mecanismos de absorción particulares como la absorción activa, la difusión facilitada o la pinocitosis son utilizados por pocos fármacos para absorberse desde el lugar de su administración. La mayoría se absorben por difusión pasiva.

2.1.4.1.1.1. Filtración

La filtración es un mecanismo pasivo que implica el paso a través de los poros acuosos de la membrana. Tiene importancia para el paso del agua y sustancias hidrosolubles de tamaño suficientemente pequeño para pasar a través de los poros de la membrana. Los poros son, para la mayoría de las membranas (epitelio intestinal) de tamaño pequeño (4-7 Å), dejando pasar sólo moléculas de baja masa molecular, inferior a 150 uma si se trata de compuestos esféricos y hasta 400 uma si se trata de compuestos de cadena lineal. Por el contrario, las células del endotelio vascular tienen poros de tamaño muy superior (40 Å), susceptibles de

dejar filtrar hacia el medio intersticial moléculas de masa molecular más elevada (ejemplo: la filtración glomerular³⁰). Hay que tener en cuenta también, que los poros pueden presentar cargas eléctricas que influyan en el movimiento de cationes y aniones.

El paso se realiza por convección. En la convección, el transporte de las moléculas disueltas se efectúa con desplazamiento del disolvente. La cantidad y la dirección del transporte están determinados por la diferencia de presión hidrostática entre la cara externa (P_e) y la cara interna (P_i) de la membrana. Si el transporte tiene lugar por flujo laminar a través de poros circulares del mismo calibre, no excesivamente estrechos, entonces para el transporte convectivo sirve la siguiente ecuación (ley de Hagen - Poiseuille, modificada):

$$Q = \left(\frac{1}{\eta} \right) \left[\left(\frac{nr^2F}{8d} \right) (P_e - P_i) \right]$$

Ecuación 2.1.

donde:

- Q = Velocidad de absorción del fármaco
- F = Superficie media del poro
- n = Número de poros
- r = Radio del poro
- d = Longitud del poro, esta última dimensión corresponde al espesor de la membrana
- P_e = Presión hidrostática en la cara externa
- P_i = Presión hidrostática en la cara interna
- η = Constante de viscosidad que caracteriza a la resistencia específica de la solución frente al desplazamiento convectivo.

³⁰ Filtración glomerular: Fenómeno pasivo que depende del gasto cardíaco y la presión arterial, alcanzando un nivel elevado de filtración debido a los numerosos y amplios poros del endotelio glomerular. El ultrafiltrado tiene la misma composición del plasma, excepto las proteínas plasmáticas. Dentro del filtrado glomerular pasan prácticamente todos los fármacos encontrándose a una concentración igual a la concentración plasmática. Sólo fármacos de gran masa molecular (68000) no difunden.

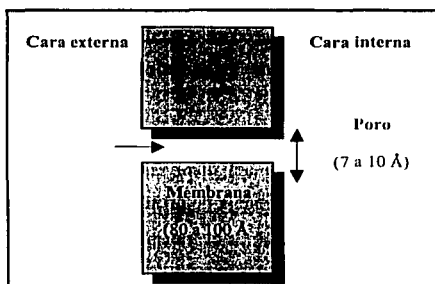


Fig. 2.3. Paso a través de la membrana por filtración.

2.1.4.1.1.2. Difusión pasiva

La difusión pasiva interviene en el paso de las sustancias susceptibles de disolverse en los constituyentes de la membrana. El transporte de las moléculas disueltas se produce sin desplazamiento visible del disolvente. La fuerza impulsora es la diferencia entre la concentración en la cara externa (C_e) y la cara interna (C_i) de la membrana (gradiente de concentración), así el paso se realiza sin ningún gasto de energía hasta llegar a un estado de equilibrio entre los dos medios. Para el transporte por difusión pasiva se ha establecido la siguiente ecuación matemática (ley de Fick modificada):

$$v = \left(\frac{DAK}{d} \right) (C_e - C_i)$$

Ecuación 2.2.

donde:

- V = Velocidad de absorción del fármaco
- K = Coeficiente de partición de la molécula entre el material de la membrana y el disolvente
- A = Superficie de la membrana
- d = Espesor de la membrana
- D = Constante de difusibilidad de la molécula en el material de la membrana.
- C_e = Concentración en la cara externa
- C_i = Concentración en la cara interna

Una molécula difundirá más rápido cuanto más pequeño sea su tamaño, pero el factor más importante es el coeficiente de partición entre la membrana lipídica y las fases acuosas situadas a ambos lados de la membrana. Dicho coeficiente está definido por la relación:

$$k = (\text{concentración en aceite}) / (\text{concentración en agua})$$

Así, solamente las moléculas liposolubles, no ionizadas son aptas para la difusión a través de membranas lipóideas, en tanto que las moléculas ionizadas no pueden prácticamente atravesar membranas. No hay que olvidar que el organismo es una sucesión de fases lipídicas y acuosas y por tanto, un coeficiente de partición muy elevado, así como un coeficiente muy bajo, constituyen un obstáculo a la difusión generalizada de un fármaco. Es importante precisar que sólo la fracción libre es difusible: la unión a las proteínas es un factor que condiciona indirectamente la velocidad de difusión a través de la membrana.

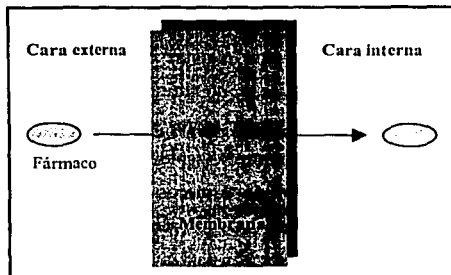


Fig. 2.4. Paso a través de la membrana por difusión pasiva.

2.1.4.1.1.3. Transporte activo

En este mecanismo se necesita de un transportador, el cual es un constituyente de la membrana, una enzima o una sustancia proteica, capaz de captar en la cara externa la molécula estereoespecífica de fármaco para formar un complejo que atraviesa la membrana. La molécula es liberada en la cara interna de la membrana, mientras que el transportador retorna hacia su posición original. El transporte se realiza siempre en un sentido determinado, por ejemplo a nivel del intestino de la mucosa hacia la serosa.

El sistema es saturable, ya que cuando se utilizan todos los transportadores se alcanza su capacidad máxima. El transportador presenta una especificidad por una molécula o un grupo de moléculas. Puede existir una competición entre varias moléculas que posean una afinidad por el mismo transportador y una molécula con elevada afinidad puede inhibir competitivamente el transporte de una molécula de afinidad menor. El transporte de la cara externa hacia la cara interna de la membrana puede establecerse contra un gradiente de concentración (o un gradiente electroquímico si se trata de un ión). Este transporte activo necesita energía que es cedida por la hidrólisis³⁰ del adenosintrifosfato (ATP) bajo la influencia de una ATPasa. Toda sustancia que inhiba las reacciones de liberación de energía (por ejemplo los iones cianuro) se opone al transporte activo por inhibición no competitiva. La velocidad del transporte no depende de la concentración.

El transporte activo interviene en la reabsorción tubular de la glucosa, en la eliminación a partir de los tejidos cerebrales de ácidos endógenos (ácido 5-hidroxiindolacético) y en la excreción urinaria de la penicilina, por citar algunos ejemplos. Es importante mencionar que este mecanismo se limita a sustancias como aminoácidos y azúcares, que puedan ser captados en la membrana por los transportadores específicos. Para la absorción de fármacos, el transporte activo no es importante, debido a que al ser lipídica la membrana permite principalmente la difusión pasiva de fármacos que presenten una cierta lipofilia y de las formas no ionizadas a este nivel. Además, en el intestino delgado la superficie absorbente de 40 a 50 m² permite una absorción pasiva intensa.

³⁰ Hidrólisis: Se refiere a una reacción de escisión de una molécula por acción del agua.

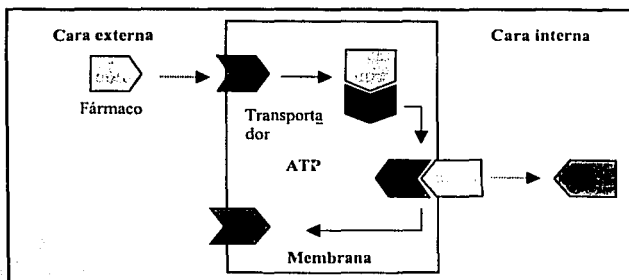


Fig. 2.5. Paso a través de la membrana por transporte activo.

2.1.4.1.1.4. Difusión facilitada

La difusión facilitada es una modalidad de paso a través de la membrana que necesita un transportador que presenta características comparables (saturabilidad, especificidad y eventualmente competición) a los de un transportador responsable de un transporte activo. Sin embargo, el transporte se realiza en el sentido del gradiente de concentración y sin ningún gasto de energía.

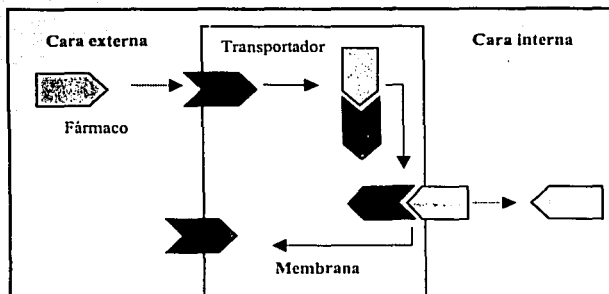


Fig. 2.6. Paso a través de la membrana por difusión facilitada.

2.1.4.1.1.5: Pinocitosis

En la pinocitosis, proceso que permite el paso de grandes moléculas a través de la membrana, la materia a captar, considerada como cuerpo extraño, es cogida por un divertículo que se forma en la membrana; dicho divertículo se estrangula y queda libre en el interior de la célula, como vacuola.

La persorción, fenómeno de absorción intestinal que deja aparte el proceso de disolución, se basa en la pinocitosis. Las partículas ultrafinas pasan directamente a la circulación sanguínea desde el tracto gastrointestinal, atravesando la pared mucosa intestinal encerradas en vacuolas (las células que participan son las células epiteliales intestinales), siendo liberadas de nuevo al otro lado de esta barrera. El mecanismo de la persorción se ha podido comprobar para una serie de fármacos. Desde el punto de vista cuantitativo, esta forma de absorción tiene sólo una importancia secundaria debido a que la mayoría de los fármacos se absorben por difusión pasiva.

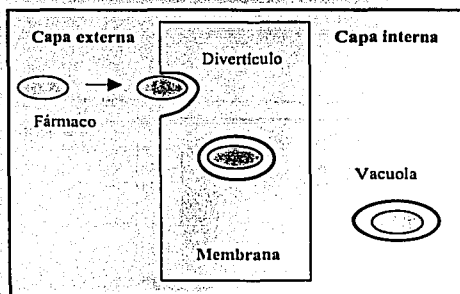


Fig. 2.7. Paso a través de la membrana por pinocitosis.

2.1.4.1.1.6. Transporte por pares de iones

El transporte por pares de iones es una modalidad propuesta para explicar el paso a través de la membrana de ciertos compuestos muy fuertemente ionizados a los valores fisiológicos de pH (aniones cuaternarios). La formación de complejos neutros (pares de iones) con sustancias endógenas, como la mucina, permite la difusión pasiva del conjunto a través de la membrana.

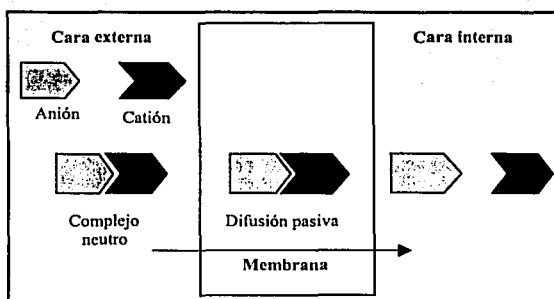


Fig. 2.8. Paso a través de la membrana por transporte por pares de iones.

2.1.4.2. Métodos para medir la permeabilidad (Guidance for Industry, Waiver of *In Vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies, 1999, s/p)

Los métodos para medir la permeabilidad de una sustancia son los siguientes:

- Partición aceite/agua
- Estudios de permeación *In Vitro* utilizando una monocapa de un cultivo celular humano
- Estudios de permeación *In Vitro* utilizando tejidos de animales o humanos
- Perfusión *In Vivo* o *In Situ* en animales
- Perfusión *In Vivo* en humanos

2.2. Factores que influyen sobre la absorción de un fármaco en los medios biológicos

Resulta necesario definir y limitar los factores que intervienen en la absorción de un fármaco en el organismo vivo, a nivel del aparato digestivo. Para esto, se abordarán los factores agrupándolos según su origen.

2.2.1. Características del fármaco (Aïache, 1983, pp. 128-130, 130-144, 152-155; Voigt, 1982, pp. 696-698, 700-703)

2.2.1.1. Solubilidad y velocidad de disolución del fármaco en los medios biológicos

La liberación y absorción de un fármaco están determinadas por su solubilidad y su velocidad de disolución, lo cual a su vez está determinado por las propiedades del disolvente y del fármaco, así como por la diferencia entre la concentración existente en el medio y la concentración correspondiente a la saturación. En el caso de fármacos con buena hidrosolubilidad, la disolución suficientemente rápida facilita una absorción también rápida. En caso de solubilidad escasa, el tiempo llega a tener especial importancia. Así, el transporte del fármaco a lo largo de la zona de absorción del tracto gastrointestinal sólo dispone de un tiempo limitado que puede ser insuficiente para la disolución total del mismo, de forma que no se produzca la absorción completa.

Para apreciar los factores que influyen sobre la solubilidad y la velocidad de disolución y por ende sobre la absorción de los fármacos, es necesario recurrir a las ecuaciones desarrolladas por Noyes y Whithney y por Nernst y Bruner:

a) Ecuación desarrollada por Noyes y Whitney:

$$\frac{dC}{dt} = KA(C_s - C)$$

Ecuación 2.3.

donde:

- dC / dt = Velocidad de disolución del fármaco
- A = Superficie de intercambio entre el fármaco no disuelto y el disolvente. Cuando se determina la velocidad de disolución intrínseca de un fármaco, la superficie del mismo no cambia (constante). Esto se logra utilizando el aparato de *Wood*.
- C_s = Concentración de fármaco en la capa del disolvente que rodea al fármaco, prácticamente igual a la concentración de saturación; es decir, a la solubilidad del fármaco en el medio líquido que lo baña.
- C = Concentración de fármaco disuelto a tiempo t en el volumen total de disolvente.
- K = Constante de velocidad de disolución.

b) Ecuación desarrollada por Nernst y Bruner:

$$\frac{dW}{dt} = \left(\frac{DA}{h} \right) (C_s - C)$$

Ecuación 2.4.

donde:

- dW/dt = Velocidad de disolución del fármaco.
- W = Masa de fármaco disuelto en cualquier instante.
- A = Superficie de intercambio entre el fármaco no disuelto y el disolvente.
- D = Coeficiente de difusión del fármaco disuelto en el disolvente, que varía según la temperatura y la velocidad de agitación.
- C = Concentración de fármaco disuelto a tiempo t en el volumen total de disolvente.
- C_s = Concentración de fármaco a saturación (límite de solubilidad en la capa estacionaria de disolvente, de espesor h , que está en contacto con cada partícula sólida).
- h = Espesor de la capa de disolvente.

En las dos ecuaciones anteriores se observa la influencia de la diferencia entre C_s y C sobre la velocidad de disolución. En la ecuación de Nernst y Bruner la disolución se realiza a través de una capa de difusión. Esta ecuación muestra que el fármaco se disuelve instantáneamente en una capa muy delgada de disolvente situada alrededor de la partícula, hasta la obtención de una solución saturada. En ese estado, el fármaco no se puede disolver más mientras que una fracción de fármaco disuelto no haya salido de esta capa por difusión al ambiente líquido. La difusión permite la continuidad de la disolución y puede tener lugar siempre y cuando no este saturado el medio líquido, lo cual se verifica si existe absorción del fármaco a través de la membrana de las células absorbentes que se encuentren en contacto con el medio líquido. La absorción del fármaco está limitada por su velocidad de difusión en el medio y en la membrana. Sin embargo, se debe señalar que alrededor de los cristales se puede establecer una película que provoque un retardó de la difusión.

En la ecuación de Noyes y Whithney también se observa que si el fármaco no se absorbe rápidamente después de la disolución, su concentración en el volumen total de disolvente tiende hacia la concentración de saturación (C_s) y toda la disolución posterior se encontrara retardada. Si por el contrario, el fármaco se absorbe más rápido de lo que se disuelve, el término C es despreciable frente a C_s y la disolución se produce en condiciones de dilución tales que la velocidad de absorción del fármaco está limitada por su velocidad de disolución.

El fenómeno de disolución puede ser afectado por varias de causas, como por ejemplo: incompleta humectación de la sustancia por el disolvente, incompleta penetración en los poros, viscosidad del disolvente.

2.2.1.1.1. Límite de solubilidad

La velocidad de disolución, definida en la ecuación de Noyes y Whithney y la de Nernst y Bruner, es proporcional a la diferencia entre la concentración a saturación y la cantidad de fármaco disuelto en el tiempo t ($C_s - C$). Entonces resulta interesante, y a veces necesario, aumentar el límite de solubilidad, C_s , con el fin de acelerar la velocidad de disolución.

Este aumento se puede lograr mediante procedimientos químicos y físicos.

2.2.1.1.1.1. Influencia de las modificaciones del estado químico

2.2.1.1.1.1.1. Formación de sales

La mayoría de los fármacos son bases o ácidos orgánicos, que en solución se encuentran en parte bajo su forma ionizada y en parte bajo su forma no ionizada. Las sustancias ionizadas son más solubles en agua que las no ionizadas. La formación de sales a partir de un fármaco tiene por finalidad transformar una sustancia, ácida o básica, poco ionizada y poco hidrosoluble, en una sal ionizada más hidrosoluble. Por ejemplo, utilizando distintas sales de penicilina, se ha podido observar que cuanto más elevada es la velocidad de disolución *In Vitro* a un pH comprendido entre 2 y 4, mayores son las concentraciones plasmáticas obtenidas.

La salificación reviste una importancia particular en el caso de fármacos ionizables en el conducto gastrointestinal: su solubilidad se modifica durante el tránsito digestivo debido a la disminución de la acidez del medio acuoso cuando el fármaco pasa del estómago al intestino.

Los fármacos ácidos se disuelven con mayor rapidez en el intestino que en el estómago. La formación de sales es el método de elección para aumentar la concentración de saturación, C_s , de los ácidos débiles poco solubles en medio gástrico. La utilización de una sal de ácido débil, muy soluble en agua, permite alcanzar una mayor velocidad de disolución: la sal actúa como su propio amortiguador y aumenta el pH del entorno inmediato. Las moléculas ionizadas difunden rápidamente desde las partículas del fármaco hacia el contenido gástrico. Aunque estas moléculas ionizadas precipiten en el jugo gástrico (ácido débil poco soluble en agua), se trata de partículas extremadamente pequeñas, mucho más del tamaño obtenido por micronización, y debido a su gran superficie efectiva se redisuelven fácilmente. Como la absorción de un ácido débil en medio gástrico es relativamente rápida,

no se produce una saturación del medio y se verifica una rápida disolución de las partículas remanentes para "recargar" el medio. La figura 2.9 esquematiza este proceso:

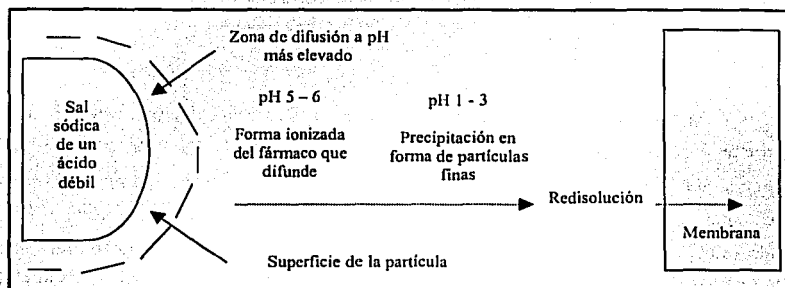


Fig. 2.9. Representación esquemática de la absorción gástrica de una sal de ácido débil.

Como se ilustra en la figura 2.9, la diferencia de pH entre el contenido gástrico y la zona de difusión alrededor de una partícula de una sal sódica de ácido débil, favorece la disolución. Lo mismo debe ocurrir con las bases débiles en el medio intestinal, ya sea que se administren en forma de sales o se salifiquen y disuelvan en el estómago.

Para favorecer el establecimiento de la zona de micro-pH alcalino, en la zona de difusión alrededor de la partícula de un fármaco ácido débil, algunas veces se utiliza una sustancia básica como el carbonato mono o disódico, mezclado o asociado al fármaco en la forma farmacéutica. De ello resulta un aumento del pH alrededor de las partículas del ácido, facilitando su disolución. En el caso de ácidos débiles poco solubles, es posible incrementar el pH del medio de disolución mediante la administración de dosis elevadas de antiácidos que neutralicen el aumento del pH gástrico. Este método, sin embargo, no está desprovisto de inconvenientes.

Nelson y Schaldemose (citados por Añache, 1983, p.136) modificaron la ecuación de Nernst y Brunner para tomar en cuenta la presencia de la zona de difusión y la dinámica de la absorción de sales. Rescribiendo la ecuación 2.4:

$$\frac{dW}{dt} = \left(\frac{DA}{h} \right) (C_h - C)$$

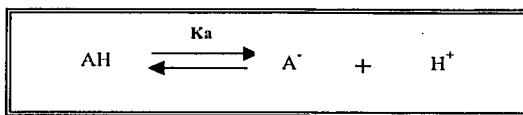
Ecuación 2.5.

donde:

C_h = Solubilidad del fármaco en la capa de disolvente, h.

Así, $C_h = C_s$ cuando el fármaco se disuelve en un disolvente acuoso, en el cual se encuentre totalmente no ionizado.

Para ácidos:



Esquema 2.1. Equilibrio de un ácido en medio acuoso.

$$K_a = \frac{[A^-] \cdot [H^+]}{[AH]}$$

Ecuación 2.6.

$$C_h = [AH] + [A^-]$$

Ecuación 2.7.

$$C_h = [AH] \cdot \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right)$$

Ecuación 2.8.

$$C_s = [AH]$$

Ecuación 2.9.

$$C_h = C_s \cdot \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right)$$

Ecuación 2.10.

donde:

- [AH] = Concentración de ácido no disociado
- [A⁻] = Concentración de la base conjugada del ácido
- [H⁺] = Concentración de iones H⁺
- K_a = Constante de disociación del ácido
- C_h = Solubilidad del fármaco en la capa de disolvente, h.
- C_s = Solubilidad del ácido

$$\frac{dW}{dt} = \frac{DA}{h} \left(C_s \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) - C \right)$$

Ecuación 2.11.

donde:

- dW/dt = Velocidad de disolución del fármaco
- W = Masa del fármaco disuelto en cualquier instante
- D = Coeficiente de difusión del fármaco disuelto en el disolvente
- A = Superficie efectiva de fármaco no disuelto en contacto con el disolvente
- h = Espesor de la capa de disolvente
- C_s = Solubilidad del ácido
- K_a = Constante de disociación del ácido
- H⁺ = Concentración de iones H⁺ en la zona de difusión de espesor h
- C = Concentración de fármaco disuelto a tiempo t en el volumen total de disolvente.

En la ecuación 2.11. se observa que al aumentar el pH, la velocidad de disolución de un ácido también se incrementa.

Análogamente para las bases se obtiene la siguiente ecuación:

$$\frac{dW}{dt} = \frac{DA}{h} \left(C_s \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a} \right) - C \right)$$

Ecuación 2.12.

donde:

- dW/dt = Velocidad de disolución del fármaco
- W = Masa del fármaco disuelto en cualquier instante
- D = Coeficiente de difusión del fármaco disuelto en el disolvente
- A = Superficie efectiva de fármaco no disuelto en contacto con el disolvente
- h = Espesor de la capa de disolvente
- C_s = Solubilidad del ácido
- K_a = Constante de disociación de la base
- H⁺ = Concentración de iones H⁺ en la zona de difusión de espesor h
- C = Concentración de fármaco disuelto a tiempo t en el volumen total de disolvente.

En la ecuación 2.12 se observa que al aumentar el pH, la velocidad de disolución de una base disminuye.

Nelson (citado por Añache, 1983, p. 137) ensayó la disolución *In Vitro* y la absorción *In Vivo* de la tolbutamida y su sal sódica, así como de la tetraciclina y su clorhidrato. Realizó la disolución *In Vitro* en un líquido de acidez parecido a la del jugo gástrico y en una solución reguladora de pH 7.2, la cual simulaba el medio intestinal. Sus observaciones fueron las siguientes:

- Disolución más rápida de la sal sódica de tolbutamida y del clorhidrato de tetraciclina, en los dos medios, a pesar de las bajas solubilidades de la tolbutamida en medio ácido y de la tetraciclina en medio intestinal de pH 7.2;
- Repercusión de estos hechos sobre la velocidad de absorción *In Vivo* de ambos productos.

No todas las sales de un mismo fármaco se absorben de igual manera: la quinina se absorbe mejor a partir del clorhidrato que a partir del sulfato; la velocidad de disolución de las sales de penicilina disminuye en el siguiente orden: sal de potasio, sal de calcio, ácido libre, sal de benzotina, disminuyendo las concentraciones plasmáticas paralelamente. También, hay casos en los que la salificación no produce ninguna variación. Así, por ejemplo, la

administración rectal de atropina base prácticamente provoca el mismo efecto midriático que el obtenido con la sal. Este último hecho demuestra que la cinética de absorción no siempre es paralela a la cinética de disolución. La velocidad de disolución es un factor que influye pero las características de absorbilidad propias de un fármaco son las que en realidad determinan su absorción.

Finalmente, existen casos en los que la administración de una sal disminuye la disolución y, consecuentemente la absorción del fármaco con respecto a la del ácido correspondiente (ejemplos: acetilsalicilato de aluminio, warfarina sódica, pamoato de benzofetamina). Este fenómeno puede ser debido a la precipitación de una película insoluble en la superficie de los comprimidos que los contienen, lo que frena la disgregación y la disolución del fármaco; o también, al hecho de que la sal sea poco soluble.

2.2.1.1.1.1.2. Formación de ésteres

La preparación de ésteres a partir de ciertos fármacos permite modificar su solubilidad y su velocidad de disolución. En forma general, lo que se consigue es un retardo de la disolución para:

- Evitar una degradación del fármaco a nivel gástrico. Por ejemplo, el éster de ácidos grasos de la eritromicina o de la leucomicina. El éster se comporta como un "profármaco" inactivo por sí mismo en medio gástrico, debido a su insolubilidad y es activado en medio intestinal por hidrólisis debida a ciertas esterasas, que liberan al fármaco.
- Retardar o prolongar la acción de algunos fármacos. Se han realizado numerosos trabajos sobre la esterificación de hormonas esteroides para modificar el inicio y la duración de su acción. Ejemplos: sal monosódica del hemisuccinato de prednisolona.
- Enmascarar un sabor desagradable. Por ejemplo, el cloramfenicol es muy amargo en su forma libre mientras que sus ésteres son insípidos y fáciles de administrar, pero por sí mismos no poseen ninguna actividad antibiótica, por lo que deben ser hidrolizados en el intestino delgado para liberar el cloramfenicol libre y activo.

2.2.1.1.1.2. Influencia de las modificaciones del estado físico

2.2.1.1.1.2.1. Estado cristalino o amorfo

Las partículas sólidas se presentan en forma cristalina o amorfa. Los cristales tienen una forma definida según los sistemas cristalográficos establecidos, que se puede conservar incluso después de una trituration fina, puesto que la organización de las moléculas en la red permanece intacta. Por el contrario, los sólidos amorfos no poseen una estructura definida, más bien presentan irregularidades en las tres dimensiones.

En la investigación biofarmacéutica es importante conocer con precisión la estructura, cristalina o amorfa, de las materias primas utilizadas, ya que entre estos dos tipos de sólidos existen grandes diferencias en sus propiedades físicas que pueden repercutir en la actividad farmacológica, y en la estabilidad química. Dado que frecuentemente presentan distinta velocidad de disolución, que depende de la relación entre volumen y superficie, debe tenerse esto en cuenta por la repercusión que tiene en la absorción.

Generalmente las sustancias amorfas son más solubles que los cristales. Se necesita más energía para "arrancar" una molécula de una red organizada en forma cristalina que para arrancarla del conjunto desorganizado de una estructura amorfa. Así, por ejemplo, la novobiocina sólo es activa en forma amorfa, puesto que es diez veces más soluble que los cristales y por ello se absorbe mejor. Ocasionalmente, también habrá que tener cuidado de que el estado amorfo se conserve en la forma farmacéutica lo que, en el caso de las suspensiones se consigue por adición de una sustancia mucilaginoso. Retomando el ejemplo anterior, en suspensión acuosa, la novobiocina amorfa se transforma lentamente en su forma cristalina; para evitarlo, es necesario utilizar una sal de calcio amorfa o bien introducir macromoléculas (metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato sódico) en la fabricación de la suspensión. La transformación de una forma se realiza siempre del estado amorfo al estado cristalino, de manera irreversible.

Lo mismo ocurre para los ésteres del cloramfenicol (estearato y palmitato) que únicamente son activos en forma amorfa. De hecho, su solubilidad en el tracto gastrointestinal es suficiente para permitir, por hidrólisis enzimática, la liberación del cloramfenicol, que puede ser absorbido. Los ésteres cristalizados no son suficientemente solubles para ser hidrolizados.

Sin embargo, la mayor solubilidad de las formas amorfas se acompaña, a menudo, de una mayor inestabilidad. Es el caso de la penicilina administrada por vía oral.

Si el fármaco se presenta en forma cristalina, la configuración y el tamaño de sus cristales tienen importancia en la velocidad de disolución porque ésta se encuentra en función de la superficie y del tamaño de la cara de los cristales. Es más elevada cuanto más pequeñas son las aristas. Por ello se encuentran diferencias importantes en las velocidades de disolución de los cristales asimétricos o heterosimétricos; cuanto más regulares sean los cristales, más reproducibles serán las velocidades de disolución y el efecto terapéutico, en particular para los cristales pertenecientes al sistema cúbico que con los más parecidos a una esfera.

Frecuentemente se observan imperfecciones y defectos en los sólidos cristalinos. La presencia de estos defectos puede producir una heterogeneidad energética de la superficie del sólido, cuyo estado no puede ser considerado uniforme sino distribuido heterogéneamente. Estas imperfecciones modifican las fuerzas de enlace y las moléculas pueden estar más o menos retenidas. La disolución del fármaco, después de su liberación, estará condicionada al igual que su velocidad de absorción, por la naturaleza, la densidad y la distribución de estos defectos en la red cristalina.

Tales imperfecciones explican ciertas anomalías en la disolución. Los defectos pueden ser de varios tipos: rayas en la superficie o en el interior, orificios o vacíos en la red, átomos extraños en posición externa a la estructura geométrica regular. Estas alteraciones geométricas en la estructura cristalina se observan en cristales casi perfectos y pueden ser clasificados en dos tipos: las dislocaciones de los vértices, cuya influencia sobre la velocidad de disolución es muy pequeña, y las dislocaciones en forma de espiral, mucho

más importantes, las cuales han originado la teoría de la dislocación para explicar dos fenómenos inversos: el crecimiento y la disolución progresiva de los cristales.

La disolución se produce preferentemente a lo largo de estas dislocaciones en forma de espiral. Esta teoría permite explicar la disminución de la disolución de un fármaco sobre el cual está fijado una impureza, ya que ésta se adsorbe sobre los bordes de la dislocación, impidiendo así la disolución.

También deben considerarse otras imperfecciones cristalinas como las tensiones creadas en la red y que se originan después de un tratamiento térmico o mecánico. Los cristales deformados tienen un punto de fusión más bajo y una solubilidad más elevada que la sustancia intacta. La trituración y la compresión permiten explicar el aumento de la velocidad de disolución observado con el fenobarbital y la fenacetina con respecto a los fármacos no comprimidos.

2.2.1.1.1.2.2. Polimorfismo

Se dice que una sustancia presenta un fenómeno de polimorfismo cuando puede cristalizar en varios sistemas cristalinos distintos, en función de la temperatura, la presión y las condiciones de conservación. Las formas polimórficas, con disposiciones moleculares distintas, se pueden diferenciar por el espectro infrarrojo, diagrama de rayos X³¹, zona de fusión, densidad, estabilidad, propiedades ópticas y eléctricas, solubilidad y velocidad de disolución. Pero cuando las estructuras cristalinas se desmoronan por fusión o disgregación, los distintos polimorfos conducen a estados líquidos o gaseosos idénticos. Los análisis por calorimetría diferencial de barrido se pueden considerar como los mejores procedimientos para el reconocimiento de sustancias polimórficas.

³¹ Rayos X: Radiaciones electromagnéticas que poseen longitudes de onda comprendidas entre 10-6 Å y 100 Å. Se originan cuando los rayos catódicos chocan con medios materiales (anticátodo): choques de los electrones atómicos y electrones libres, el impacto provoca pérdidas de energía cinética que se manifiesta como emisión fotónica.

En el polimorfismo se distingue entre pares enantiotrópicos y pares monotrópicos. En los pares enantiotrópicos existe una transformabilidad opuesta de ambas formas polimórficas (enantiotropía). Por el contrario, en los pares monotrópicos la transformación sólo es posible en un sentido, concretamente desde la forma polimórfica inestable a la estable (monotropía). La monotropía es más frecuente.

Bajo condiciones dadas de presión y temperatura sólo es estable una de las formas polimórficas posibles, concretamente aquella que requiera menos energía libre. Como medida para la energía libre puede recurrirse a la presión de vapor³² de los cristales. Según esto, la forma estable es la que, bajo condiciones dadas, muestre menor presión de vapor. Solamente en el punto de transformación pueden coexistir ambas formas polimórficas, pues poseen la misma presión de vapor. A las formas inestables se les denomina "metaestables". Ostwald (citado por Añache, 1983, p. 142) enunció la ley de las reacciones sucesivas: la forma que cristaliza en primer lugar, a partir de un líquido, no es la más estable, pero sí la que puede ser obtenida con la mínima pérdida de energía libre. Es decir, una forma polimórfica metaestable, evoluciona posteriormente, con mayor o menor rapidez, hacia la forma estable.

Por razones termodinámicas, las formas metaestables son más solubles (en particular en el agua) y poseen velocidades de disolución y de reacción química mucho mayores que las formas polimórficas estables. Estas propiedades influyen favorablemente sobre la velocidad y la magnitud de la absorción de los fármacos que presentan el fenómeno de polimorfismo.

Desde el punto de vista tecnológico, los cambios de las formas metaestables a estables pueden introducir problemas en los procesos de fabricación, desde la formación de un "pastel" por crecimiento cristalino hasta la inactivación completa del fármaco. Entonces, es conveniente seleccionar una determinada forma metaestable y utilizar excipientes para frenar su evolución termodinámica.

³² Las moléculas de vapor no pueden escapar cuando la vaporización de un líquido ocurre en un recipiente cerrado. Al salir más moléculas del líquido, un número mayor de moléculas gaseosas choca contra las paredes del recipiente y con la superficie del líquido, de manera que se produce más condensación. La presión parcial de las moléculas de vapor por encima de la superficie de un líquido es la presión de vapor del mismo.

Resulta importante señalar que los cristales pequeños de una forma metaestable son más estables que los cristales grandes de la misma. Como los procedimientos físicos (trituración) provocan la conversión de la forma metaestable en la forma estable, interesa disponer desde el principio de la fabricación de cristales pequeños.

Desde el punto de vista biofarmacéutico, el palmitato de cloramfenicol es el ejemplo más significativo de la influencia del polimorfismo sobre la absorción. Varios autores han descrito la existencia de tres polimorfos A, B y C, y de una forma amorfa. Durante mucho tiempo la materia disponible en el mercado se presentó en dos formas polimórficas: A y B. Sin embargo, sólo la forma B y la forma amorfa son hidrolizables por las esterasas intestinales. Anderson (citado por Añache, 1983, p. 142) identificó la presencia del polimorfo A inactivo en muestras de suspensiones de las que había reclamaciones por ausencias de actividad terapéutica. Después del estudio de la absorción de mezclas de palmitato de cloramfenicol que contenían proporciones crecientes de las formas A y B, Aguiar (citado por Añache, 1983, p. 143) y cols., obtuvieron que después de dos horas, el polimorfo metaestable B conduce a concentraciones plasmáticas diez veces superiores a los de la forma A.

2.2.1.1.1.2.3. Solvatos e hidratos

Durante la cristalización, el agua y las moléculas del disolvente se pueden combinar con las sustancias mediante enlaces con diferente grado de estabilidad, dando los solvatos y, si el medio es acuoso, los hidratos. Las propiedades físicas de estos compuestos pueden ser muy distintas de las del compuesto anhidro, en especial en lo referente a la disolución. En general, la disolución acuosa es más rápida a partir de una forma anhidra que a partir de una forma hidratada del mismo fármaco. Esto se ha observado para el cloral, cafeína, penicilina, glutemida. *In Vivo*, este fenómeno se ha observado con la ampicilina, cuya forma anhidra es más soluble que la trihidratada, lo que se traduce en la obtención de concentraciones plasmáticas mayores y en menor tiempo.

Los hidratos y los solvatos se pueden formar durante la síntesis de la molécula, la fabricación o el almacenamiento de una forma farmacéutica. Esto es lo que se ha observado con comprimidos de p-aminosalicilato cálcico o de pentobarbital cálcico, la prednisolona micronizada y el acetato de hidrocortisona, cuya velocidad de disolución se modifica notablemente.

2.2.1.1.2. Tamaño de partícula

Las ecuaciones de Noyes y Whitney o de Nernst y Bruner demuestran que la velocidad de disolución es directamente proporcional a la superficie específica del fármaco en contacto con el disolvente. La disminución del tamaño de las partículas del fármaco permite aumentar la superficie de contacto entre éste y el disolvente y, por tanto, aumentar la velocidad de absorción, si ésta se encuentra limitada por la disolución.

La reducción del tamaño de las partículas influye, no sólo sobre la velocidad de disolución, sino también sobre la solubilidad del fármaco, aunque en menor grado, según la ecuación de Kelvin³³ modificada:

$$S = S_0 \left[\exp \left(\frac{(2\gamma)M}{rRT} \right) \right]$$

Ecuación 2.13.

donde:

- S = Solubilidad de las partículas de fármaco micronizadas
- S₀ = Solubilidad de las partículas de fármaco no micronizado
- γ = Tensión interfacial entre las partículas de fármaco y el medio de disolución
- M = Masa molar del fármaco
- r = Radio de las partículas de fármaco micronizadas
- R = Constante de los gases
- T = Temperatura absoluta

³³ La ecuación de Kelvin se aplica a interfaces líquido-aire; sin embargo, Martin A.N. (citado por Aïache, 1983, p. 131) y colaboradores la aplican a la interface sólido-líquido; es decir a la interface entre las partículas sólidas de fármaco y el disolvente líquido.

La incidencia de este aumento de la solubilidad deber ser pequeña con respecto al aumento de la superficie obtenido por reducción del tamaño de las partículas para la disolución. Higuchi ha demostrado que la solubilidad sólo aumenta 1%, aunque el tamaño de partícula obtenido sea próximo a 1 μm .

En los casos en los que la velocidad de disolución intrínseca del fármaco es muy pequeña, y por ende el fármaco es parcialmente absorbido después de su administración en forma sólida, la absorción será mucho más rápida si se aumenta su superficie efectiva. La consecuencia práctica se traduce en una disminución de las dosis administrada, lo que desde el punto de vista económico es muy favorable. Por otra parte, se consigue una administración segura, ya que toda la cantidad de fármaco presente en la forma farmacéutica se disuelve y se evita el peligro potencial de partículas normalmente no disueltas en el organismo.

Como ejemplo de la dependencia entre la absorción y el tamaño de partícula se tiene el caso de la griseofulvina. Este fungistático es casi insoluble. Se comprobó que 125 mg de griseofulvina micronizada tenía el mismo efecto antimicótico que 250 mg de un polvo grosero, y que existía una relación lineal entre el logaritmo de la superficie efectiva y la absorción de la griseofulvina. Estos hechos condujeron a que en la elaboración de griseofulvina como medicamento, se disminuyera la dosis, disminuyéndose los costos de producción. Otros ejemplos son: sulfamidas, fenotiazina, derivados del ácido barbitúrico.

Hay que tener en cuenta que las altas concentraciones alcanzados en sangre con los fármacos micronizados, descienden rápidamente. Las partículas de fármacos pulverizados a nivel grosero o semifino necesitan más tiempo para ser absorbidos y alcanzan concentraciones en sangre menores, pero son eliminados más lentamente.

No siempre se debe disminuir el diámetro de las partículas de un fármaco. A continuación se enlistan algunas circunstancias en las cuales no resulta conveniente:

- Se puede tropezar con dificultades de humectación o con una reaglomeración de las partículas bajo el efecto de la energía acumulada por ellas en el transcurso de una trituración mecánica excesiva. Ambos fenómenos disminuyen la velocidad de disolución. A menudo se observa que existe un tamaño de partícula óptimo que favorece la disolución, lo suficientemente pequeño para que la superficie efectiva sea importante, pero por encima de cierto límite, a fin de evitar las dificultades de humectación debidas a la carga de las partículas adquirida durante la trituración.
- Existen circunstancias en las que es importante la utilización de partículas lo bastante voluminosas para disminuir la absorción. Esto es lo que se realiza cuando se preparan formas farmacéuticas de biodisponibilidad modificada, en las que la granulometría del fármaco condiciona la duración de la acción terapéutica. Este es el caso, por ejemplo, de suspensiones cristalinas de hormonas (benzoato de estradiol, dipropionato de dinosterol), en los que el tamaño de las partículas es de 80-120 μm y cuya acción farmacológica se prolonga varias semanas.
- Si la velocidad de disolución del fármaco no es el único factor que influye sobre su velocidad de absorción, la dimensión del tamaño de las partículas no tiene ningún efecto. Por ejemplo, muchas bases débiles (tetraciclinas) se disuelven rápidamente en el estómago, pero su absorción se realiza principalmente a nivel del conducto intestinal. Entonces, la absorción del fármaco está regulada por el vaciado gástrico antes que por su disolución.
- El aumento de la superficie efectiva de un fármaco aumenta su reactividad. Si se trata de sustancias lábiles como la penicilina y la eritromicina, la reducción del tamaño de las partículas, a pesar de acelerar la velocidad de disolución, puede favorecer la degradación y, por consiguiente, la disminución de la cantidad de fármaco absorbido. Ambos antibióticos son inestables en medio gástrico y en forma de polvo demasiado fino corren el riesgo de ser totalmente destruidos a este nivel, mientras que los cristales grandes pueden alcanzar el intestino degradándose sólo una pequeña proporción.
- Los polvos finos son más sensibles a los agentes exteriores. Pueden perder una parte, e incluso la totalidad, de sus propiedades después de su compresión. También los caracteres organolépticos pueden sufrir alteraciones, ya que la división puede aportar un cambio de color y un incremento del sabor amargo.

- La toxicidad del fármaco también depende del tamaño de sus partículas. Los fármacos micronizados presentan una dosis letal más baja que los pulverizados con un grado de dispersión más grueso.

2.2.1.2. Coeficiente de partición

El grado de lipofilia es uno de los factores esenciales que permiten la absorción pasiva. Generalmente se representa por el coeficiente de partición:

$$K = (\text{Concentración en la fase lipídica}) / (\text{Concentración en la fase acuosa})$$

Ecuación 2.14.

Este coeficiente se obtiene cuando se deja establecer el equilibrio de las concentraciones de fármaco entre dos fases no miscibles, una de naturaleza lipídica y otra acuosa. Es una constante característica del fármaco en ciertas condiciones (fases perfectamente no miscibles). Este valor se utiliza para predecir la absorbilidad potencial de los fármacos.

2.2.1.3. Grado de ionización y valor del pKa

Los fármacos tienen carácter ácido o básico, y en solución se encuentran tanto en su forma ionizada como en su forma no ionizada, aunque en diferentes proporciones. La magnitud de la permeabilidad, por el mecanismo de difusión, de un fármaco a través de una membrana lipóide, depende de la proporción de fármaco que se encuentre en forma no ionizada; es decir, depende del grado de ionización. Si el tamaño de la molécula no es óptimo para pasar por los poros de la membrana, la fuerte polaridad de la forma ionizada se opone a la difusión a través de la membrana, de forma que sólo la fracción no ionizada liposoluble puede franquear la membrana por difusión pasiva. Las fracciones no ionizadas de fármacos diferentes no se absorben con la misma velocidad, puesto que esto depende de la liposolubilidad de la fracción no ionizada de cada fármaco.

Asimismo, es necesario señalar que la solubilidad en el medio acuoso también está en función de la ionización de las sustancias y por consiguiente del pH del medio. Al aumentar la forma ionizada aumenta la solubilidad en el medio acuoso, y, por regla general, al aumentar la forma no ionizada aumenta la liposolubilidad y con ello la permeación. Por esto, la disolución y la permeabilidad son dos parámetros que pueden oponerse si la fracción no ionizada absorbible es muy poco hidrosoluble. Este fenómeno repercute *in vivo* especialmente sobre las bases débiles, puesto que su precipitación tiene lugar en el medio intestinal donde se localiza la mejor zona de absorción.

Para los medicamentos en los que los fármacos son sales de ácidos o bases fuertes, la ionización elevada es un obstáculo a su permeación por difusión a través de las membranas. Por el contrario, los electrolitos débiles y sales de ácidos o bases débiles, poco ionizados, la difusión a través de la membrana dependerá de la liposolubilidad de la forma no ionizada (única forma que interviene en el gradiente de concentración).

La importancia del grado de ionización, que interviene en la difusión a través de la membrana de tales moléculas, se pone de relieve en la Teoría de la Difusión no Iónica, la cual indica que el grado de ionización depende de dos factores, relacionados por la ecuación de Henderson - Hasselbach:

- la constante de disociación de la sustancia o pKa (pH en el cual la concentración de la forma ionizada es igual a la concentración de la forma no ionizada),
- el pH del medio donde se encuentra la molécula y que puede ser diferente a un lado y a otro de la membrana.

La ecuación de Henderson-Hasselbach establece:

a) para los ácidos:

$$pH = pKa + \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

Ecuación 2.15.

$$[HA] = \frac{1}{1 + 10^{(pH-pka)}}$$

Ecuación 2.16.

b) para las bases:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{B}^+]}$$

Ecuación 2.17.

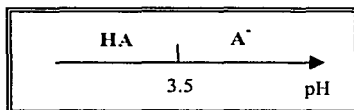
$$[\text{B}] = \frac{1}{1 + 10^{(\text{pKa} - \text{pH})}}$$

Ecuación 2.18.

En el caso de la administración por vía oral, a nivel gástrico los ácidos con pKa's superiores a 2.5 existen principalmente en forma no ionizada y son rápidamente absorbidos; las bases con pKa's entre 11.5 y 2.5, se encuentran en forma ionizada y se absorben poco a nivel gástrico; sin embargo, las bases cuyo pKa es inferior a 2.5, están prácticamente en forma no ionizada y se absorben notablemente a nivel del estómago. Este es el caso de la cafeína (pKa = 0.8) y de la antipirina (pKa = 1.4). La menor acidez existente a nivel del intestino delgado favorece, por el contrario, la absorción de bases débiles en lugar de la de los ácidos débiles, puesto que éstos se encuentran en su mayor parte en forma ionizada y las primeras en su forma no ionizada. De todas maneras, la absorción de ácidos débiles, cuyo pKa es superior al valor de 3, es todavía bastante rápida a nivel de duodeno, debido a que el pH es todavía ácido y a la gran superficie del epitelio de la mucosa intestinal.

A continuación se ejemplifica la aplicación de la ecuación de Henderson - Hasselbach, considerando en el estómago un pH de 1.5, en el duodeno un pH de 5 y en el ileon un pH de 8:

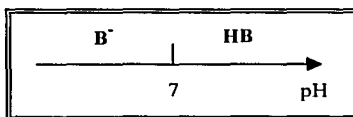
a) Acido: ácido acetil salicílico (pKa = 3.5)



Esquema 2.2. Comportamiento del ácido acetil salicílico en función del pH.

Estómago pH=1.5	Duodeno pH=5	Ileon pH=8
El fármaco se encuentra prácticamente en su totalidad bajo la forma no ionizada, y es fácilmente absorbible:	El ácido se encuentra ionizado; sin embargo, puede absorberse la forma no ionizada debido a la gran superficie de absorción y a que el pH es todavía ácido:	Existe principalmente la forma ionizada y no es posible su absorción:
Concentración forma no ionizada = $1 / [(1+10^{(1.5-3.5)})] = 0.99$	Concentración forma no ionizada = $1 / [(1+10^{(5.0-3.5)})] = 0.03$	Concentración forma no ionizada = $1 / [(1+10^{(8-3.5)})] = 0.000032$

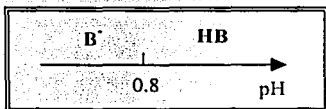
b) Base: suponiendo un pKa = 7



Esquema 2.3. Comportamiento de una base con pKa = 7 en función del pH.

Estómago pH=1.5	Duodeno pH=5	Ileon pH=8
El fármaco se encuentra prácticamente en su totalidad bajo la forma ionizada y no es absorbible:	La base se encuentra ionizada; sin embargo, puede absorberse la forma no ionizada debido a la gran superficie de absorción:	Existe principalmente la forma no ionizada, y es fácilmente absorbible:
Concentración forma no ionizada = $1 / [1+10^{(7.0-1.5)}] = 0.0000032$	Concentración forma no ionizada = $1 / [1+10^{(7.0-5.0)}] = 0.0099$	Concentración forma no ionizada = $1 / [1+10^{(7.0-8.0)}] = 0.91$

c) Base: cafeína (pKa = 0.8)



Esquema 2.4. Comportamiento de la cafeína en función del pH.

Estómago pH=1.5	Duodeno pH=5	Ileon pH=8
El fármaco se encuentra bajo la forma no ionizada y la absorción es notable:	Existe principalmente la forma no ionizada y es fácilmente absorbible:	Existe principalmente la forma no ionizada y es fácilmente absorbible:
Concentración forma no ionizada = $1 / [1 + 10^{(0.8-1.5)}] = 0.83$	Concentración forma no ionizada = $1 / [1 + 10^{(0.8-5.0)}] = 0.99$	Concentración forma no ionizada = $1 / [1 + 10^{(0.8-8.0)}] = 0.99$

De lo anterior se observa que para una molécula dada, el paso a través de la membrana es diferente según el nivel del aparato digestivo, puesto que el pH del tracto gastrointestinal varía de 1 a 3.5 en el estómago, de 5-6 en el duodeno y es próximo a 8 a nivel del íleon. El lugar de absorción idóneo es aquel en el que predomina la forma no ionizada. Si se trata de un ácido débil será a nivel del estómago; si se trata de una base débil, la difusión será reducida en el estómago e importante a nivel del intestino, donde la forma no ionizada liposoluble es la que predomina.

2.2.1.4. Carga eléctrica de la molécula y de los poros de la membrana

Algunos fármacos pueden ser absorbidos a través de los poros de la membrana. Como existe una diferencia de potencial entre ambos lados de la membrana, algunas moléculas ionizadas pueden ser repelidas o atraídas. En esta última situación, las moléculas pueden atravesar la membrana a favor de un gradiente eléctrico.

Las moléculas ionizadas se distribuyen entre el exterior y el interior de las células según la ecuación de Nernst:

$$\pm \log \left(\frac{C_0}{C_1} \right) = \frac{ZE}{C_1}$$

Ecuación 2.19.

donde:

C_0	=	Concentración molar extracelular
C_1	=	Concentración molar intracelular
Z	=	Número de cargas por molécula
E	=	Potencial de la membrana en milivoltios
$\log (C_0 / C_1)$	+	Es positivo si la molécula está cargada negativamente
$\log (C_0 / C_1)$	-	Es negativo si la molécula está cargada positivamente

2.2.1.5. Tamaño y forma de las moléculas

Los poros, que tienen un diámetro aproximado de 4 a 10 Å, pueden ser atravesados por cualquier sustancia disuelta cuyo tamaño molecular en solución sea inferior a estas dimensiones. Otro de los factores involucrados en la filtración es la forma de las partículas:

- Si tiene una forma esférica, el diámetro debe ser inferior a 10 Å;
- Si tiene una forma alargada, es suficiente que el diámetro de su sección más grande sea inferior a 10 Å, en este caso, sin embargo, la molécula tiene menos probabilidades de atravesar la membrana a través de un poro.

2.2.2. Factores fisiológicos y lugar de liberación (Añache, 1983, pp. 151-152, 198-200, 202-224, 270-271)

2.2.2.1. Anatomía, histología y fisiología básica del tracto gastrointestinal

El estómago, con 25 cm de longitud por 10 cm de ancho cuando está vacío, tiene un volumen de 1 a 1.5 litros en el adulto normal. Inicia en el cardias y termina en el píloro, cuya abertura dirige el paso del contenido gástrico al duodeno. La pared, de 3 mm de espesor, está formada por diversas capas. La capa muscular comprende una capa externa de fibras musculares longitudinales y una capa interna circular. La otra capa la conforma la mucosa, que es glandular y la más importante desde el punto de vista biofarmacéutico. Su función básica es de secreción.

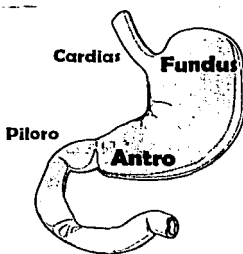


Fig. 2.10. Estómago.

El intestino delgado se compone de tres partes: duodeno, que es fijo, yeyuno e ileon, que son móviles. Desde el punto de vista histológico, el intestino delgado está formado por cinco túnicas concéntricas musculares y mucosas; la túnica mucosa con glándulas es la más intensa y de vital importancia en la absorción de fármacos. La capa mucosa, excepto en las porción más alta del duodeno, está formada por pliegues: las válvulas conniventes. Dichas válvulas doblan la superficie de absorción. La mucosa además está erizada de vellosidades, de 0.75 a 1 mm de altura, en constante agitación. Estas vellosidades multiplican la superficie de absorción llegando a alcanzar de 40 a 50 m². El duodeno y las primeras partes

del yeyuno tienen una función secretora dominante, mientras que la segunda parte del yeyuno y el íleon poseen una función de absorción principalmente.

En el intestino grueso se distinguen el colon ascendente, transverso, descendente e iliaco (este último también se le denomina pélvico o sigmoideo), y el recto. Presenta cuatro capas, de las cuales destaca una muscular constituida por varios estratos de fibras longitudinales o circulares, y otra mucosa, rica en elementos linfoides, espesa, plegada pero desprovista de válvulas conniventes y de vellosidades. Es un órgano de deshidratación, de depósito y de expulsión de las materias fecales.



Fig. 2.11. Intestino grueso.

2.2.2.2. Naturaleza de la membrana biológica

La naturaleza de la membrana biológica de las células absorbentes de la mucosa digestiva condiciona la absorción en el estómago. Al ser lipídica permite principalmente la difusión pasiva de los fármacos que presentan una cierta lipofilia y de las formas no ionizadas a este nivel. Sin embargo, en el intestino delgado se pueden dar todos los tipos de transporte. Cabe señalar que en el transporte pasivo, el más utilizado por los fármacos, la velocidad de absorción es inversamente proporcional al espesor de la membrana biológica, de acuerdo con la ley de Fick.

2.2.2.3. pH del lugar de liberación

El pH del jugo gástrico es próximo a 1, pero debido a eventuales diluciones se admite que el pH se sitúa entre 1 y 3. Hancy y Manges (citados por Aïache, 1983, p. 201) encontraron en 45 sujetos normales en ayunas, valores de pH gástricos de 0.5 a 5. Esto demuestra las grandes diferencias individuales y permite explicar las diferencias de absorción, de ciertos fármacos ionizables, entre individuos. Estas diferencias de pH en estado normal pueden ser la causa de algunos fracasos con ciertas formulaciones con cubiertas gastroresistentes³⁴.

La acidez del jugo gástrico condiciona la disolución y la ionización de algunos fármacos, siendo un factor limitante de su posible absorción. Esta acidez puede provocar la precipitación de algunos fármacos ácidos débiles, y, por otra parte, favorecer la hidrólisis de otros, siendo ambos fenómenos negativos para la biodisponibilidad.

Los jugos vertidos en el intestino delgado son generalmente alcalinos, alrededor de pH 8. Esta alcalinidad neutraliza la acidez del quimo³⁵ gástrico, aunque el contenido intestinal es todavía ligeramente ácido en el duodeno. El pH va aumentando progresivamente hasta la neutralidad a medida que el quimo recorre el yeyuno y hasta una ligera alcalinidad (pH de 7.5 a 8) en las últimas fracciones del íleon.

³⁴ Recubrimiento gastroresistente: Es la capa utilizada para cubrir una tableta u otra forma farmacéutica, que en su composición incluye una sustancia resistente al medio ácido del estómago, la cual permite que la forma farmacéutica sólida pase intacta por el estómago hasta llegar al intestino, donde debe ocurrir la disolución. Se usa para proteger a un fármaco de la degradación ácida.

³⁵ Quimo: Es la masa líquida, espesa, homogénea en que se convierten los alimentos en la última fase de la digestión gástrica y primera de la intestinal.

En el ciego se desarrolla una flora microbiana que es capaz de atacar ciertas cubiertas de celulosa para extraer el almidón. Estos procesos de fermentación³⁶ liberan hidratos de carbono, cuyo catabolismo conduce a la liberación de ácido fórmico, acético, láctico, propiónico y butírico. Esto conlleva a una disminución del pH en las primeras porciones del colon, seguida de una realcalinización, como consecuencia del desarrollo de una flora de putrefacción que conduce a la producción de amoníaco y de bases aminadas. Esta flora microbiana puede secretar sustancias que interfieran en la actividad de los fármacos, tales como las penicilinasas que degradan la penicilina.

Es prácticamente imposible hacer variar el pH global del intestino delgado; por el contrario, en ciertas circunstancias es posible variar el pH del estómago; como para: (1) activar la biodisponibilidad de un fármaco insoluble al pH gástrico (ácido acetil salicílico) haciéndolo soluble; (2) frenar su degradación por la acidez del jugo gástrico y mejorar la biodisponibilidad; (3) disminuir la causticidad de la forma ácida del fármaco (salicilatos).

La variación de pH a lo largo del aparato digestivo se aprovecha para la elaboración de formas gastroresistentes o de liberación modificada. Los recubrimientos con acetofalato de celulosa o de almidón y los formados a base de polielectrolitos del tipo de los Eudragit, se disuelven en función del pH. Es necesario hacer notar que es difícil formular un recubrimiento gastroresistente válido para una forma farmacéutica que contenga un fármaco cuyo sitio de absorción sea en la parte alta del intestino delgado, debido a su acidez.

2.2.2.4. Duración del tránsito

La duración del tránsito es uno de los factores más importantes que condicionan la absorción. Un fármaco que no se absorba en medio gástrico no interesa que permanezca mucho tiempo en el estómago y es conveniente que el tiempo de vaciado gástrico sea breve.

³⁶ Fermentación: Se refiere al proceso de descomposición de los compuestos orgánicos, generalmente carbohidratos, provocada por enzimas o en microorganismos, teniendo como resultado la producción de otros compuestos tales como alcohol, ácido láctico, a menudo con desprendimiento de calor y gases. Se utiliza en la respiración anaerobia.

Por el contrario, un tránsito intestinal lento será beneficioso sobre todo si el fármaco únicamente se absorbe en una zona determinada del intestino delgado (especialmente para la absorción activa). El ejemplo clásico es el de la riboflavina, que se absorbe en la parte alta del intestino delgado; si una vez disuelta, su paso por la zona de absorción es demasiado rápida, la absorción será pequeña. El mismo fenómeno se ha descrito para las tetraciclinas, las penicilinas, la griseofulvina y las sales de hierro.

a) Duración del tránsito gástrico

Los movimientos del estómago, ondas de contracción, empiezan de 5 a 10 minutos después de la llegada de los alimentos y condicionan la duración del tránsito gástrico. Durante o después de una comida, las formas farmacéuticas se incluyen en la masa de los alimentos. Entonces, la liberación, la disolución y la absorción no podrán ser rápidas a nivel del estómago, por el efecto de la dilución en el bolo alimentario. Además, la rapidez del tránsito gástrico no puede regularse durante una comida puesto que el bolo alimentario abandona el estómago intermitentemente y a tiempos variables. Por el contrario, en ayunas y junto con un vaso de agua, las fases anteriores de la puesta a disposición serán más efectivas. Además, los líquidos alcanzan el duodeno muy rápidamente, sobre todo cuando se trata de una ingesta de agua para arrastrar la forma farmacéutica, o de la toma de un fármaco en estado líquido ingerido de una sola vez. El píloro, en ayunas, se encuentra abierto o entreabierto y la primera fracción de la ingesta penetra directamente en el duodeno provocando su cerrado inmediato.

El periodo de permanencia en el estómago aumenta con: (1) mayor volumen del contenido, (2) mayor consistencia del contenido, (3) la acidez, (4) el contenido de materias grasas, ácidos grasos, productos de digestión de la carne y los azúcares, ya que estas sustancias inducen la secreción de una hormona, la enterogastrona, por contacto con la mucosa duodenal, frenando el vaciado gástrico, (4) la hipertonicidad³⁷ de las soluciones salinas o azucaradas, (5) el estrés y las emociones, puesto que provocan el cerrado del píloro y (6) la posición acostada sobre el lado izquierdo del individuo.

³⁷ Hipertonicidad: Que tiene una presión osmótica superior a la de otro fluido.

El vaciado gástrico se encuentra acelerado con: (1) la alcalinidad, (2) el CO₂ que, al intensificar las contracciones acelera el vaciado, así pues, los comprimidos efervescentes pasan rápidamente al duodeno, (3) la posición acostada sobre el lado derecho, (4) el caminar y (5) la dilución.

Una formulación de tránsito gástrico lento se puede concebir cuando se desea aumentar la absorción de un fármaco ácido débil. La mayoría de las veces se buscará un tránsito gástrico rápido, por ejemplo cuando el fármaco: (1) tiene una absorción intestinal óptima, como las bases débiles y fármacos que se absorban por transporte activo, (2) es inestable en medio gástrico (bencilpenicilina) o si forma un complejo no absorbible con la mucina gástrica, (3) es cáustico para la mucosa gástrica en su forma ácida.

En estos casos se debe proceder al recubrimiento gastrorresistente del propio fármaco o de su forma farmacéutica. El tránsito gástrico tiene una función muy importante en el inicio de la actividad de las formas gastrorresistentes. Si se trata de una forma unitaria, comprimido recubierto o cápsula con gelatina tratada para hacerla gastrorresistente, la actividad no se puede iniciar hasta que la forma farmacéutica haya alcanzado el intestino, que puede ser al primer sorbo ingerido en ayunas, o después de un periodo de retención más o menos prolongado en el estómago si hay alimentos, que puede ser de varias horas. Por el contrario, una forma farmacéutica de disgregación gástrica, constituida por gránulos o partículas con recubrimiento gastrorresistente tendrá un efecto más prolongado con la presencia de alimento, ya que los gránulos, mezclados con el contenido gástrico, atraviesan el píloro regularmente a medida que se abre, desde el momento de la disgregación de la forma farmacéutica.

Durante la ingestión de comida, los alimentos ocupan una posición cada vez más central en el estómago y las primeras fracciones ingeridas tapizan primeramente las paredes. Dado que en el estómago los movimientos son poco intensos en el interior del bolo alimentario, la forma entérica, si se encuentra englobada en el centro de éste, se puede encontrar sometida a un pH poco ácido y su recubrimiento puede ser atacado. Así, es recomendable tomar estos productos en ayunas o antes de las comidas.

De igual forma, si interesa reducir el tiempo de permanencia gástrica para una forma farmacéutica, gastrorresistente o no, puede intentarse neutralizar su acidez mediante soluciones reguladores de pH. Así, se aumenta la alcalinidad y se activa el vaciamiento gástrico disminuyendo el tiempo de permanencia en el estómago.

b) Duración del tránsito intestinal

A partir del bulbo duodenal los movimientos son muy activos. Las ondas peristálticas acompañan al bolo alimentario y lo hacen progresar rápidamente. Los movimientos son originados por varias capas musculares longitudinales y circulares y por una submucosa muy floja que permite cualquier fenómeno de deslizamiento y de plegamiento. El esfínter ileocecal, que condiciona el paso al intestino grueso está normalmente cerrado. Se abre con la llegada de una onda peristáltica, dejando pasar cada vez 2 ml del contenido del intestino delgado. Esta lentitud es la causa de un estancamiento en la porción terminal del ileon, provocando una buena absorción.

La rapidez del tránsito intestinal será más rápido si existe alimento en el intestino por la estimulación mecánica del peristaltismo, aunque la secreción biliar también lo estimula. Por la mañana en ayunas, el tránsito será muy lento, lo que puede influir sobre la liberación del fármaco a partir de una forma gastrorresistente ingerida cierto tiempo antes de la toma de alimentos. Si el tránsito es demasiado rápido, la absorción de ciertos fármacos poco solubles o absorbidos por transporte activo puede estar muy mermada. El fármaco puede sobrepasar la zona en la que la absorción es óptima y no ser absorbido más allá.

La cinética del tránsito intestinal se puede estudiar de la siguiente forma:

Intestino delgado	Tiempo de permanencia
Duodeno	5-15 minutos
Yeyuno	2-3 horas
Ileon	horas

Tabla 2.1. Cinética del tránsito intestinal.

2.2.2.5. Componentes normales del aparato digestivo

Mucina

Es una sustancia muy viscosa secretada por ciertas células de la mucosa. Por su composición (de naturaleza mucopolisacárida, contiene ácido glucurónico, galactosa) puede complejar algunos fármacos y frenar su absorción. Este es el caso de la estreptomina, los anticolinérgicos³⁸ e hipotensores³⁹ de tipo amonio cuaternario, puesto que se fijan fuertemente a ella. La administración concomitante de un amonio cuaternario, farmacológicamente inerte, puede favorecer la absorción de un fármaco del mismo tipo por inhibición competitiva a nivel de los lugares de unión con la mucina. Esta dotada de un importante poder regulador, puesto que 100 ml de mucina neutralizan 40 ml de ácido clorhídrico 0.1 N. Al estudiar la fracción no ionizada absorbible de un fármaco en medio gástrico, debe tenerse en cuenta esta capa notablemente menos ácida que el líquido que la baña.

Secreciones biliares

La bilis es un líquido amarillo viscoso, con pH igual a 6 en la vesícula biliar, y con pH de 7 a 7.5 a su llegada al duodeno, que contiene mucina, sales biliares, pigmentos biliares y ácidos grasos del colesterol y de la lecitina.

Las sales biliares son los componentes más importantes frente a la absorción de fármacos. Son derivados del ácido cólico conjugados con la taurina (ácido taurocólico) o con la glicina (ácidoglicocólico), que se secretan a nivel del duodeno y se reabsorben volviendo al hígado a través de la vena porta (ciclo enterohepático de las sales biliares).

³⁸ Anticolinérgicos: Inhibidores de las fibras nerviosas que al ser excitadas liberan en sus terminaciones acetilcolina.

³⁹ Hipotensores: Fármacos que disminuyen o normalizan la presión sanguínea.

Debido a la doble afinidad de su molécula, hidrófila y lipófila, disminuyen la tensión superficial⁴⁰ del medio que las contiene y favorecen la formación de una emulsión⁴¹ fina de las materias grasas permitiendo un contacto más íntimo entre la enzima y su sustrato hidrófobo (favorecen la acción de la lipasa y por otra parte refuerzan la acción de la tripsina y de la amilasa). Se necesitan para la absorción de materias grasas y de vitaminas liposolubles, intensifican el peristaltismo del intestino delgado y moderan la contractibilidad del intestino grueso.

Estos tensoactivos fisiológicos se encuentran en una concentración superior a la concentración micelar crítica. Un primer tipo de interacción posible entre las sales biliares y el fármaco es la micelización que permite disolver algunos fármacos insolubles en el agua y favorecer su absorción. Esta acción beneficiosa sobre la absorción se ha descrito para la fenolfaleína y algunos esteroides. Por otra parte, Gibaldi (citado por Añaché, 1983, p. 220) señala que la conjugación de los ácidos biliares liberados por la taurina o la glicina, disminuye el pKa de estos ácidos. Esta carga negativa permite que reaccionen con los fármacos cargados positivamente como la neomicina, kanamicina y estreptomycinina para dar complejos insolubles, con lo cual se disminuye la absorción. También se ha constatado una disminución de la absorción de la nistatina, polimixina y tubocurarina, debido a la presencia de las sales biliares.

Es importante señalar que el mecanismo que regula la secreción biliar es humoral y nervioso; al depender del sistema nervioso autónomo, cualquier alteración de este afectará al tránsito intestinal.

⁴⁰ Tensión superficial: Trabajo necesario por unidad de superficie de un líquido para aumentar la película superficial de éste, que tiende siempre a mantenerse mínima por efecto de la fuerza de cohesión.

⁴¹ Emulsión: Sistema heterogéneo líquido – líquido formados por glóbulos líquidos insolubles, dispersados en una fase líquida.

Iones: Ca⁺⁺, Mg⁺⁺

Algunas moléculas forman quelatos no absorbibles con iones como el calcio o magnesio; este es el caso de las tetraciclinas. Esta interferencia es importante en el diseño de una formulación, debiéndose evitar la introducción de sales cálcicas o magnésicas.

Flora del colon

Esta flora segrega enzimas que inactivan algunos fármacos.

Enzimas

Las enzimas pueden degradar ciertos fármacos. En ocasiones inducen la formación de un producto de biotransformación activo; por ejemplo, la estearasa que hidroliza el palmitato de cloramfenicol. En otros casos, pueden provocar la liberación del fármaco a partir de su forma farmacéutica y sus propiedades se aprovechan para la realización de formas gastroresistentes, como por ejemplo, la lipasa intestinal que hidroliza los recubrimientos grasos gastroresistentes. Otro ejemplo es la pepsina, su principal influencia sobre la biodisponibilidad es la destrucción de los fármacos peptídicos o proteicos, como la oxitocina, la insulina y los sueros.

2.2.2.6. Viscosidad de los fluidos digestivos

La viscosidad de los fluidos digestivos tiene una influencia negativa sobre la absorción. Dificulta la humectación de las partículas, frena la disolución, retarda la difusión de las moléculas de fármaco desde el lugar de disolución hasta la mucosa absorbente, retarda el tránsito y aumenta el periodo de permanencia gástrica. Por esto la importancia de la ingestión de agua con cualquier sustancia que deba ser absorbida rápidamente. Los aglutinantes que se utilicen en la formulación no harán más que aumentar la viscosidad del medio.

2.2.2.7. Superficie de absorción

Los fármacos que se absorben por difusión pasiva se rigen por la ley de Fick, por tanto la velocidad de absorción es proporcional a la superficie de la mucosa con la cual se encuentra en contacto el fármaco en solución. Es por esto que cuando se quiera aumentar la absorción de un fármaco, se intentará incluirlo en una formulación que le permita solubilizarse, de manera que la solución formada se ponga en contacto con la mayor superficie posible de la mucosa absorbente.

La superficie absorbente del intestino delgado es mucho más importante que la del estómago. Sin embargo, el estómago presenta a la primera mucosa capaz de absorber después de que se administra la forma farmacéutica por vía oral y, según el caso, la duración del contacto puede tener importancia, permitiendo una absorción pasiva notable de los fármacos lipófilos y de las formas no ionizadas al pH ácido del estómago (ácidos débiles como el ácido acetilsalicílico y los barbitúricos).

El intestino delgado tiene una superficie absorbente de 40 a 50 m². La absorción pasiva puede ser intensa, pero no se debe olvidar el gradiente de pH que puede hacer precipitar a los fármacos disueltos permitiendo la absorción sólo en determinadas zonas. Por ejemplo, un alcaloide soluble pero ionizado en medio gástrico se absorberá teóricamente poco. Cuando el pH pasa a ser neutro o alcalino, precipita en forma de base (la papaverina precipita a pH de 5.5). Algunas veces, esta base no ionizada es demasiado insoluble para permitir una absorción importante. Por lo tanto, la absorción de este tipo de fármacos se realizará a nivel del duodeno y de las primeras partes del yeyuno.

2.2.2.8. Tensión superficial

La tensión superficial de los fluidos gástricos es relativamente pequeña (38-47 dinas/cm²) poseyendo cierto poder humectante. Además, las sales biliares provenientes de un reflujo del líquido duodenal permiten disminuirla más. Debido a la presencia de las sales biliares, la tensión superficial en el medio intestinal es muy baja.

2.2.2.9. Vascularización

En la difusión pasiva, la velocidad de absorción es proporcional al gradiente de concentración, $(C_e - C_i)$, es decir, a la diferencia de concentración a ambos lados de la membrana. La absorción pasiva conduce a un equilibrio, el cual se anula si el flujo sanguíneo no transporta el fármaco a medida que se absorbe, lo que es necesario para el paso a través de la membrana. Si, por una razón cualquiera, fisiológica o patológica, la zona donde se encuentra el fármaco que debe absorberse está mal vascularizada, la absorción será menos intensa.

El flujo sanguíneo a través del estómago es de 250 ml/min. Las arterias que irrigan el estómago nacen del tronco celiaco y siguen las dos curvaturas gástricas. Dichas arterias se acompañan de las venas correspondientes que conducen la sangre hacia el hígado mediante la vena porta hacia la que convergen. Los fármacos absorbidos en el estómago pasan por el hígado donde pueden ser eventualmente biotransformados y, consecuentemente, inactivados (efecto del primer paso hepático). El flujo sanguíneo a nivel del intestino delgado es de alrededor de 900 ml/min. Los vasoconstrictores y el ayuno prolongado lo hacen disminuir. Una disminución del flujo puede provocar una disminución de la absorción por modificación de las relaciones de las concentraciones a cada lado de la membrana biológica, así como frenar los transportes activos por disminución del aporte del oxígeno. Toda la sangre venosa procedente del intestino es recogida por la vena porta. Los fármacos absorbidos por vía oral pasan infaliblemente en su totalidad por el hígado después de ser absorbidos y por tanto son susceptibles de ser biotransformados después de sufrir el efecto del primer paso. En cuanto a la vascularización linfática, cada vellosidad tiene un quilífero central. La gran superficie de los capilares venosos y de los quilíferos, en particular en las vellosidades, explica la importancia y la rapidez de la absorción intestinal.

En el colon, el retorno venoso se realiza por las venas mesentéricas superior e inferior. Si todavía puede realizarse una absorción efectiva de un fármaco a este nivel del aparato digestivo, también tendrá lugar un paso inmediato por el hígado.

2.2.3. Factores farmacéuticos (Aiche, 1983, pp. 145-150, 225, 227-271, 276-314; Voigt, 1982, pp. 698, 744, 746-748, 754)

2.2.3.1. Excipientes

Los problemas relacionados con este tema son la influencia sobre la estabilidad del principio activo en la forma farmacéutica, la posibilidad de impedir su inactivación y la aceleración o retardo en la liberación y absorción de fármacos. Fundamentalmente, puede afirmarse que todos los excipientes utilizados para la fabricación de formas farmacéuticas influyen de una u otra manera sobre la absorción y, por tanto, sobre la actividad del fármaco.

Desde el punto de vista biofarmacéutico, es de gran importancia la formación de asociaciones por la influencia que pudieran tener sobre la absorción, ya que pueden alterar el peso molecular del fármaco, solubilidad, coeficiente de reparto del fármaco, así como la viscosidad del medio de disolución y la permeabilidad de la membrana.

A continuación se tratarán de manera general las asociaciones entre excipientes macromoleculares y fármacos, que son bastante comunes, en otro apartado se tratará a profundidad la influencia de la formulación sobre la biodisponibilidad.

2.2.3.1.1. Tipos de asociaciones

2.2.3.1.1.1. Combinaciones de inclusión

Como condición para las combinaciones de inclusión, las macromoléculas deben presentarse como "edificios" moleculares con grandes cavidades en las que puedan alojarse las moléculas del fármaco. El tamaño de las cavidades determina la cantidad de fármaco que puede quedar incluida. Por otra parte, la estructura de la molécula alojada determina si es posible la inclusión. Las combinaciones de inclusión se obtienen mediante fuerzas mecánicas, pero pueden ser aumentadas por formación de valencias secundarias.

Combinaciones de inclusión tipo red

En este tipo de combinaciones, las moléculas alojadas se ubican en las cavidades de la red cristalina de la molécula portadora, formando complejos desprovistos de fuerzas intermoleculares denominados clatratos. Se trata de combinaciones de inclusión en forma sólida. Según la forma de las cavidades se distingue entre combinaciones de tipo canal y de tipo jaula. La fabricación se lleva a cabo casi siempre por cristalización de la macromolécula soporte a partir de una solución de la sustancia a incluir. De acuerdo con la forma de las cavidades de la molécula portadora, se incluyen moléculas únicamente rectilíneas, ramificadas o no, pero nunca voluminosas.

Se ha estudiado la inclusión canaliforme de la urea. En este caso, las moléculas de urea cristalizada (tetragonal normal) se ordenan en contacto con n-parafinas y sus derivados, por ejemplo, alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres, éteres, aldehídos o aminas o halogenuros, formando redes hexagonales. Las combinaciones de inclusión del ácido desoxicólico con diversas sustancias se conocen como ácidos coleicos. Estos son adecuados para la fabricación de formas farmacéuticas resistentes al jugo gástrico. Los ácidos coleicos pueden formarse con ácidos grasos saturados y no saturados, ácido benzoico, alcanfor, colesterol y vitaminas K1, D2 y D3.

En tecnología farmacéutica, estas combinaciones de inclusión con urea y ácido desoxicólico sirven para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas y compuestos de adición estables protectores contra la oxidación.

Combinaciones de inclusión molecular

Se comprende en este tipo a la inclusión de las moléculas en los espacios de macromoléculas portadoras independientes, típico caso de las ciclodextrinas, o en las cavidades que se producen por almacenamiento formado por la íntima yuxtaposición de las moléculas portadoras.

Combinaciones de inclusión tipo esponja

Para la formación de este tipo de inclusión se requiere el esponjamiento de macromoléculas relativamente poco solubles en medios acuosos. En las cavidades estrechas de la sustancia esponjada se alojan las moléculas del fármaco. En estos casos tienen frecuentemente un papel adicional las fuerzas de valencias secundarias.

Las sustancias con capacidad de esponjamiento dan lugar a una disminución de la absorción en medios acuosos debido al aumento de viscosidad que producen.

2.2.3.1.1.2. Asociaciones micelares

Los agentes tensoactivos son moléculas que presentan una cadena lipófila y una fracción hidrófila. Cuando su concentración en solución acuosa sobrepasa cierto valor (concentración micelar crítica, CMC), sus moléculas se asocian para formar agregados o "micelas" de forma esférica. En ellas, la parte no polar de la molécula del tensoactivo se encuentra dirigida hacia el interior de la micela, lo que permite incorporar una sustancia lipófila no hidrosoluble. La fracción hidrófila está dirigida hacia el exterior, es decir, hacia el medio acuoso. Los fármacos se encuentran incluidos a niveles de diferente profundidad en las micelas según su polaridad, siendo los más polares los que se encuentren adsorbidos en la superficie de la micela.

Las interacciones fármaco-tensoactivo varían considerablemente dependiendo si se encuentran por encima o por debajo de la CMC; lo mismo ocurre con las propiedades físicas de la solución original con respecto a la solución micelar, como la tensión superficial, la conductividad⁴², la presión osmótica⁴³, la viscosidad, el descenso crioscópico⁴⁴, el índice de refracción⁴⁵.

Los agentes tensoactivos utilizados a las concentraciones adecuadas, aumentan la absorción de fármacos. El aumento de la absorción observada puede deberse, por ejemplo, a una mejora en su solubilidad y, por tanto, en la absorción, debido a la formación de micelas. En la medida en que la absorción está limitada por la disolución, todo lo que contribuya a incrementar la solubilidad podrá aumentar la absorción. En la figura 2.31 se explica este fenómeno cinético:

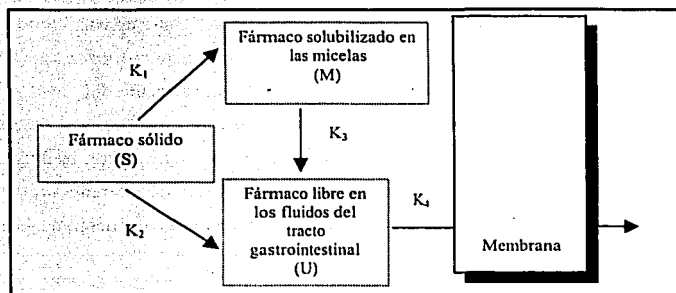


Fig. 2.12. Aumento de la absorción por la presencia de agentes tensoactivos.

⁴² Conductividad: Es la constante de proporcionalidad que relaciona la densidad de corriente eléctrica con la intensidad del campo eléctrico en un material.

⁴³ Presión osmótica: Se denomina así a la fuerza que se aplica para evitar el paso de un disolvente por una membrana.

⁴⁴ Descenso crioscópico: Es el descenso en el punto de congelación del disolvente por la presencia del soluto, el cual depende de las propiedades moleculares del soluto.

⁴⁵ Índice de refracción: Es la relación entre las velocidades de propagación de las ondas a ambos lados de la superficie de separación de dos medios transparentes.

En la figura, la velocidad de absorción (caracterizada por la constante K_4) es proporcional a la cantidad de fármaco libre (U). En ausencia de solución micelar, la velocidad de aparición de U en sangre depende de la velocidad de disolución del fármaco, K_2 ; y en el caso en el que K_2 es inferior a K_4 , la absorción está limitada por la disolución. Si se añade suficiente cantidad de tensoactivo para obtener una solubilización micelar, la solubilidad del fármaco y su velocidad de disolución en los fluidos corporales se incrementarán. el reparto entre la fase micelar y la fase no micelar será muy rápido, y la velocidad de aparición de U en sangre será mayor, si K_1 y K_3 son mucho mayores que K_2 .

Es importante señalar, como se muestra en la figura 2.12, que en la solución micelar hay dos fases en equilibrio dentro de la solución: fase acuosa y fase micelar; el coeficiente de reparto del fármaco entre la fase acuosa y la fase micelar es constante e independiente de la concentración de fármaco. El fármaco que se absorbe es el que se encuentra en estado libre en el medio de disolución. El fármaco dentro de las micelas no es biodisponible, debido a su fracción polar, a menos que estas se absorban por los poros de la membrana.

Por otra parte, se ha señalado que los agentes tensoactivos, de acuerdo con su tipo y cantidad, también son capaces de retrasar la absorción. En ello posiblemente interviene la formación de complejos con los fármacos (la micelización puede ser comparada con una complejación). En este caso, las micelas no pueden ser absorbidas por los poros de la membrana debido a un impedimento estérico (micela de grandes dimensiones). Pero no hay que descartar la posibilidad de una inclusión del fármaco en micelas que sólo cedan cantidades muy pequeñas de fármaco.

El aumento en la absorción de un fármaco por la presencia de agentes tensoactivos puede deberse a diversas causas. Aun cuando el tensoactivo se encuentre en concentraciones inferiores a la concentración micelar crítica puede aumentar la absorción del fármaco. Su acción, en estos casos, se explica a continuación:

- Producen una disminución de la tensión interfacial, lo que puede mejorar la humectación de la forma farmacéutica y del fármaco provocando entonces una disolución más rápida. Sin embargo, debe tenerse cuidado, puesto que una humectación

demasiado rápida puede acelerar la degradación gástrica de un fármaco frágil, como por ejemplo el propionato de eritromicina. Los tensoactivos pueden, por otra parte, disminuir la tensión interfacial a nivel de las membranas absorbentes y pueden, incluso, ejercer una acción directa sobre la fracción lipídica de la membrana biológica: algunos tensoactivos disuelven estos lípidos, lo que produce una desorientación de las moléculas de la membrana y por consecuencia, un aumento de la permeabilidad.

- Independientemente de la formación de micelas, los agentes tensoactivos pueden formar con los fármacos complejos de liposolubilidad mayor, y por tanto más absorbibles.
- Los tensoactivos pueden tener una acción propia en algunos procesos fisiológicos, como la prolongación del tiempo del vaciamiento gástrico, inhibición de las secreciones y disminución de la motilidad intestinal.

2.2.3.1.1.3. Complejos moleculares

Bajo el concepto de complejos moleculares se comprenden las asociaciones intermoleculares de orden elevado, que presentan suficiente estabilidad en solución y sólo se desintegran parcialmente en sus componentes. Son combinaciones entre dos o más iones o moléculas que no se han unido por enlaces covalentes o iónicos, sino por fuerzas intermoleculares: uniones por puentes de hidrógeno⁴⁶, fuerzas de Van der Waals⁴⁷, en las cuales pueden actuar diversas clases de valencias independientes o asociadas. El efecto total de las fuerzas de asociación intermolecular es considerado como la resultante de varias fuerzas que actúan simultáneamente.

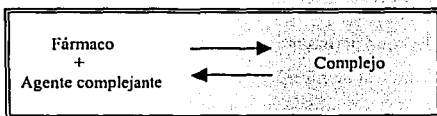
Sus propiedades fisicoquímicas como la solubilidad, la magnitud molecular, la difusibilidad y el coeficiente de partición aceite/agua, generalmente difieren de las propiedades de los fármacos libres. Estas diferencias pueden inducir a que muchos complejos no puedan

⁴⁶ Puente de hidrógeno: Son enlaces debidos a la interacción dipolo-dipolo. Se forman entre las moléculas polares covalentes que contienen átomos de hidrógeno y algunos de los elementos de alta electronegatividad.

⁴⁷ Fuerzas de Van der Waals: Son fuerzas de atracción intermolecular, también denominadas Fuerzas de London. Son atracciones muy débiles que ejercen su efecto únicamente a distancias muy cortas. Se deben a la atracción del núcleo con carga positiva de un átomo, hacia la nube electrónica de otro átomo de alguna molécula cercana; esto induce dipolos temporales en los átomos o moléculas.

cruzar las membranas biológicas y por tanto carezcan de cualquier actividad biológica. Pocos complejos pueden ser absorbidos. Algunas veces, sin embargo, el complejo es más soluble que la sustancia libre. Así, la formación de ciertos complejos aumenta la velocidad de absorción de un fármaco poco soluble, puesto que la interacción que ha originado el complejo es reversible en los líquidos biológicos.

El equilibrio entre el fármaco y el complejo puede describirse de la siguiente manera:



Esquema 2.5. Equilibrio fármaco - complejo.

La medida del equilibrio se representa por la constante de formación del complejo, K_f :

$$K_f = \frac{[\text{Complejo}]}{[\text{Fármaco}] \cdot [\text{Agente complejante}]}$$

Ecuación 2.20.

El efecto de la formación de complejos sobre la absorción depende del valor de esta constante. El aspecto cinético de la absorción induce un doble equilibrio entre:

- la forma libre del fármaco y la forma complejada, en el exterior de la membrana biológica,
- la forma libre a ambos lados de la membrana:

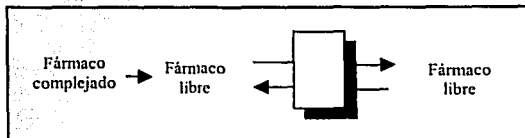


Fig. 2.13. Doble equilibrio en la formación de complejos.

En el organismo, el fármaco que atraviesa la membrana biológica difunde y es transportado por la circulación general, lo que conlleva a un desplazamiento del equilibrio, y por consiguiente el paso de una nueva cantidad de fármaco libre a través de la membrana y la liberación de una nueva cantidad de fármaco libre en el exterior de la membrana para restablecer el equilibrio.

Algunos complejos pueden franquear las membranas con mayor rapidez que el fármaco libre, lo que provoca un incremento de la actividad biológica. Por ejemplo, la absorción gastrointestinal de hierro puede aumentarse por complejación con el ácido cítrico o con el EDTA⁴⁸, pero la cantidad que permanece en el organismo es inferior a la obtenida después de la administración de una sal de hierro en la que ésta no se encuentre complejada, pues el complejo se elimina con mayor rapidez.

La utilización del EDTA es común debido a su afinidad por el calcio celular y las alteraciones que provoca a nivel de la membrana. Por esto facilita la absorción de compuestos como el manitol, los amonios cuaternarios, el ácido sulfanílico y la heparina. Pero también puede inhibir la absorción de fármacos como los barbitúricos, la estricnina y ciertas sulfamidas.

Otros ejemplos de complejos que inhiben la absorción son los polietilenglicoles con el ácido salicílico, y las sales de calcio con las tetraciclinas.

2.2.3.1.1.4. Formación de eutécticos y soluciones sólidas

Si se trata de fármacos difícilmente solubles en agua, también existe la posibilidad de mejorar notablemente la biodisponibilidad preparando mezclas eutécticas o las llamadas soluciones sólidas, que aumentan la velocidad de disolución de los mismos.

Un eutéctico es una mezcla sólida de dos sustancias, en la que generalmente, el punto de fusión es inferior al punto de fusión de las sustancias aisladas. Se obtiene por cristalización

⁴⁸ EDTA: Acido etilendiamintetracético

de una mezcla de dos sustancias poco o insolubles una en la otra. El eutéctico obtenido está constituido por una mezcla íntima de los cristales de las dos sustancias.

Las soluciones sólidas son mezclas sólidas a temperatura ambiente, formadas por un vector o matriz sólido muy hidrosoluble, farmacológicamente inactivo, y por una sustancia poco soluble en agua. Esta asociación se obtiene por fusión⁴⁹ después de la mezcla de los dos compuestos hasta el enfriamiento total y solidificación. A continuación se pulveriza el producto sólido obtenido. En estas combinaciones, el fármaco se encuentra en estado molecular. Cuando la asociación se pone en agua o en contacto con los líquidos del organismo, el vector se disuelve muy rápidamente y libera al fármaco dispersado en forma molecular, lo que aumenta su velocidad de disolución y, por tanto, su velocidad de absorción.

Chiou y Riegelman (citados por Añache, 1983, p. 145) han realizado un estudio bibliográfico muy detallado referente a la obtención y aplicaciones farmacéuticas de los eutécticos. Numerosas sustancias permiten la obtención de estas combinaciones:

Excipiente	Fármaco
Urea	Cloramfenicol, sulfatiazol
Acido succínico	Griseofulvina
Polivinilpirrolidona	Griseofulvina, reserpina
Acido ascórbico	Sulfatiazol
Polioxiethylenglicoles	Griseofulvina
Acido desoxicólico	Reseroína

Tabla 2.2. Ejemplos de eutécticos.

⁴⁹ Fusión: Paso de una sustancia sólida a la fase líquida. Se realiza con absorción de calor (proceso endotérmico).

2.2.3.1.1.5. Agentes que modifican la constante dieléctrica del medio

La solubilidad de las sustancias está en función de la constante dieléctrica⁵⁰ del medio. Para algunos valores de la constante dieléctrica se obtiene una solubilidad óptima. Se puede, por tanto, disolver el fármaco en un vehículo o una mezcla de disolventes, fisiológicamente compatibles, que presenten una constante dieléctrica favorable a la disolución. La glicerina, los polioxietilenglicoles, permiten solubilizar ciertos fármacos debido a este fenómeno. Incluso en ciertas formas sólidas, como los supositorios, la utilización de excipientes del tipo de los polioxietilenglicoles permite modificar localmente la constante dieléctrica del medio fisiológico, lo que facilita la disolución del fármaco (no se debe confundir esta mezcla, relativamente grosera, con la solución sólida obtenida por disolución del fármaco en polioxietilenglicol fundido).

Estas constantes dieléctricas favorables se obtienen realizando perfiles de solubilidad del fármaco en mezclas dioxano/agua de constante dieléctrica creciente.

El proceso de liberación en el organismo es parecido al que se realiza cuando se asocian agentes alcalinos a un fármaco ácido débil y poco soluble en el estómago. El fármaco solubilizado localmente, difunde hacia el resto del medio acuoso y al encontrarse en el seno de un líquido de constante dieléctrica distinta precipita con un tamaño de partícula muy pequeño, fino, húmedo y amorfo y más fácilmente soluble.

2.2.3.2. Forma farmacéutica y proceso de fabricación

La elección de una determinada forma farmacéutica, así como su tipo y punto de aplicación, depende esencialmente de la indicación terapéutica, de la absorbibilidad, toxicidad y la estabilidad del fármaco de que se trate.

⁵⁰ La capacidad de un dieléctrico para reducir la fuerza del campo eléctrico se caracteriza por su constante dieléctrica: $K = (\text{campo eléctrico en el vacío}) / (\text{campo eléctrico en el dieléctrico})$. Un dieléctrico tiende a anular los campos eléctricos creados por los objetos cargados.

La función del aparato digestivo es la absorción de la mayor parte de los nutrientes necesarios para el mantenimiento de la vida. Es, por tanto, la vía más natural para la introducción de un medicamento en el organismo. Por otra parte, es la vía más utilizada, al menos fuera del medio hospitalario.

2.2.3.2.1. Formas líquidas

2.2.3.2.1.1. Soluciones

La formulación más favorable para la absorción de un fármaco es sin duda la que lo pone:

- en su forma activa,
- en solución,
- en estado no ionizado si el fármaco tiene una absorción pasiva.

Así, es conveniente un vehículo acuoso para cualquier fármaco poco hidrosoluble. Es deseable que dicho vehículo sea hidromiscible con el fin de que se pueda mezclar con los jugos digestivos y que pueda cubrir mejor la mucosa absorbente.

En la siguiente figura se representa la fase biofarmacéutica de un fármaco en solución administrado por vía oral, indicando los factores que influyen en la absorción.

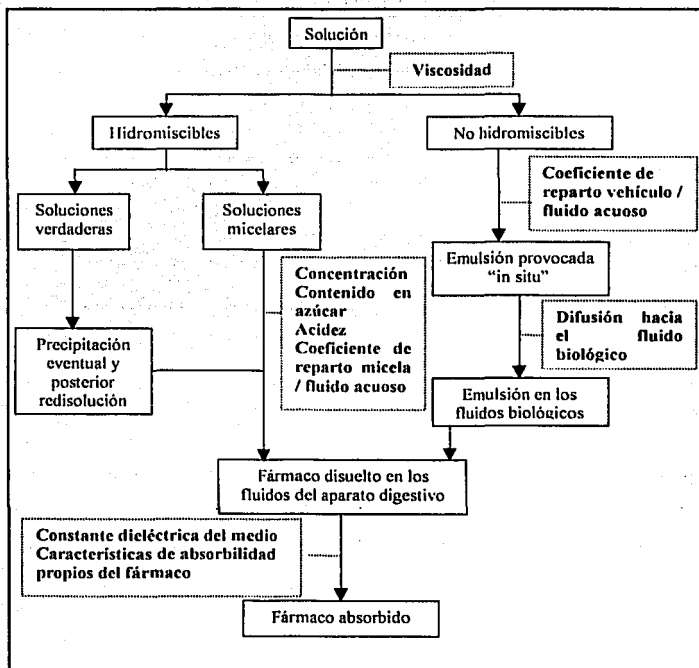


Fig. 2.14. Fase biofarmacéutica de un fármaco presentado en solución administrada por vía oral.

El caso de los comprimidos efervescentes es diferente al de los comprimidos clásicos. Disgregados en un vaso con agua y presentando el fármaco generalmente disuelto, corresponden a la administración de una solución de fármaco gasificada. La presencia de gas carbónico acelera el tránsito gástrico de esta solución.

2.2.3.2.1.2. Estado disperso

2.2.3.2.1.2.1. Emulsiones

A fin de no dificultar la absorción, las emulsiones⁵¹ destinadas a la vía oral son de fase continua acuosa. Así se mezclan con las secreciones digestivas y “mojan” fácilmente la mucosa absorbente. Este tipo de emulsiones es estudiadas a continuación. Existen además emulsiones de fase continua oleosa, con las cuales se pretende evitar la absorción y lograr una acción local.

El fármaco emulsionado puede:

- constituir la fase dispersa,
- estar en solución en una fase dispersa oleosa.

La fase biofarmacéutica del fármaco en el organismo se realiza en dos etapas:

- Una difusión del fármaco, de la fase dispersa hacia la fase continua, que dependerá de:
 - El coeficiente de reparto del fármaco entre los vehículos de las dos fases, y únicamente de la solubilidad del fármaco en la fase continua si éste constituye la fase dispersa en estado puro.
 - El tamaño de las microgotas de la fase dispersa, cuanto más pequeñas sean, mayor será la superficie ofrecida por la fase externa continua para la extracción. Si las microgotas aceitosas alcanzan el tamaño de los quilomicrones, se puede pensar en una absorción directa de ellas por los quilíferos.
 - De la viscosidad de la fase dispersa en la que el fármaco está en solución.
- Una difusión de la fracción de fármaco disuelto en la fase continua a través de la membrana biológica. Este es el caso de las soluciones. Sin embargo, es necesario hacer notar que, a menudo, se añade un agente espesante a la fase continua acuosa a fin de

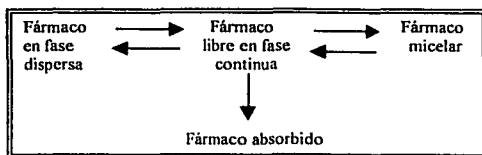
⁵¹ Emulsión: Sistema heterogéneo líquido – líquido formado por glóbulos líquidos insolubles, dispersados en una fase líquida.

favorecer la estabilidad de la emulsión existiendo el efecto desfavorable de la viscosidad; además, estos excipientes, que son generalmente macromoléculas, pueden reaccionar con ciertos fármacos, dificultando en mayor o menor grado la absorción.

La difusión de los fármacos poco hidrosolubles está influida por las proporciones de volumen entre las dos fases y por la naturaleza de los excipientes. Resumiendo, la rapidez de la liberación en el organismo del fármaco está en función del equilibrio entre las dos propiedades siguientes:

- la absorbilidad del fármaco disuelto en la fase continua,
- la velocidad del paso del fármaco de la fase dispersa a la fase continua, permitiendo una “recarga” de ésta, a medida que tiene lugar la absorción.

Generalmente en las emulsiones se consigue aumentar la solubilidad del fármaco en la fase continua acuosa por medio de una solubilización micelar. Según la naturaleza y la concentración del agente tensoactivo se puede modificar el coeficiente de reparto del fármaco entre las dos fases de la emulsión. Se tendrá entonces un doble equilibrio:



Esquema 2.6. Doble equilibrio de un fármaco.

La presencia del agente tensoactivo también requiere de atención. Waggoner (citado por Aïache, 1983, p. 230) encontró una relación entre el HLB⁵² del tensoactivo y la velocidad de difusión de la efedrina en una emulsión de aceite de vaselina del tipo aceite/agua. Debe elegirse un HLB correspondiente al HLB crítico de la fase grasa, a fin de tener los glóbulos más pequeños y la menor viscosidad. Como ya se mencionó anteriormente, los agentes

⁵² HLB: Balance hidrófilo-lipófilo; es un método de evaluación empírico que mide la mayor o menor lipofilia neta que presenta un determinado agente tensoactivo.

tensoactivos pueden formar asociaciones de absorbilidad distinta o bien modificar la membrana de las células absorbentes.

En la figura 2.15, se esquematiza la fase biofarmacéutica en el organismo de una emulsión administrada por vía oral, y los factores que influyen la absorción.

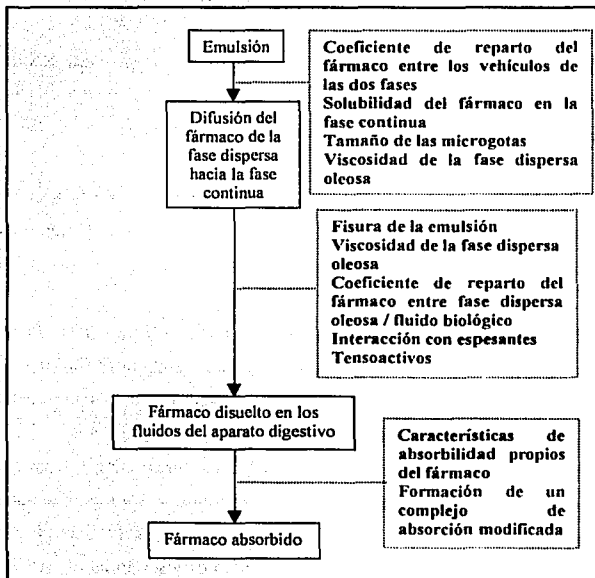


Fig. 2.15. Fase biofarmacéutica de un fármaco presentado en emulsión administrada por vía oral.

2.2.3.2.1.3. Suspensiones

En las suspensiones⁵³, el fármaco se encuentra en forma sólida, finamente dividido, dispersado y perfectamente humedecido en un medio acuoso miscible con los jugos digestivos. Esta preparado para la disolución en las mejores condiciones después de que la pequeña fracción disuelta en el vehículo haya sido absorbida.

A continuación se tratarán las suspensiones en fase continua acuosa. Para la vía oral, las suspensiones oleosas se presentan, en general, en cápsulas blandas.

La fase biofarmacéutica en el organismo se desarrolla en dos tiempos:

- a) Disolución del fármaco a partir de las partículas, que depende de la solubilidad del fármaco en la fase continua. En este punto influyen todos los factores que condicionan la disolución de las partículas con algunas particularidades concernientes a la forma de suspensión:
 - Viscosidad elevada, debida no solamente a los agentes espesantes añadidos a la fase continua a fin de estabilizar la suspensión, sino a la aglomeración más o menos organizada de las partículas en el seno del vehículo líquido. La concentración en partículas, su granulometría y su forma son los parámetros determinantes.
 - Tamaño de las partículas, que no sólo deberá ser muy pequeño, sino permanecer así. La maduración de los cristales durante el envejecimiento de la formulación y el apastelamiento, formación de un sedimento muy difícilmente redispersable por asociación de partículas entre ellas, frena la velocidad de disolución.

- b) Absorción del fármaco disuelto, que dependerá de:
 - las características de absorbilidad del fármaco, que serán responsables de la velocidad de disminución de su concentración en la fase continua,
 - la posible interferencia de los tensoactivos que pueden eventualmente formar asociaciones.

⁵³ Suspensiones: Sistema heterogéneo sólido – líquido formado por partículas sólidas insolubles, suspendidas o dispersadas en una fase líquida.

No se debe despreciar la influencia de la floculación⁵⁴, artificio que permite evitar el apastelamiento, sobre la biodisponibilidad. La forma de floculación en medio acuoso por puentes líquidos hidrófobos tiene una acción nefasta, siendo menor la influencia de la floculación por los tensoactivos.

En el caso en el que el fármaco no es la fase sólida dispersa, éste se puede presentar adsorbido sobre un soporte sólido disperso inerte. Esto puede ser necesario, por ejemplo, para enmascarar un sabor desagradable. En este caso debe asegurarse un rápido abandono del soporte inerte *In Vivo*. Sin embargo, existen casos en los que se busca esta adsorción. Un fármaco soluble puede adsorberse sobre una sustancia en suspensión en el medio y frenar la biodisponibilidad, como por ejemplo los antiespasmódicos sobre caolín.

La siguiente figura esquematiza la fase biofarmacéutica de las suspensiones administradas por vía oral, así como los factores que influyen sobre la absorción.

⁵⁴ Floculación: Aglomeración de partículas en flocúlos, sumamente livianos que forman un sedimento voluminoso y poco coherente.

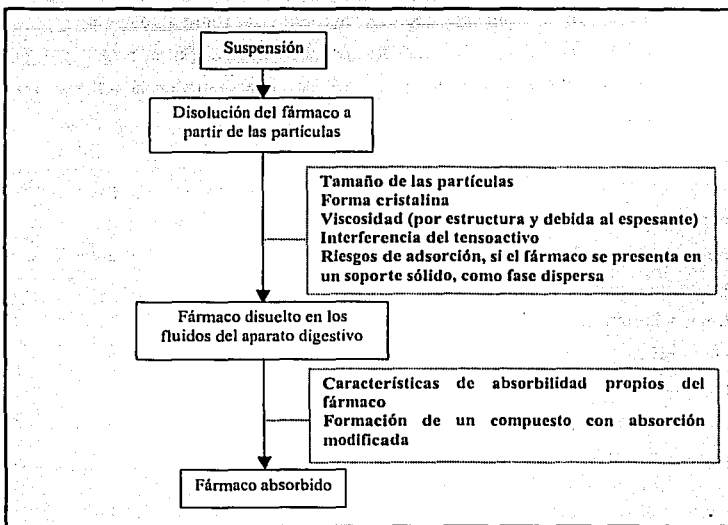


Fig. 2.16. Fase biofarmacéutica de un fármaco presentado en suspensión administrado por vía oral.

2.2.3.2.2. Formas líquidas o semilíquidas presentadas en cápsulas blandas

La fase biofarmacéutica abarca:

a) Apertura de la cubierta de gelatina

Se han observado tiempos de ruptura de 4 a 7 minutos. La cubierta de gelatina se disuelve lentamente, se perfora, se deshace y deja difundir su contenido líquido. Cierta número de factores pueden influir sobre este tiempo de apertura:

- El tipo de gelatina (A o B) y su fuerza de gelificación: cuando más fuerte es, más lenta es su disolución.

- La velocidad de disolución de la gelatina es más rápida en medio ácido. Disminuye mucho en el rango de pH de 1 a 3. Así pues, según los individuos (Añache, 1983, p. 233), el tiempo de apertura puede ser muy variable. De la misma forma influye el momento de la toma del medicamento; en ayunas, cuando el pH es muy ácido próximo a 1, o durante o después de una comida, cuando el pH es menos ácido (3 a 5).
- La pepsina no activa la degradación de la gelatina cuando la cápsula es reciente, pero se ha observado *In Vitro* que acelera la apertura de las cápsulas envejecidas. Después del envejecimiento, *In Vitro* y en ausencia de pepsina, es posible observar habitualmente un retraso en la disolución de la cubierta, debido a la formación de una película resistente sobre la cara interna de la cubierta de gelatina. Así pues, el envejecimiento puede disminuir la velocidad de liberación de los fármacos en cápsulas blandas como consecuencia de la formación de esta película resistente.
- El aumento de la concentración de plastificantes favorece la disolución de la cubierta.

b) Difusión y disolución del fármaco

Tanto la difusión como la disolución dependerá de si el fármaco se encuentra en solución o en suspensión, en vehículos oleosos o hidromiscibles:

- El fármaco en solución de polietilenglicoles (PEG) hidromiscibles se absorbe en función de sus caracteres de absorbilidad propios.
- El fármaco en solución oleosa debe, en primer lugar, pasar a solución en los fluidos acuosos del aparato digestivo. Cuanto más finamente se emulsione la fase oleosa, más fácilmente podrá pasar el fármaco a solución en los líquidos del sistema gastrointestinal. Los vehículos grasos hidrodispersables son favorables a la biodisponibilidad, o, en su defecto, es aconsejable utilizar tensoactivos para provocar la emulsión. La viscosidad de la fase oleosa interesa que sea pequeña, lo que facilitará la emulsión.
- El fármaco en suspensión en un vehículo hidromiscible se tiene que disolver y absorber de acuerdo con una suspensión acuosa.
- El fármaco en suspensión en un vehículo oleoso, para disolverse deberá ser dispersado al máximo en los líquidos del aparato digestivo. Entonces, es necesario que el vehículo se emulsione finamente, para lo cual se usan aceites autoemulsionables y tensoactivos.

Se ha observado que cierto número de tensoactivos disminuyen la viscosidad del vehículo oleoso. La lecitina tiene una acción fluidificante particularmente elevada, lo que permite aumentar la concentración de productos pulverulentos sin aumentar demasiado la viscosidad.

Debe subrayarse que ciertos excipientes e incluso el propio vehículo (los PEG, en particular) pueden modificar la constante dieléctrica del medio e influir desfavorablemente en la absorbilidad del fármaco, disminuyendo el coeficiente de reparto entre los fluidos del sistema gastrointestinal y la membrana biológica absorbente. Esto tiene poca importancia para una forma oral, pues el contenido de la cápsula se diluye rápidamente en los líquidos del aparato digestivo, pero este fenómeno es más significativo para las cápsulas rectales o vaginales.

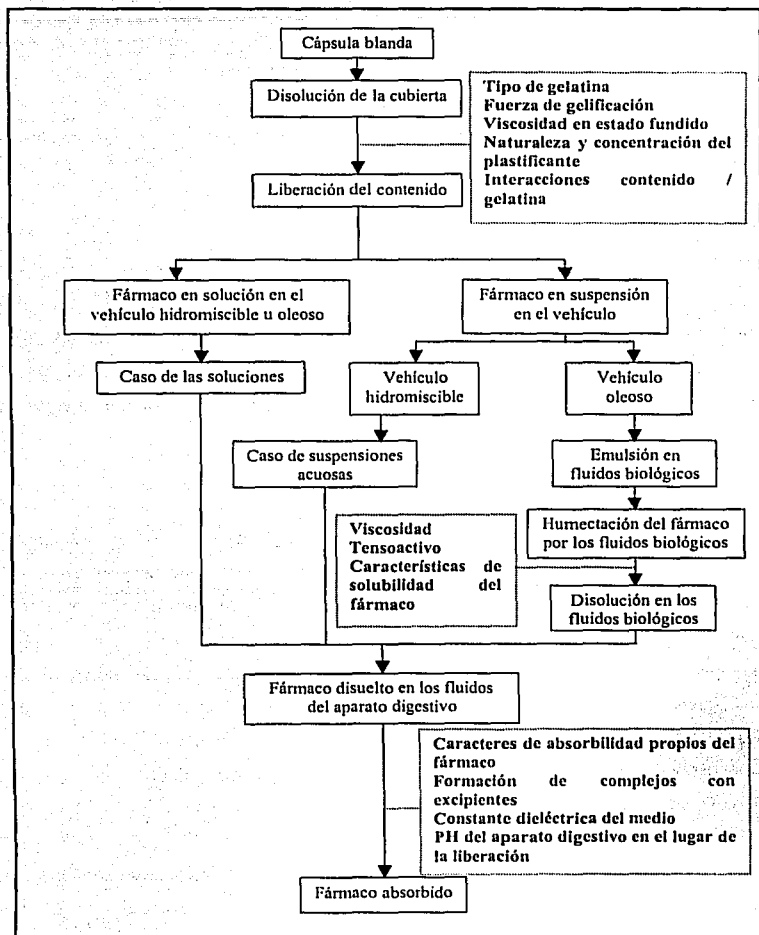


Fig. 2.17. Fase biofarmacéutica de un fármaco presentado en cápsulas blandas administrado por vía oral.

2.2.3.2.3. Formas sólidas

2.2.3.2.3.1. Cápsulas duras conteniendo fármaco en estado pulverento

La fase biofarmacéutica en el organismo de los fármacos contenidos en las cápsulas se desarrolla en varias etapas:

a) Apertura de la cápsula

Desde su llegada al estómago, la gelatina se comienza a disolver, la cubierta se embebe de líquido y después se rompe deshaciéndose por los dos polos, normalmente en un tiempo de 3 a 5 minutos. El contenido se dispersa progresivamente en el medio antes de que la cubierta se haya disuelto completamente y el fluido gástrico comienza a impregnar el contenido aún aglomerado.

Ciertos factores pueden interferir en esta apertura de la cápsula:

- **Tamaño de la cápsula:** Independientemente de la naturaleza del contenido, las cápsulas mayores son las más lentas en romperse, este factor parece tener poca importancia.
- **pH gástrico:** Se ha observado *In Vitro* una apertura y una disolución más rápida de la cubierta a pH ácido (HCl a 0.6%, cuyo pH corresponde al del jugo gástrico normal).
- **Temperatura:** *In Vitro* se han encontrado diferencias de 10 a 15 minutos en experiencias realizadas a 35 o 37 °C.
- **Posibilidades de interacción entre la gelatina y el contenido:** Ciertos fármacos interaccionan, con diferente rapidez en el tiempo, con la gelatina de la cápsula provocando su endurecimiento y un alargamiento, algunas veces notable, del tiempo de apertura. Esto se produce en particular con la aspirina.
- **El envejecimiento y las condiciones de almacenamiento del medicamento:** Se puede provocar un alargamiento del tiempo de apertura, independientemente de una interacción gelatina-contenido.

b) Humectación y dispersión del polvo

La dispersión del polvo es la condición necesaria para la buena disolución del fármaco; se encuentra condicionada a los siguientes factores:

Tamaño de partícula, granulación

Existe un tamaño de partícula óptimo para el que la disolución será la mejor. No demasiado grueso para que la superficie de disolución sea grande, pero tampoco demasiado fino para que no se formen agregados cargados eléctricamente. Lo mejor es utilizar partículas finas de fármacos aislados por un diluyente hidrófilo.

A fin de resolver estos problemas de formación de agregados o para disminuir el volumen aparente de las cápsulas, algunas veces es conveniente granular. La masa a repartir fluye mejor y la mayoría de las veces el gránulo es más fácil de mojar que el polvo original, debido a la mayor porosidad intergranular, a la operación de granulación y a los excipientes mucílagos hidrófilos.

Porosidad

Existe una porosidad de lecho determinada, para la que la humectación es óptima. Para una porosidad de lecho superior, existe demasiado aire incluido y, en la ausencia de un tensoactivo, la humectación será baja si el fármaco pulverento es poco hidrófilo.

Forma y estado de la superficie de las partículas

La superficie de las partículas puede presentar irregularidades o cavidades que tienen tendencia a retener aire, lo que dificultará la humectación. Por otra parte, pueden presentar impurezas, trazas de óxidos, que disminuyen la humectación. Las partículas de ciertos cuerpos, como el talco, poseen finos canaliculos, que conteniendo aire dificultan la humectación en ausencia de agentes tensoactivos.

Naturaleza química del contenido

Es importante el carácter hidrófilo o hidrófobo de los fármacos. Para los fármacos cristalizados, la orientación de las moléculas en el cristal también es importante, ya que los grupos hidrófilos pueden o no estar en el plano de las superficies mayores que el cristal ofrece a la disolución.

Excipientes

Aguiar (citado por Añache, 1983, p. 240) y cols., afirman que la naturaleza de los excipientes tiene más importancia sobre la biodisponibilidad que las fuerzas de compactación. Los excipientes más utilizados son los diluyentes puesto que, con frecuencia, la pequeña cantidad de un fármaco no es suficiente para ser introducido en estado puro en una cápsula; los desintegrantes; y los tensoactivos. El efecto de los excipientes será mayor cuanto menor sea el tamaño de partícula del fármaco.

- **Diluyentes:**

Si el diluyente es abundante, su masa en la cápsula deberá presentar, en función de su hidrosolubilidad, los caracteres de porosidad que permitan la mejor penetración del líquido. El diluyente deberá ser elegido en función de su solubilidad y la cantidad del fármaco presente.

Debe preferirse un diluyente insoluble para un fármaco soluble, como un producto hidrófilo pero insoluble (almidón o celulosa). En este caso, es preferible obtener un tamaño de partícula del producto hidrófilo inferior al del fármaco a disolver, con el fin de establecer un recubrimiento de las partículas de fármaco con las del producto hidrófilo. Esta capa de recubrimiento constituye, por otra parte, una especie de "abrigo" que impide la formación de aglomerados por separación de las partículas del fármaco, no pudiéndose establecer entre tales partículas fuerzas como las de Van der Waals. También, debe tenerse en cuenta

la posibilidad de una adsorción de los fármacos, de baja concentración, sobre los diluyentes insolubles.

Los diluyentes solubles del tipo de la lactosa son convenientes para los fármacos poco hidrosolubles, ya que favorecen la penetración de los fluidos gástricos en la masa y por tanto la humectación y disolución del fármaco. La lactosa no siempre tiene propiedades favorables a una disolución rápida del fármaco, en particular si este es hidrosoluble.

- **Deslizantes:**

La necesidad de un buen flujo para tener un llenado regular, obliga a utilizar agentes que lo faciliten. Estos recubren el polvo e impiden la formación de aglomerados. Pero, en general, son hidrófobos (talco, estearato de magnesio). Numerosos autores han observado su efecto perjudicial sobre la disolución. Newton y Rowley (citados por Añache, 1983, p. 240) observaron una disminución de la velocidad de disolución en función del aumento de la cantidad de agentes deslizantes, hasta una cierta concentración límite a partir de la cual no se producen más cambios. Esta concentración, que corresponde al deslizamiento óptimo y a la menor disolución, sería la del recubrimiento total de las partículas.

Si estos agentes son necesarios, es aconsejable añadir un 0.1 a 0.5% de agente humectante. También se puede recurrir a agentes deslizantes hidrosolubles, como el benzoato de sodio o el laurilsulfato de magnesio.

Tecnología de fabricación

Se puede encapsular un polvo, un granulado, una suspensión. A continuación se trata el caso de los polvos, ya que las suspensiones ya fueron estudiadas, y los granulados se estudiarán más adelante.

En un polvo pueden existir fuerzas que retengan las partículas, unas contra las otras, aglomerándolas voluminosamente. Estas fuerzas, que podrían denominarse "fuerzas de

cohesión", son de naturaleza diversa: fuerzas electrostáticas (Van der Waals) y fuerzas capilares (fuerzas de adhesión debidas a la humedad adsorbida en la superficie de la partícula).

Las fuerzas electrostáticas provienen de la fricción entre las partículas cuando el polvo está en movimiento, por ejemplo después de una mezcla o por un deslizamiento por la tolva de alimentación de una máquina. Son particularmente intensas en el caso de una trituración mecánica. Cuanto más activa es la trituración, mayor es la energía acumulada por las partículas y mayor es la tendencia a formar aglomerados. La formación de estos últimos disminuye la superficie ofrecida a la disolución, siendo exactamente lo contrario de lo que se busca. Además, estos aglomerados contienen aire y si el fármaco es poco hidrófilo, el aglomerado no se mojará con el líquido acuoso. Así, es inútil por trituración mecánica descender por debajo de una determinada granulometría, puesto que por debajo de cierto umbral, las fuerzas electrostáticas provocan la formación de aglomerados.

El acondicionamiento de este polvo y las modalidades de su incorporación en las cápsulas, inducen las fuerzas de cohesión, que juegan un papel importante en la liberación y disolución ulterior del fármaco en el organismo.

- Mezclado

La encapsulación de los polvos necesita una previa mezcla cuidadosa de los distintos elementos que la componen, la cual será mejor cuanto más homogéneas sean las partículas en tamaño y en densidad. Si la mezcla es vigorosa y prolongada, ciertas partículas frágiles se pueden romper. Bolhuis (citado por Aïache, 1983, p. 241) ha señalado que para un polvo, en el que se ha buscado mejorar el deslizamiento mediante el estearato de magnesio, el tiempo de mezcla disminuye la velocidad de disolución. Este fenómeno se debe a la rotura de las partículas de estearato durante la mezcla, permitiendo así un recubrimiento hidrófobo más completo de las partículas a disolver.

- Etapas de adición de excipientes

Si se desea mejorar la humectación de un fármaco hidrófobo mediante un agente hidrófilo, será necesario añadir este, progresivamente, en etapas sucesivas.

- Nivel de llenado de la cápsula

Después de la apertura de la cápsula, frecuentemente se escapa una burbuja de aire. Esto es importante según el nivel de llenado de la cápsula, ya que puede ser un obstáculo a la penetración del líquido en el interior de la masa pulverenta.

- Tipo de máquina

El polvo en el interior de la cápsula se encuentra en cierto grado compactado según el modo de llenado y el tipo de máquina utilizada, lo que representa porosidades distintas. El tipo de máquina que induce una compactación grande del polvo en el interior de la cápsula de gelatina, podrá interferir de manera importante sobre la disolución del fármaco; sobre todo si éste es poco hidrófilo.

Las máquinas que trabajan por enrase compactan poco los polvos. Las máquinas que llenan las cápsulas con un sistema dosificador de compresión producen en la cápsula un aglomerado coherente y compacto de polvo y una capa de aire que lo aislará de las paredes. Testa (citado por Añache, 1983, p. 241) señala las notables diferencias en los niveles plasmáticos obtenidos, después de la ingestión de cápsulas de rifamicina, según si estas fueron llenadas por uno u otro tipo de máquina. Los niveles plasmáticos obtenidos después de la ingestión de cápsulas rellenas por la máquina de dosificación por compresión sólo fueron la mitad de los obtenidos en el otro caso.

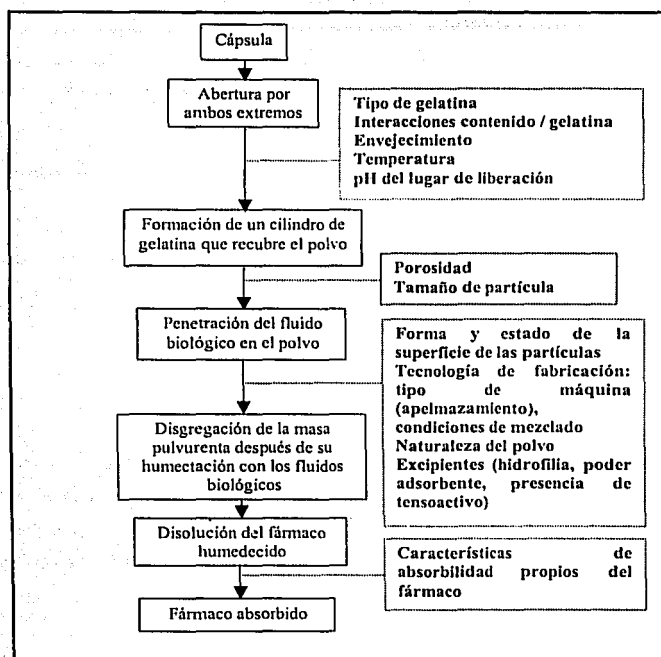


Fig. 2.18. Fase biofarmacéutica de un fármaco presentado en cápsulas duras administrado por vía oral.

En esta figura se observa la fase biofarmacéutica de un fármaco en estado pulverulento presentado en cápsulas duras, así como los factores que influyen sobre su absorción.

2.2.3.2.3.2. Granulados

Los granulados se obtienen por humectación de un polvo con un líquido, paso a través de un tamiz de la masa maleable y secado ulterior. Estas tres fases pueden tener incidencia en los fármacos incluidos. Algunos granulados son efervescentes y deben ser disgregados y disueltos en un vaso con agua, antes de administrarse. En este caso sólo la naturaleza química del fármaco influirá sobre su absorción.

Se pueden recubrir ciertos granulados para asegurar cierta **gastroresistencia**, mediante un recubrimiento graso, por ejemplo. En este caso, la naturaleza y el espesor del recubrimiento pueden interferir sobre la biodisponibilidad. En general, los granulados que deben ser masticados presentan menos problemas de liberación.

Los factores que tienen influencia sobre la absorción son:

a) **Naturaleza del líquido de humectación**

Si el líquido disuelve parcialmente los componentes del polvo, entre ellos el fármaco, las condiciones de secado deberán ser tomadas muy en cuenta, ya que pueden provocar un fenómeno de **endurecimiento externo** (aire caliente y muy seco). Esta cubierta puede dar lugar a **gránulos duros** en la superficie y la disolución del fármaco sería lenta. Se aconseja la utilización de soluciones de agentes aglutinantes (goma arábica, derivados de la celulosa) cuando los fármacos contenidos en el polvo sean poco hidrosolubles. Estos agentes, viscosos a altas concentraciones, recubren las partículas de fármaco y frenan la disolución; por el contrario, favorecen la humectación si son poco viscosos y se encuentran en concentraciones bajas.

b) **Cantidad de líquido**

Si se emplea un buen disolvente de los componentes del polvo que se granula, es preferible no utilizarlo en proporciones demasiado elevadas, pues después de la granulación y el secado se obtendrían **gránulos muy duros y poco porosos**.

c) **Modo de secado**

Condiciona en ocasiones la dureza de los granulados.

2.2.3.2.3.3. Comprimidos

Las mezclas de polvos o los granulados pueden ser comprimidos para darles la forma "comprimida".

Fase biofarmacéutica

La liberación en el organismo de los fármacos contenidos en un comprimido precisa la destrucción de la estructura de éste. Sólo ciertas formas de comprimidos de liberación modificada dejarán difundir el fármaco sin destrucción de su estructura.

La compresión entrelaza fuertemente las partículas o los gránulos a comprimir, estableciendo enlaces de cohesión, que ya existen de manera laxa en la mezcla pulverulenta original, pero que considerablemente se refuerzan por la compresión, ya que esta pone en contacto íntimo la superficie de las partículas.

Estos enlaces de cohesión son la expresión de una energía acumulada. Es necesario considerar la disgregación sin perder de vista este mecanismo de formación de la masa coherente de partículas que forma el comprimido. Obligarlo a disgregarse es provocar la anulación de esta energía de cohesión establecida como consecuencia del entrelazamiento íntimo de las superficies durante la compresión. En el caso de la disgregación, en la que las partículas que constituyen al comprimido deben ser restituidas al máximo para favorecer la disolución del fármaco incluido, la penetración del agua, por succión o capilaridad, será el factor de separación. Esta penetración del agua es el único factor primordial en la disgregación. Cuanto más rápidamente y de la manera más homogénea posible pueda penetrar el agua, más rápida será la disgregación y más pequeños serán los fragmentos resultantes, lo que permitirá una disolución más rápida del fármaco. Este es el papel del agente de disgregación: introducir el agua lo más rápidamente posible y de la forma más dispersa posible en el seno del comprimido. Esto es por lo que los disgregantes son de naturaleza particularmente hidrófila.

El comprimido, en el cual la toma de agua condiciona la disgregación, debe ser administrado con un vaso de agua. Esta diluirá el medio gástrico permitiendo una mejor penetración del agua en el seno del comprimido. La tensión superficial del medio gástrico, inferior a la del agua debido a un ligero reflujo de sales biliares, facilitará la operación.

A continuación se presenta un esquema de la fase biofarmacéutica:

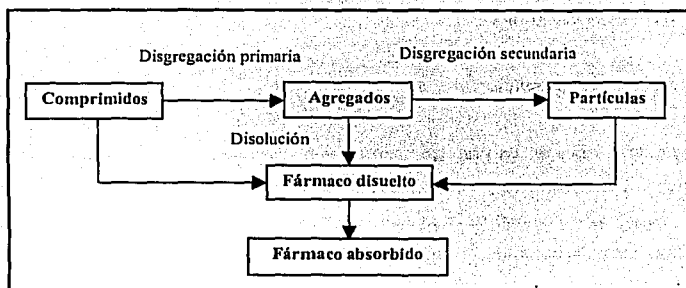


Fig. 2.19. Esquema de la fase biofarmacéutica de un comprimido.

Disgregación y disolución son dos fenómenos que concurren, siendo el más lento el que regula la continuación del proceso, es decir, la absorción. La disolución del fármaco se hace a partir del comprimido mismo, los agregados grandes que se liberan a menudo y de los fragmentos últimos de la disgregación. El primer fenómeno es particularmente importante si el fármaco es muy soluble en el medio gástrico y la disgregación es larga.

La disgregación no es imprescindible para que un fármaco sea liberado y se disuelva. Si la masa del comprimido contiene una red continua de una sustancia hidrosoluble, la liberación tendrá lugar como consecuencia de una disolución rápida de esta red, que puede estar constituida por el propio fármaco o por un excipiente como la lactosa.

Sin embargo, la disgregación previa es un factor acelerador de importancia primordial en la rapidez de la liberación en el organismo de los fármacos incluidos en los comprimidos.

Tipos de disgregación

Dado que en todo proceso de disolución, el tamaño de las partículas a disolver tiene gran influencia sobre la velocidad del fenómeno, el tamaño de los fragmentos y partículas procedentes de la disgregación es uno de los factores que regulan la velocidad de disolución. Roland (citado por Añache, 1983, p. 246) ha estudiado la morfología de la disgregación y su incidencia sobre la biodisponibilidad. Clasifica los distintos tipos de disgregación en tres categorías:

- Disgregación macrogranular

El comprimido se disgrega en grandes fragmentos que sedimentan rápidamente en el fondo del recipiente durante un ensayo de disolución *In Vitro*. Aunque el tiempo de disgregación sea generalmente corto en este caso, la disolución del fármaco puede ser lenta si no hay una disgregación secundaria rápida de los grandes fragmentos, pues se realizará por difusión, fuera de éstos.

Este tipo de disgregación puede producirse si la compresión ha sido hecha a partir de un polvo granulado en malas condiciones, o si la fuerza de compresión ha sido mal repartida en la masa del comprimido, originando zonas más duras.

- Disgregación microgranular

La disgregación en este caso se realiza en aglomerados relativamente pequeños que se dispersan y después sedimentan con regular rapidez en el recipiente de un ensayo *In Vitro*. La disolución se realiza más fácilmente que en el caso de la disgregación macromolecular. Es el caso ideal para una disolución rápida del fármaco.

Roland (citado por Añache, 1983, p. 247) distingue en este grupo la disgregación llamada "en cometa". El comprimido explota en grandes fragmentos que se disgregan

secundariamente y sedimentan *In Vitro*, liberando una nube de partículas más finas. Los comprimidos efervescentes son un ejemplo.

Este tipo, al igual que el anterior, corresponde a una restitución, en una primera fase, del gránulo que ha servido para la compresión.

- Disgregación micronizada o de aspecto coloidal:

El medio en el cual se realiza la disgregación adquiere un aspecto lechoso, como consecuencia de la dispersión del comprimido en partículas muy finas. El fármaco generalmente se restituye directamente a su granulometría de origen. Dado este pequeño tamaño de las partículas, sería lógico pensar que se trata del tipo de disgregación ideal para una biodisponibilidad rápida. Desgraciadamente, en la práctica, corresponde en general, a tiempos de disgregación muy largos, realizándose ésta por erosión dentro del comprimido.

Factores tecnológicos que influyen en la liberación y disolución de los fármacos a partir de los comprimidos

a) Fuerza de compresión y porosidad de la masa del comprimido

A medida que la fuerza de compresión aumenta, las superficies de contacto establecidas entre las partículas son mayores, las superficies de adhesión interparticular serán más grandes y por tanto habrá menos espacio vacío. Esto se traduce en una porosidad del comprimido cada vez menor, hasta un cierto límite a partir del cual toda fuerza superior ya no podrá actuar. Es entonces cuando la mezcla pulvulenta, que constituye el comprimido, ha alcanzado su compactación máxima.

Los poros son una vía de entrada importante del agua en el seno del comprimido. Disminuir la porosidad del comprimido constituye una disminución potencial de su velocidad de disgregación y de la velocidad de disolución del fármaco.

A continuación se harán algunas consideraciones:

- De forma general, la disminución de la porosidad debida a un aumento de la fuerza de compresión, aumenta el tiempo de disgregación y disminuye la disolución, pero existe una zona de porosidad óptima para la cual los poros son aún suficientemente amplios como para permitir la penetración del líquido de disgregación. Esta porosidad óptima puede permitir una buena disgregación: el agua puede penetrar más rápidamente en un poro hidrófilo estrecho, ya que la presión capilar es inversamente proporcional al diámetro de los poros. Si se admite una influencia del hinchado sobre la disgregación, los poros deben ser suficientemente estrechos como para permitir que el gránulo hinchado ejerza presión.
- Es necesario considerar el diámetro de los poros y su distribución. A porosidad igual, pueden corresponder poros de diámetro pequeño "irrigando" completamente el comprimido y provocando una disgregación micro o macrogranular rápida. Así, si se quiere estimar la biodisponibilidad no sólo debe medirse la porosidad global del comprimido, sino también la distribución de poros de diferente tamaño, que podrá ser determinada por un medidor de poros de mercurio que trabaja bajo un gradiente de presión.
- La formulación modula la influencia de la fuerza de compresión. Los poros se podrán llenar más o menos por el líquido de disgregación. Si se encuentran tapizados por un revestimiento de sustancias hidrófilas, como los gránulos de almidón, la penetración del agua será rápida. Si sus paredes son hidrófobas la penetración será lenta.
- La progresión del agua a través de los poros es importante, cualquier fenómeno capaz de hacerla más lenta, como la viscosidad, frenará la disgregación y la disolución. De esta manera, los productos capaces de aumentar la viscosidad, como las gomas, alginato sódico o gelatina, provocarán disgregaciones más lentas y no se deberán utilizar en gran cantidad.
- Existe una fuerza de compresión óptima. Varios autores han demostrado que si bien la velocidad de disolución disminuye con la fuerza de compresión, existe una fuerza de compresión para la que aparece una mejora en la disolución.

- Para ciertas fuerzas de compresión existe una ruptura de los cristales, aumentando la superficie del fármaco ofrecida a la disolución. Van Ooteghem (citado por Añache, 1983, p. 249), al analizar el tamaño de las partículas a partir de la disgregación, constató esta ruptura de partículas. Observó, por otra parte, y por el contrario, una reaglomeración de las más pequeñas. Cuando la fuerza de compresión aumenta más allá del nivel que provoca la ruptura de los cristales, la disgregación y la disolución son defectuosas como consecuencia de la importancia de los enlaces interparticulares; por ejemplo, formación de puentes interparticulares por fusión en la superficie. Debe señalarse que en el caso de estructuras comprimidas hidrófilas, el aumento de la fuerza de compresión puede acelerar la velocidad de disgregación.
- Debe tenerse en cuenta la elevación de la temperatura durante la compresión. Esta varía mucho según los autores y las condiciones de compresión. Su medida ha podido ser utilizada para la determinación del efecto de los lubricantes, que disminuyen las fricciones y por tanto la liberación de calor. Esta elevación de la temperatura es suficiente para provocar la fusión de ciertos lubricantes grasos y de ciertas mezclas eutécticas. La fusión de los lubricantes grasos puede provocar el recubrimiento de las partículas de fármaco por una capa hidrófoba, que frenaría su humectación y su disolución. Por último, esta elevación de temperatura puede modificar el estado cristalino de ciertas formas metaestables y modificar la velocidad de disolución de los fármacos.

b) Tipo de máquina compresora

La fuerza aplicada durante la compresión se encuentra mejor repartida en el comprimido obtenido con una máquina rotativa, trabajando con los dos punzones, inferior y superior; los comprimidos así formados son más homogéneos desde el punto de vista de la dureza y, por consiguiente, de la porosidad y disolución. En el caso de una máquina alternativa, se producen comprimidos menos homogéneos, presentando zonas más duras en la cara correspondiente al punzón superior. Los lubricantes, al disminuir las fuerzas de fricción, permiten un mejor reparto de las fuerzas en la masa a comprimir.

También influye la velocidad de compresión y la forma de los comprimidos, factores determinados por el tipo de máquina, que inducen una relación "superficie ofrecida a la disolución/volumen del comprimido" variable.

c) Métodos de fabricación

- **Compresión directa**

El tiempo de disgregación y la velocidad de disolución dependen de los excipientes utilizados. Estos deberán presentar propiedades de enlazantes secos y favorecer el desmoronamiento.

En general, para este método, existe el riesgo de aglomeración y de soldadura parcial de las partículas de los fármacos poco hidrosolubles; la distribución de poros de diferente tamaño es bastante homogénea; y la disgregación es microgranular.

La incorporación de derivados hidrófilos, no hidrosolubles, como los almidones o las celulosas (Avicel), que "bombean" el agua hacia el interior del comprimido, facilita la liberación y la disolución de los fármacos poco hidrosolubles. Sin embargo, los almidones nativos no modificados, al ser poco compresibles, provocan una mala cohesión del comprimido (friabilidad). La elaboración de los almidones modificados del tipo de los carboximetilalmidones permite mejorar este problema.

- **Granulación**

La granulación del polvo a comprimir permite un aumento en la densidad de éste, así como la constitución de un gránulo que resbale mejor en la tolva de alimentación de la máquina.

La dureza del gránulo repercute sobre la velocidad de disolución ulterior del fármaco. Si el gránulo es duro, su reparto granulométrico influirá sobre la porosidad del comprimido; los gránulos relativamente grandes provocan una porosidad elevada. Si el gránulo es friable, su

granulometría importará poco, ya que durante la compresión se producirá una ruptura del gránulo y una reorganización de la disposición de las partículas.

El modo y las condiciones de granulación influyen ampliamente sobre la dureza y la porosidad del gránulo para la compresión:

- Granulación en seco

La granulación en seco permite, en general, una disgregación más rápida, pero la fuerza de compresión no debe ser demasiado elevada, para que no origine la formación de zonas demasiado compactas difíciles de destruir.

En la disgregación, estos gránulos puros, restituidos, sólo permiten la disolución del fármaco por difusión, lo que frena la liberación rápida. La liberación de calor durante la compresión puede provocar ciertas modificaciones.

Es necesaria la adición de disgregantes. Añadidos en la fase externa provocan una disgregación macrogranular más rápida, pero una disolución relativamente lenta, por difusión, fuera de los gránulos restituidos por la disgregación. Se aconseja, para una liberación rápida, añadir la mitad del disgregante en el gránulo antes de la granulación y el resto en la fase externa. La disgregación será entonces microgranular y la disolución más rápida.

- Granulación húmeda:

Es muy utilizada para la compresión de una mezcla de polvos. Necesita distintas operaciones que pueden interferir sobre la liberación y la disolución del fármaco:

Humectación del polvo con la incorporación de un líquido. Esta adición debe ser regular para obtener un gránulo homogéneo.

La estandarización del tiempo de mezclado es muy importante: Chalmers (citado por Añache, 1983, p. 251) y cols., constataron modificaciones del tiempo de disolución de 50% para una diferencia de tiempo de mezcla de medio minuto.

La naturaleza del líquido, su volumen y concentración, condicionan la porosidad final del gránulo y su dureza, y por tanto, la velocidad a que se liberará el fármaco.

De manera general, el gránulo será más duro, con un tiempo de disolución más lento, en las siguientes condiciones:

- Si se utiliza una cantidad relativamente importante de líquido.
- Si se utiliza una solución de aglutinante (si el polvo a granular contiene gran proporción de compuestos hidrosolubles, será aconsejable la humectación con agua o con un jarabe simple). Si se ha utilizado un aglutinante, éste recubre al gránulo de una película que frena ligeramente la difusión del fármaco fuera del gránulo. Esta disminución de la disolución será mayor cuanto más elevada sea la concentración del aglutinante. En concentraciones adecuadas, el aglutinante puede, por el contrario, facilitar la humectación de las partículas hidrófobas.
- La granulación propiamente dicha se realiza con distintos tipos de granuladores, obteniéndose masas con diferente grado de compactación y gránulos de diferente dureza. El paso formado a través de una rejilla perforada da un gránulo más denso que el obtenido por el paso a través de un tamiz.
- El secado del gránulo puede introducir cierto número de modificaciones como la recristalización de los fármacos, en forma de hidratos, lo que provoca una disminución de la velocidad de disolución. La humedad residual del gránulo condiciona la cohesión final después de la compresión y por lo tanto su disgregación. Es recomendable desecar a una humedad constante y trabajar, si es posible, en atmósfera acondicionada si se quiere asegurar la reproducibilidad de la velocidad de disolución. Este fenómeno ha sido descrito para la fenolftaleína (Añache, 1983, p. 252).

- La granulometría final del gránulo influye sobre la porosidad del comprimido, sobretodo si es relativamente duro. Cuanto mayor es el gránulo, mayor será el volumen poroso del comprimido. Cuando el fármaco es hidrófobo, el gránulo se disgregará difícilmente y la disgregación restituirá los gránulos de partida. En este caso interesa conseguir gránulos tan pequeños como sea posible a fin de facilitar la disolución.

Factores de formulación que influyen en la liberación y la disolución de los fármacos a partir de los comprimidos

Los excipientes necesarios para la elaboración de un comprimido pueden tener un papel muy importante sobre la biodisponibilidad de los fármacos. Esta influencia es más importante cuanto menor sea la dosis de fármaco en el comprimido y cuanto menos absorbible sea éste en estado puro. La formación de diversos complejos, que favorecen la disolución de fármacos poco hidrosolubles, o, a la inversa, la formación de complejos insolubles que inhiben la absorción, así como la adsorción sobre ciertos diluyentes, son las manifestaciones más corrientes de estas interacciones entre fármaco y excipiente.

a) Diluyentes

En el caso de fármaco presente en muy poca cantidad y absorbibilidad relativamente pequeña, la influencia del diluyente deberá ser estudiada con mucho cuidado, ya que son numerosos los riesgos de adsorción sobre excipientes como el caolín, bentonita, hidróxido de aluminio, carbonatos de calcio o magnesio y fosfatos.

En general, se prefieren diluyentes hidrosolubles, como la lactosa o ciertos productos de hidrólisis del almidón, si el fármaco es de naturaleza hidrófoba.

b) Aglutinantes⁵⁵

Los aglutinantes utilizados en solución en la granulación húmeda, frenan la liberación y la disolución de los fármacos. Se ha demostrado que la viscosidad desarrollada por distintos aglutinantes disminuye la disolución cuando se añaden a concentraciones crecientes; sin embargo, no existe una relación directa entre la velocidad de disolución y la viscosidad. La polivinilpirrolidona (PVP) y el engrudo de almidón son los más favorables.

Cuando el fármaco es hidrófobo, la utilización de la solución acuosa de un agente viscoso para la granulación húmeda puede tener un efecto beneficioso en la disolución de éste. Envuelto las partículas de fármaco de una película hidrófila, el aglutinante puede facilitar su humectación y su disolución. Jaminet (citado por Añache, 1983, p. 254), comparó la acción de diversos aglutinantes sobre la biodisponibilidad del fenobarbital. Demostró que después de la utilización de un aglutinante en solución, la disolución es generalmente mejor.

Por otra parte, llama la atención el caso de las gelatinas. Existen dos tipos de gelatinas, A y B, obtenidas por hidrólisis ácida y básica respectivamente. La primera, de punto isoeléctrico de 7 a 9.2, es más favorable a la disolución del fenobarbital, ácido muy débil, que la forma B, cuyo punto isoeléctrico es de 4.7 a 5.8. Por tanto, la carga iónica de la gelatina interviene en el proceso de disolución de los fármacos ácidos o bases débiles y es conveniente, cuando se desee utilizar, elegir el tipo de gelatina en función de la naturaleza ácida o básica del fármaco.

c) Disgregantes

La función de los disgregantes es aportar agua al seno del comprimido, entre las partículas y los gránulos constitutivos, a fin de realizar, por un mecanismo, la relajación de los enlaces

⁵⁵ Es importante señalar que se estudiaron los aglutinantes utilizados en granulación por vía húmeda. Los aglutinantes para granulación seca o compresión directa son de naturalezas extremadamente diversas y su incidencia en la biodisponibilidad es cada vez un caso particular.

de cohesión. Según Delonca (citado por Añache, 1983, p. 254), estos disgregantes se pueden clasificar en tres grupos:

- Aquellos que se hinchan en presencia de agua, sin disolverse. Bombean el agua de gránulo a gránulo.
- Los que se disuelven en el agua hinchándose y formando un gel; pero la viscosidad desarrollada frena el ingreso del agua y por tanto la disgregación. Se forma una capa viscosa espesa que sólo deja atravesar lentamente, por difusión, los fármacos disueltos.
- Los almidones. Insolubles, pero particularmente hidrófilos, son en la mayoría de los casos, excelentes disgregantes. La observación del efecto beneficioso de una red continua de gránulos de almidón en el seno del comprimido, por una parte, y del hinchamiento de los comprimidos que no contiene ningún elemento capaz de hincharse, por otra, ha conducido a la hipótesis de la repulsión interparticular: el agua, conducida y distribuida en el seno del comprimido por la red continua hidrófila, provoca la anulación de las fuerzas de cohesión interparticulares como las de Van de Waals, capilares⁵⁶, puentes de hidrógeno.

La elección de un disgregante se realizará en función de los imperativos de tecnología y de biodisponibilidad. ya que los diversos disgregantes, a su concentración óptima para la disgregación, no siempre conducen a la obtención de comprimidos tecnológicamente válidos.

Los factores a considerar en la elección de un disgregante son:

1. Concentración:

Existe, para una mezcla dada, una concentración óptima de agente disgregante:

⁵⁶ Fuerzas capilares: Son fuerzas de adhesión debidas a la humedad adsorbida en la superficie de la partícula.

- Para los agentes cuyas partículas se hinchan en contacto con el agua, agentes hidrosolubles, será necesario alcanzar una cierta concentración eficaz pero no sobrepasarla, pues la viscosidad desarrollada frena el esparcimiento del agua a través de los comprimidos y por tanto su disgregación.
- Para los almidones y los productos que no se hinchan, agentes insolubles, la concentración óptima es aquella que corresponde a la formación de una red continua de almidón alrededor de las partículas, de un grupo de partículas o de los gránulos. Esta concentración óptima está en función del tamaño granulométrico de las partículas o de los gránulos a comprimir, cuanto más pequeño sea este tamaño, más elevada será la concentración necesaria de almidón. Para una misma granulometría, se deberá utilizar una mayor cantidad de almidón de partícula de gran tamaño (por ejemplo, de patata: 10-100um) que de un almidón de tamaño pequeño (de arroz: 4-8um).

2. Modo de introducción del agente de disgregación

Durante una compresión directa, el disgregante se añade por fracciones sucesivas en el transcurso de la mezcla. Cuando la compresión se realiza mediante una granulación previa, se debe introducir la mitad del disgregante en la fase interna y la otra mitad en la fase externa. Si el gránulo no es muy duro, durante la compresión tiene lugar una reordenación y la totalidad del disgregante puede añadirse en la fase interna.

d) Lubrificantes y agentes de deslizamiento

Resumiendo lo visto en cápsulas duras, la frecuente naturaleza hidrófoba dificulta la humectación y por tanto la disolución del fármaco, ya que en su máxima acción, pueden recubrir el fármaco de una capa continua, acentuándose este fenómeno durante la realización de mezclas prolongadas debido a la rotura de las partículas de los lubricantes y agentes de deslizamiento derivados de ácidos grasos (estearatos, palmitoestearatos). Ciertos productos como el talco, cuyas partículas se agrupan en montón, tiene menor tendencia a envolver las partículas de fármaco de una capa hidrófoba.

Los factores a considerar en la elección de lubricantes y agentes de deslizamiento son:

1. Punto de fusión

El punto de fusión de los lubricantes y agentes de deslizamiento derivados de ácidos grasos (estearatos, palmitoestearatos), así como su viscosidad en estado fundido, pueden tener una influencia sobre la velocidad de disolución de los fármacos. El calor desarrollado durante la compresión puede provocar el reblandamiento o la fusión de ciertos agentes que, en función de su viscosidad en estado fundido, recubren de manera más o menos completa las partículas de fármaco. Así, los agentes que funden a temperaturas más bajas son los que frenan la disolución. Es importante señalar que Jaminet (citado por Aïache, 1983, p. 257) constató que el talco, que no presenta fenómeno de fusión, afecta menos a la velocidad de disolución de que los cuerpos grasos.

2. Concentración

Los lubricantes y deslizantes también poseen una concentración óptima de utilización:

- suficiente para permitir una buena disminución de la fricción, adherencia y un buen flujo;
- inferior a la que provocaría una excesiva hidrofobia del fármaco.

3. HLB (Balance hidrófilo-lipófilo)

El HLB de los lubricantes puede intervenir en la velocidad de disolución; los lubricantes de cadena hidrocarbonada corta dan tiempos de disgregación y de disolución más rápidos que los que poseen una cadena hidrocarbonada larga; debido a que los derivados de cadena grasa corta (HLB elevado) son menos hidrófobos. Sin embargo, no debe exagerarse la importancia de una hidrofobia moderada, puesto que los líquidos del medio gastrointestinal poseen un alto poder humectante debido a la presencia de sales biliares. No debe subestimarse la posibilidad de adsorción de fármacos a bajas dosis sobre el talco, y el riesgo de hidrólisis de ciertos compuestos, como el ácido acetilsalicílico.

En la figura siguiente se esquematiza la fase biofarmacéutica de un fármaco presentado en comprimido, así como los factores que influyen en su absorción.

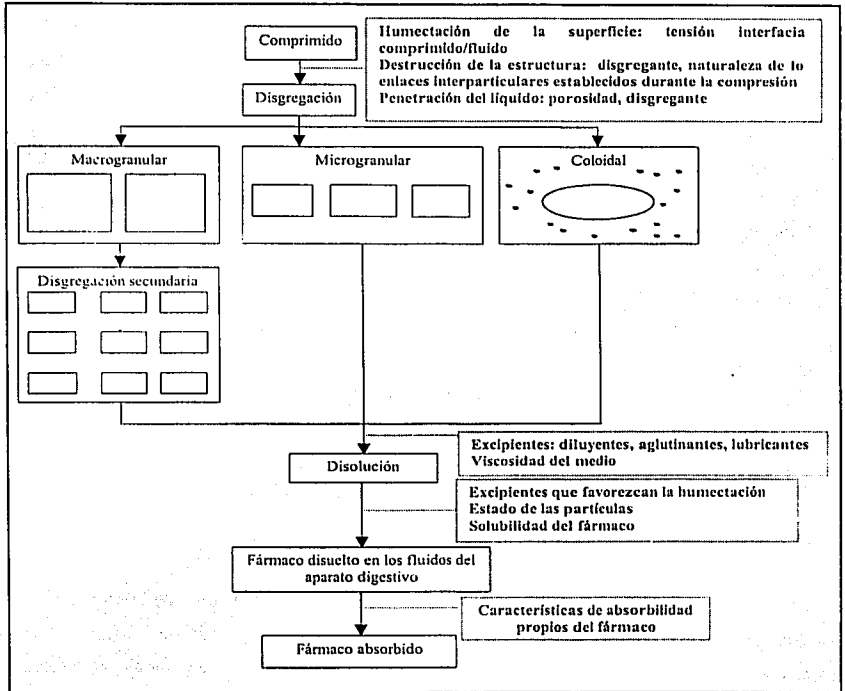


Fig. 2.20. Fase biofarmacéutica de un fármaco presentado en comprimido administrado por vía oral.

2.2.3.2.3.4. Comprimidos recubiertos (Añache, 1983, pp. 260-266; Cruz, 1998, s/p)

A) Comprimidos no gastroresistentes

Estas formas se utilizan con la finalidad de: (1) proteger un fármaco de la degradación por los agentes exteriores (oxígeno, humedad, luz); (2) aislarlo de otro fármaco con el que es incompatible; (3) enmascarar un sabor desagradable.

En general, la influencia de estos recubrimientos no gastroresistentes en la liberación y la disolución de los fármacos es pequeña, puesto que son solubles en medio gástrico. Sin embargo, el tiempo necesario para la disolución del recubrimiento puede causar cierto retraso, en particular en el caso de grageas con azúcar.

Grageas

La capa de recubrimiento está compuesta por diversos estratos de espesores desiguales. El barniz en contacto con el núcleo se adhiere fuertemente a éste. La capa de sellado, constituida por productos muy hidrófilos e hidrosolubles (goma laca), se disuelve rápidamente en el medio acuoso gastrointestinal, sea cual sea el pH. La capa de engrosado, formada por la adición de polvos⁵⁷ y jarabes⁵⁸, es una capa de sacarosa finamente cristalizada, muy hidrosoluble; los productos pulvulentos favorecen la porosidad del recubrimiento y la penetración del agua. La capa final de pulido es porosa y muy fina.

Estudios de porosidad de la superficie, realizados con el picnómetro⁵⁹ de helio, han permitido demostrar la disminución de la porosidad de la superficie por el grageado con relación al núcleo, lo que asegura a éste una verdadera protección. La penetración del agua es más lenta que en el comprimido no recubierto. Se realiza por erosión de la capa de recubrimiento mediante la disolución de su esqueleto hidrosoluble. Los factores que

⁵⁷ CaCo₃ 35%, caolín 16%, talco 20%, azúcar 20%, acacia 4%, TiO₂ 5%.

⁵⁸ Azúcar 50%, gretetina 5%, acacia 1.5%, PVP 1.5%, H₂O cbp 100%.

⁵⁹ Picnómetro: Recipiente de capacidad y masa conocidas que determina la densidad de sólidos y líquidos.

interfieren sobre la rapidez de disolución de esta capa, y por consiguiente sobre la absorción, son: (1) la hidrosolubilidad de sus constituyentes, (2) su espesor y (3) la cantidad y la naturaleza del polvo añadido en las etapas de engrosado y alisado (esto influye en la porosidad del recubrimiento).

Debe subrayarse que la porosidad de la superficie difiere bastante de una fabricación a otra, y que puede ser relativamente importante, a pesar de la capa final de pulido poco hidrófila.

Comprimidos con recubrimiento de película

Se obtienen mediante el depósito en la superficie del núcleo de una película de algunas micras de espesor, cuya composición⁶⁰ asegura a la vez la protección del comprimido y la difusión adecuada del fármaco en los medios biológicos. De hecho, en el caso de los recubrimientos no gastrorresistentes, la película es soluble en medio gástrico.

En cuanto a la biodisponibilidad, sólo aparece el problema de un posible retraso de la liberación si el recubrimiento es demasiado espeso o si sus propiedades se modifican durante la conservación. El espesor de la película está condicionado por la viscosidad de la solución del agente filmógeno y por el número de capas depositadas.

B) Comprimidos con recubrimiento gastrorresistente

Estas formas se utilizan con la finalidad de:

- a) regular el ritmo de la liberación en el tiempo (formas de liberación modificada),
- b) fijar el nivel del aparato digestivo en el que se realizará la liberación, con el fin de:
 - proteger el fármaco de la posible acción desnaturizante del jugo gástrico, por ejemplo la eritromicina y la pancreatina;
 - prevenir un efecto vomitivo de ciertos fármacos (sales de hierro, dietilestilbestrol) o un efecto negativo para el buen desarrollo de la digestión gástrica (fármacos alcalinos):

⁶⁰ Agente filmógeno (hidroxipropilcelulosa, Eudragit E), plastificante, opacantes.

- evitar el contacto con la mucosa gástrica de productos corrosivos para ésta (salicilato sódico que al contacto con el medio gástrico ácido se transforma en ácido salicílico);
- impedir o dificultar la disolución en los líquidos del aparato digestivo de fármacos que deban actuar en las partes distales del intestino delgado o a nivel del colon (antisépticos intestinales).

Este recubrimiento gastrorresistente, enterosoluble, denominado entérico, puede ser aplicado sobre: partículas, gránulos para compresión o cápsulas, y la forma farmacéutica misma: comprimido, cápsula.

Un buen recubrimiento entérico debe presentar ausencia de toxicidad e inercia química y fisiológica. La película formada en la superficie de la forma farmacéutica debe adherirse perfectamente al núcleo, presentar un espesor constante, una cierta flexibilidad y una buena resistencia mecánica, no presentar poros. Los factores que influyen en la absorción de un fármaco con recubrimiento gastrorresistente son:

a) Tiempo de resistencia al jugo gástrico del recubrimiento

El recubrimiento deberá resistir en el medio gástrico a: (1) ser embebido por el medio, sobre todo si presenta una cierta porosidad; el núcleo impregnado de líquido puede hincharse y provocar fisuras en el recubrimiento; (2) la acidez del medio; (3) la acción proteolítica de la pepsina. La resistencia se deberá manifestar durante un tiempo relativamente largo. El tiempo de permanencia gástrica puede variar de 1 a 6 horas, y algunas veces aún más.

b) Vaciado gástrico

Con una forma entérica del tipo del comprimido o de la cápsula recubiertas, la influencia del vaciado gástrico sobre la rapidez de la liberación es una ley del todo o nada: el comprimido o la cápsula puede pasar inmediatamente al píloro y la liberación será rápida; o

puede quedarse en un lugar del estómago o en el seno del bolo alimentario y abandonar el estómago en un tiempo indeterminado, no previsible, que puede alcanzar seis horas.

La influencia de las condiciones de administración es notoria, ya que si el comprimido se toma en ayunas con un vaso de agua, pasará más rápidamente al intestino delgado. Para una cápsula de disgregación gástrica, cuyo contenido sean elementos gastroresistentes, es posible obtener una liberación regular al ser administrada durante o después de una comida, pues los gránulos pasarán progresivamente al intestino en cada dilatación del piloro. Y, la acción se prolongará más tiempo.

En el caso de un comprimido formado por un núcleo gastroresistente y una capa externa gastrodisgregable, que contienen ambos el mismo fármaco, una evacuación demasiado rápida hacia el intestino provoca la liberación simultánea de dos dosis del mismo fármaco, pudiendo provocarse una sobredosificación. Esta forma se debe evitar para todo fármaco que presente un margen de seguridad estrecho.

Finalmente, ciertos recubrimientos perfectamente gastroresistentes son susceptibles, durante una permanencia prolongada en el estómago, de embeberse de líquido gástrico, difundiendo éste hasta el núcleo alcanzando el fármaco que se pretendía proteger.

c) Tipo de agente filmógeno gastroresistente enterosoluble

La liberación en el medio intestinal debe ser rápida. Para su liberación se aprovechan las diferencias de composición y de propiedades físicas entre el medio gástrico e intestinal (pH, presencia en el intestino de sales biliares, lipasa, tripsina y quimotripsina). Así, se pueden clasificar en tres grupos a los agentes filmógenos:

Filmógenos que se disuelven en función del pH

El pH del medio gástrico es de 1 a 3.5 y se eleva por dilución durante una comida hasta 5. Así pues, es deseable que un recubrimiento entérico resista un pH inferior o igual a 5. Pero

no debe perderse de vista que el pH del duodeno es próximo a 5. En este caso el recubrimiento debe disolverse o disgregarse a partir de un pH de 5.5, lo que es difícil. La liberación del fármaco a nivel de duodeno, a partir de formas verdaderamente gastrorresistentes, puede ser difícil. El pKa del agente filmógeno condiciona el grado de gastrorresistencia y el nivel de liberación intestinal.

En la siguiente tabla se muestran los principales agentes filmógenos que se disuelven en función del pH, así como su pH inicial de disolución.

Agente filmógeno	pH inicial de la disolución	Observaciones
Acetofalato de celulosa	5.7 – 5.9	Viscosidad de 90 cps; un 30% de ftalato aumenta el tiempo de disgregación intestinal
Acetofalato de almidón	5.7 – 5.9	
Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa	5.0 – 5.5	
Acetofalato de polivinilo	5.5	Posee gran resistencia gástrica
Hemiésteres de copolímeros de etileno y de anhídrido maleico	Etilico 4.5	
	N – propílico 5.0	
	N – butílico 5.4	
	N – hexílico 6.4	
Hemiésteres de polimetilvinil éster / anhídrido maleico	N – heptílico 7.0	
	N – propílico 5.6	
	N – butílico 6.0	
Copolímeros de estireno y de anhídrido maleico	3.4	Poca resistencia en medio gástrico; es necesario reforzarla con talco
Eudragit L	6.0	
Eudragit S	7.0	
Eudragit L30D	5.5	Muy sensible al pH, electrolitos y a los disolventes orgánicos

Tabla 2.3. pH de disolución de los principales agentes filmógenos gastrorresistentes.

Filmógenos que se degradan por proteólisis en el intestino

Las proteínas utilizadas para formar recubrimientos gastrorresistentes no son susceptibles de ser digeridas por la pepsina en medio ácido, pero sí por la tripsina a pH intestinal. Los principales productos de esta clase son el gluten y la ceína que han dado resultados inconstantes, y la queratina cuyo ataque comienza en medio gástrico. Estos productos están prácticamente abandonados.

Filmógenos grasos

Las materias grasas utilizadas para este tipo de recubrimiento se emulsionan y sufren una hidrólisis parcial en el intestino. Deben presentar un punto de fusión ligeramente superior a 37 °C, a fin de no reblandecerse demasiado en el estómago.

Se han utilizado diversos excipientes grasos como cera de carnauba y ácido esteárico, así como productos semisintéticos (precírol).

Este tipo de recubrimiento se utiliza en particular para la elaboración de ciertas formas de acción modificada, que serán tratadas más adelante.

d) Núcleo

Debe tener la forma más redondeada posible, sin ángulos vivos que al recubrirse menos sean puntos frágiles. Algunas veces debe ser recubierto por una capa protectora cuando:

- su superficie es pulverenta,
- contiene una sustancia incompatible con la película gastrorresistente; pueden presentarse algunas incompatibilidades entre el recubrimiento y el núcleo si éste contiene fármacos alcalinos, lo que disminuye la resistencia del recubrimiento en medio gástrico; por el contrario, un núcleo ácido prolonga la disgregación intestinal, caso en el que es necesario intercalar un recubrimiento neutro entre el núcleo y la película.

e) Características físicoquímicas de la solución del agente filmógeno

Tensión superficial

Es necesario que sea lo más baja posible para permitir una buena humectación del núcleo, induciendo una buena adherencia de la película a éste.

Viscosidad

Deber ser relativamente baja para permitir un recubrimiento mediante capas finas y regulares; así como, una orientación más fácil de las moléculas, constituyendo una estructura con más cohesión y más impermeable.

f) Excipientes

Plastificantes

Su naturaleza puede interferir sobre la permeabilidad del recubrimiento. Los plastificantes insolubles en agua refuerzan la impermeabilidad al agua (ftalato de dietilo), mientras que los plastificantes hidrosolubles (diacetina) son perjudiciales.

Polvos inertes

Se utilizan para favorecer el secado. Si son hidrófilos (óxido de titanio, carbonato cálcico) son negativos para la impermeabilidad de la película. El talco y el estearato de magnesio, por el contrario, de naturaleza hidrófoba, favorecen la impermeabilidad del recubrimiento y aumentan el tiempo de disgregación. Se pueden utilizar en particular para reforzar la gastrorresistencia, pero sin exceso para no disminuir el tiempo de liberación en el intestino.

g) Espesor de la película

Debe ser suficiente para asegurar la gastrorresistencia. Se ha podido demostrar que el tiempo de disolución es proporcional al espesor de la capa. La intensidad de este efecto depende de los productos, siendo particularmente claro para el acetofalato de celulosa.

h) Tecnología de aplicación

Según el recubrimiento se efectúe en turbina o en capa de aire, se obtendrán distintas calidades de recubrimientos. Wagner (citado por Añache, 1983, p. 269) constató que, para una misma cantidad de agente filmógeno, la técnica de la capa de aire permite obtener desintegraciones más rápidas del recubrimiento gastrorresistente, que la obtenida por el método de la turbina.

La corriente de secado no debe ser violenta puesto que podría causar irregularidades en el espesor de la película.

A menudo no se aconseja usar calor a pesar de que favorece la movilidad de las moléculas y, por tanto, su redistribución en una estructura con mejor cohesión y mayor impermeabilidad. Si se recurre al calor debe hacerse con moderación puesto que como consecuencia de un secado demasiado rápido en superficie, se pueden producir poros, al evaporarse el disolvente que permanece en las capas más internas.

2.2.3.2.3.5. Formas farmacéuticas de liberación modificada

En la literatura se encuentran numerosos términos variados que sirven para describir estas formas y el modo de liberación del fármaco. Nelson (citado por Añache, 1983, p. 283) los clasifica según tres tipos:

a) Forma de liberación o de acción sostenida

Forma farmacéutica que libera inicialmente una cantidad suficiente de fármaco biodisponible para alcanzar la respuesta farmacológicamente deseada, tan rápidamente como lo permitan las propiedades del fármaco que condicionan su absorbilidad, y que permite el mantenimiento de la actividad al nivel inicial durante un número de horas deseado, superior a la duración de la actividad resultante de la administración de una dosis única, normal.

Una preparación de liberación sostenida debe ser formulada de tal manera que la velocidad de liberación del fármaco, después del establecimiento de la concentración inicial, sea igual a la velocidad de eliminación o de inactivación.

b) Forma de acción o liberación prolongada

Las formas de acción prolongada han sido definidas como formulaciones en las que el fármaco es inicialmente biodisponible en cantidad, sea suficiente o en exceso (pero no peligroso), respecto a la cantidad necesaria para producir la respuesta terapéutica deseada; por otro lado, estas formas liberan el fármaco a una velocidad tal que provoca un aumento apreciable de la duración de la acción en relación con una dosis única normal.

c) Formas de acción o liberación repetida

Son preparaciones que proveen una dosis única normal de fármaco, y que además, está diseñada para liberar otra dosis simple, en un determinado momento después de la administración.

La figura 2.21. representa los diferentes perfiles plasmáticos teóricos correspondientes a estas definiciones.

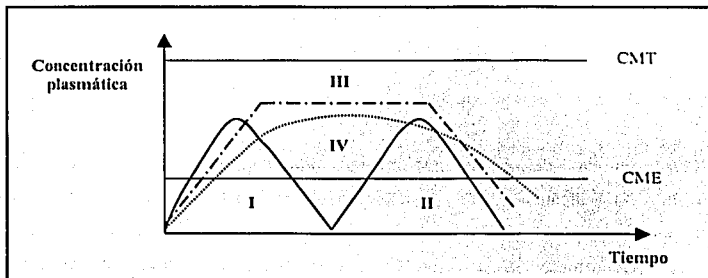


Figura 2.21. I Dosis única normal. II Forma de retardo o 2ª dosis de una forma de acción repetida. III Forma de liberación sostenida. IV Forma de acción prolongada.

La principal limitación para este tipo de formas farmacéuticas es el tiempo de vida media. Los fármacos que tienen un tiempo de vida media de ocho o más, tienen un periodo de acción suficientemente largo. Una forma de acción prolonga sólo está justificada para fármacos con tiempos de vida media comprendidas entre cuatro y seis horas. Los fármacos con tiempos de vida media muy corta (una hora o menos) difícilmente pueden ser incorporados en estas formas si su dosis terapéutica normal es demasiado elevada, pues la cantidad de fármaco contenido en una forma de liberación modificada es, en general, de dos a tres veces mayor que la dosis clásica y se obtendría una forma con una dosis de fármaco muy elevada de grandes dimensiones difícil de ingerir. Otra limitación importante es la toxicidad elevada de sustancias con IT muy estrecho y cuya posología deba ser precisa e individual.

A) Liberación discontinua: liberación por disgregación regulada

Las formas de liberación discontinua se obtienen por recubrimiento de los distintos soportes del fármaco, tales como: comprimidos, granulados, microgranulados, polvos, líquidos y

micelas. En estas formas, la liberación es paralela a la destrucción del recubrimiento o del gránulo (hidrólisis o disolución). Por tanto, los factores que influyen sobre la liberación son:

- En los recubrimientos sensibles a las enzimas la destrucción del recubrimiento depende de las variaciones individuales de los sistemas enzimáticos.
- La liberación a partir de los polímeros enterosolubles está condicionada por la velocidad del vaciado gástrico y las variaciones individuales de pH.
- Independientemente del tipo de agente de recubrimiento, influye el espesor del mismo.
- Método de granulación, el tipo de líquido y el tamaño de los gránulos.

Después de explicar la cinética de liberación se retomara la influencia de estos factores en las formas de liberación discontinúa.

Cinética de liberación discontinúa

La liberación a partir de estas formas de liberación modificada transcurre, en general, según una cinética de orden uno, con respecto a la cantidad de fármaco que falta por liberar, y la cantidad de fármaco Q_t liberado en el tiempo t será:

$$Q_t = (1 - e^{-K_r t})$$

Ecuación 2.21.

donde:

- K_r = Constante de velocidad de liberación
 t = Tiempo
 Q_t = Cantidad de fármaco liberado

Si la forma libera inmediatamente una fracción f_i de la dosis inicial, Q_0 , y libera la fracción f_s según una cinética de orden uno:

$$Q_t = Q_0 f_i + Q_0 f_s (1 - e^{-Kt})$$

Ecuación 2.22.

donde $f_i + f_s = 1$, si se libera todo el fármaco.

Si se expresa en papel semilogarítmico la cantidad de fármaco que falta por liberar frente al tiempo, se obtiene una recta con una ordenada en el origen igual a $\log(f_s)$ y una pendiente de $-Kt / 2.303$.

Comprimidos de acción repetida

La forma más simple de estas formas farmacéuticas es el comprimido de acción repetida: un núcleo, rodeado de un recubrimiento gastroresistente, enterosoluble, se incluye, por recubrimiento o doble compresión, en un comprimido en el que la capa externa contiene una dosis idéntica de fármaco. En el aparato digestivo, esta capa externa se disgrega rápidamente, dejando libre una dosis inicial de fármaco para obtener un efecto inmediato. Al cabo de cierto tiempo, como consecuencia de la disolución del recubrimiento del núcleo en el intestino, se disgrega y libera una nueva dosis de fármaco.

Esta forma presenta pocas ventajas terapéuticas, a excepción de la comodidad para el paciente que evita las tomas demasiado repetidas o nocturnas. Nelson (citado por Añache, 1983, p. 288) demostró, al estudiar la velocidad del paso de las formas entéricas al intestino, que existen grandes variaciones en el tiempo de retención gástrica de una administración a otra y de un individuo a otro. Después de la ingestión de un comprimido de acción repetida, nunca se puede conocer con precisión el intervalo de tiempo que separa la liberación gástrica de capa externa inmediata y la liberación intestinal del núcleo.

Microgránulos

Si se administra la fracción de retardo en forma de numerosos microgránulos recubiertos se provoca un efecto terapéutico mucho más reproducible. Estos presentan la ventaja de que nunca puede existir una gran concentración de fármaco en un punto determinado del estómago o del intestino por lo que el sistema gastrointestinal tolera mejor las sustancias irritantes. En estas formulaciones de liberación discontinua generalmente se asocian varias fracciones recubiertas del fármaco, capaces de liberarlos a intervalos regulares y definidos. La liberación se programa teniendo en cuenta las propiedades fisiológicas del sistema gastrointestinal, tales como: pH, secreciones, actividad enzimática, tiempo de tránsito.

Se utilizan distintos procedimientos de recubrimiento que condicionan la liberación mediante uno de los factores enumerados anteriormente. Dichos procedimientos consisten en aplicar, sobre una o varias fracciones del fármaco, recubrimientos con tiempos de desintegración o velocidades de disolución crecientes; es decir, de espesor creciente puesto que, como demuestran Chaumeil y Delporte y Jaminet (citados por Aiache, 1983; p. 289), generalmente el periodo de desintegración varía linealmente con el espesor del recubrimiento.

Entre los agentes de recubrimiento se encuentran sustancias: (1) lentamente hidrodispersables o digeribles por las enzimas duodenales e intestinales; (2) hidrolizables por las esterasas (ácidos y alcoholes grasos, como el ácido esteárico; ceras; glicéridos naturales o semisintéticos, aceites hidrogenados, estearato de glicerol); (3) sustancias sensibles a las proteasas (queratina, gluten o cecina).

Otra categoría de agentes de recubrimiento está constituida por los polímeros gastroresistentes, enterosolubles, tipo policarboxílicos, solubles a los pH intestinales, como: acetofalato de celulosa, ftalatos de hidroxipropilcelulosa, copolímeros y ésteres del ácido metacrílico (Eudragit L y S) y copolímeros del ácido maleico.

Estos recubrimientos biodegradables se deben considerar especialmente cuando se quieran formular preparaciones de acción prolongada de fármacos poco solubles.

El ejemplo típico de utilización de recubrimientos grasos hidrodispersables o digeribles es el de los *Spansules* desarrollados por Blythe (citado por Añache, 1983, p. 289). Estos *Spansules* se presentan en forma de cápsulas que contienen gran número de microgránulos con capas de recubrimiento de espesor variable. Clásicamente, la dosis total de fármaco está fraccionada en cuatro partes iguales y cada fracción contiene una centena de gránulos. Un grupo, no recubierto, libera rápidamente la dosis inicial mientras que las otras fracciones poseen recubrimientos de espesor creciente. Si X es el espesor del recubrimiento que retarda al máximo la liberación del fármaco, el primer grupo se recubrirá con una capa de espesor $X/3$, el segundo grupo con una capa de espesor $2X/3$ y la del tercer grupo tendrá un espesor de X . Finalmente se mezclan todas las fracciones, incluida la no recubierta y se encapsulan.

Si el espesor del recubrimiento de cada grupo es uniforme, la liberación se realiza en cuatro tiempos y de forma estrictamente discontinua. Sin embargo, tecnológicamente, se observan ligeras variaciones en el espesor del recubrimiento de cada grupo, de tal manera que algunos gránulos se desintegran antes de lo previsto y el fármaco liberado se adiciona a la cantidad liberada por el grupo precedente. Otros gránulos se desintegran más tarde que la media de su grupo y el fármaco liberado se adiciona al grupo siguiente. Esta interrelación entre las distintas fracciones conduce a una liberación menos brusca, más uniforme, que se asemeja a la liberación continua.

Granulados

El gránulo de liberación regulada puede obtenerse también mediante granulación clásica con un excipiente de retardo. El fármaco se puede disolver o dispersar en una mezcla de grasas y de ceras, triturando y granulando la masa a continuación (los excipientes grasos deben representar 25% de la composición de la forma de retardo). Estos granulados se pueden mezclar con un granulado clásico y ser encapsulados normalmente. Así mismo, la

mezcla (microgránulos recubiertos, gránulos de retardo) se puede comprimir junto con gránulos de acción rápida. El gránulo de liberación regulada puede constituir también una de las capas de un comprimido de multicapas o el núcleo de un comprimido recubierto con la fase de acción rápida.

B) Liberación continua

El mecanismo básico utilizado para la liberación de los fármacos contenidos en forma de liberación continua es la difusión.

Difusión por diálisis a través de una membrana permeable (recubrimiento "barrera")

La liberación continua puede obtenerse aplicando sobre los comprimidos, y sobre todo a los microgránulos, un recubrimiento denominado "barrera", constituido por una película de recubrimiento insoluble en condiciones fisiológicas, pero que realiza la función de membrana permeable. Esta película deja difundir progresivamente el fármaco hacia el medio exterior por un proceso de diálisis⁶¹. Esta técnica supone la utilización de un fármaco suficientemente soluble a los distintos valores fisiológicos de pH.

Los recubrimientos se aplican sobre los microgránulos según distintas técnicas, en particular la microencapsulación. Posteriormente los microgránulos recubiertos se reparten en cápsulas, mezclados o no con una fracción no recubierta, correspondiente a la dosis inicial. Es factible mezclar fracciones de microgránulos de velocidades de liberación distintas con el fin de modular mejor esta liberación.

También pueden ser comprimidos, después de una mezcla con 25 a 30% de excipientes para compresión, que mantienen separados los gránulos y evitan la soldadura de las capas de recubrimiento, lo que impediría la disgregación en el medio digestivo. La película debe ser suficientemente elástica para evitar su rotura durante la compresión.

⁶¹ Diálisis: Proceso que permite separar las sustancias cristalinas disueltas de las que están en estado coloidal mediante una membrana semipermeable.

Entre los polímeros utilizados como agentes de recubrimiento "barrera" se encuentran derivados celulósicos del tipo de la etilcelulosa, adicionados o no de sustancias hidrófilas con el fin de formar microporos (almidón, aerosil, polivinilpirrolidona). Los barnices a base de resinas metacrílicas (Eudragit L y S) son solubles a pH 6 y 7, pero su mezcla permite obtener películas de recubrimiento insolubles y permeables, independientemente del pH, en una zona comprendida entre 2 y 8. También se encuentran disponibles otros tipos de barnices metacrílicos insolubles con una permeabilidad relativamente grande (RL) o relativamente pequeña (RS), que liberan el fármaco por difusión, después del hinchamiento de la película y separación de las macromoléculas, fenómeno totalmente independiente del pH. La mezcla de estos dos productos permite obtener toda una gama de permeabilidades adaptadas a las características de solubilidad del fármaco a liberar. En el caso en el que el fármaco sea ácido o básico su solubilidad estará en función del valor del pH; este efecto se puede compensar mezclando las resinas acrílicas de retardo con las resinas solubles en las condiciones de pH desfavorables para el fármaco (Eudragit E, L o S). Así, la permeabilidad del recubrimiento aumentará cuando la resina asociada se haga soluble y la solubilidad del fármaco disminuya.

Cinética de liberación continua

La liberación del fármaco se efectúa en tres etapas:

- a) Penetración del medio de disolución a través de la membrana, con un hinchamiento de ésta, que induce un cierto periodo de latencia.
- b) Disolución del fármaco en el interior del microgránulo.
- c) Difusión hacia el exterior, a través de la membrana, del fármaco disuelto. La relación que rige la difusión del fármaco a través del recubrimiento "barrera" se basa en la ley de difusión de Fick:

$$Q = \left(\frac{D}{e} \right) \cdot S \cdot (C_1 - C_2) \cdot t$$

Ecuación 2.23.

donde:

- Q = Cantidad de fármaco que pasa la barrera por unidad de tiempo
- t = Tiempo
- D = Coeficiente de difusión del producto a través de la membrana de espesor e
- e = Espesor de la membrana
- S = Superficie de difusión
- C₁, C₂ = Concentración de fármaco a un lado y a otro de la membrana (C₁ en el interior de la forma farmacéutica y C₂ en el medio exterior)

La ecuación de Fick pone en evidencia la proporcionalidad existente entre la velocidad de difusión y la solubilidad del fármaco. Una vez que haya penetrado el agua en el interior de la forma farmacéutica y si la velocidad de difusión es mucho menor que la velocidad de disolución, se formará una solución saturada de fármaco, por lo que la liberación se realizará a velocidad constante, mientras no se haya disuelto todo el fármaco. Es decir, la cinética de liberación será de orden cero, análoga a la de la perfusión intravenosa.

En este caso, C₁ = C_s y C₂ es despreciable:

$$Q = \left(\frac{D}{e} \right) \cdot S \cdot C_s \cdot t$$

Ecuación 2.24.

- C_s = Concentración de saturación del fármaco

y la velocidad de difusión, R:

$$R = \left(\frac{D}{e} \right) \cdot S \cdot C_s$$

Ecuación 2.25.

Esto será así hasta que se libere del 80 al 90% del fármaco. Después, cuando todo el producto esté disuelto o en el caso en que el fármaco se disuelva instantáneamente en el interior de la forma, la velocidad de difusión, R, disminuye paralelamente a la concentración (dC_1/dt) de fármaco en la forma farmacéutica. Entonces, la liberación seguirá una cinética de orden uno:

$$R = V \left(\frac{dC_1}{dt} \right)$$

Ecuación 2.26.

donde:

$$\begin{aligned} V &= \text{Volumen de la forma farmacéutica} \\ dC_1/dt &= -(D S / V e) C_1 \end{aligned}$$

Esta liberación no está influida por las condiciones exteriores, tales como pH, secreciones digestivas, tiempo de tránsito, sino que depende únicamente del tiempo, por lo que reciben el nombre de formas cronodializantes.

Factores que influyen en la liberación continua

a) Permeabilidad de la membrana

La difusión a través de la membrana es posterior a la dilatación de la misma y se realiza a través de los poros. Dichos poros se forman durante el hinchamiento del agente de recubrimiento en el medio digestivo o como consecuencia de la disolución de constituyentes hidrosolubles, incluidos en la película, durante la preparación.

La permeabilidad está relacionada con:

- La composición de la película de recubrimiento: tipo de agente de recubrimiento, presencia o no de plastificantes, presencia o no de sustancias de carga, presencia o no de humectantes, presencia o no de agentes hidrófilos formadores de microporos.
- La porosidad del recubrimiento.
- El espesor de la membrana.
- La superficie de la membrana.

Modificando la composición y el espesor de la película es posible obtener la velocidad de liberación deseada.

b) Solubilidad

c) Tamaño de las partículas

C) Difusión a partir de las matrices inertes insolubles

El fármaco pulverizado puede incorporarse a una matriz, es decir, en una red formada por canalículos más o menos estrechos. Esta red, formada por excipientes inertes, crea un soporte poroso, una especie de esponja en la que los poros están llenos de fármaco, denominado esqueleto de la matriz. Según los excipientes, este esqueleto puede modificarse o disgregarse a lo largo del aparato digestivo o bien conservar su estructura durante todo el tránsito. Estas matrices contienen una dosis única de fármaco, superior a la dosis normal (2 a 3 veces), que se libera progresivamente por difusión lenta, después de la penetración de los líquidos digestivos por los canalículos del soporte poroso.

En este tipo de forma, el fármaco pulverizado está comprimido, mediante distintas técnicas, después del recubrimiento, granulación, mezcla, etc., con uno o varios excipientes insolubles o materias plásticas inertes e insolubles (cloruro de polivinilo, polimetacrilato de metilo) o agentes de recubrimiento insolubles (etilcelulosa, Eudragit de retardo). El

fármaco también puede ser disuelto en la materia plástica antes de ser comprimido. Después de la compresión se obtiene un esqueleto poroso, sólido, inerte, no digerible e insoluble en los jugos digestivos que contiene el fármaco.

Después de la ingestión, cuando el comprimido llega al estómago se libera rápidamente una cierta cantidad de fármaco contenido en los canales superficiales y provee una dosis inicial para la obtención de un efecto inmediato. En algunos casos, si esta dosis no es suficiente se puede incorporar en una capa de disgregación rápida de un comprimido de doble capa, o en la capa externa de un comprimido cuyo núcleo es la matriz inerte.

Cuando los líquidos digestivos penetran en los canaliculos y disuelven el fármaco, éste difunde hacia el exterior a través de los poros. Es decir, los líquidos "lavan" los canaliculos y tiene lugar un agotamiento del fármaco partir del esqueleto de la matriz. Finalmente, una vez agotado, el esqueleto de la matriz se elimina intacto junto con las heces.

Cinética de liberación a partir de matrices inertes insolubles

A medida que se elimina el fármaco de la matriz, la distancia que debe recorrer el fármaco para abandonarla aumenta cada vez más de manera que en el transcurso del tiempo, la porción de matriz que contiene el fármaco se rodea de un esqueleto vacío (porción fantasma) a través del cual debe difundir ese fármaco. Paralelamente, la porción que contiene el fármaco se reduce cada vez más al mismo tiempo que lo hace la superficie de intercambio medicamento / líquidos digestivos. Es decir, la liberación no es lineal.

Higuchi (citado por Añache, 1983, p. 297) ha propuesto que, independientemente del método de obtención de la matriz, la velocidad de liberación de un fármaco a partir de una matriz insoluble sigue la ecuación:

$$Q = \left[\left(\frac{D\varepsilon}{\tau} \right) (2A - \varepsilon C_s) \cdot C_s \cdot t \right]^{1/2}$$

Ecuación 2.27.

donde:

- Q = Cantidad de fármaco liberado del comprimido por unidad de superficie expuesta a tiempo t.
 D = Coeficiente de difusión del fármaco en el medio.
 C_s = Solubilidad del fármaco en el medio.
 ε = Porosidad de la matriz.
 τ = Irregularidad de la matriz (sinuosidad de los canalículos).
 A = Cantidad de fármaco por unidad de volumen de matriz (concentración en la matriz).

Q es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo. Así, la gráfica que representa la cantidad liberada en función de la raíz cuadrada del tiempo es una recta.

El modelo de Higuchi es significativo cuando $2A$ es alrededor de tres veces mayor que εC_s ; por lo tanto está limitado a los productos de poca o moderada solubilidad. Otra limitación de la ecuación de Higuchi es que no tiene en cuenta los efectos del movimiento de difusión del disolvente, ni la posibilidad de que el coeficiente de difusión del fármaco dependa de la concentración en la barrera de difusión, factores que pueden ser importantes cuando aumente C_s . Además, la ecuación no tiene en cuenta una posible unión de la sustancia con la matriz, ni la existencia eventual de un coeficiente de reparto matriz/disolvente.

Factores que influyen en la liberación a partir de matrices inertes insolubles

a) Características de solubilidad y de difusión

La ecuación de Higuchi muestra que la solubilidad del fármaco en el medio y el coeficiente de difusión del fármaco en el medio, influyen en la liberación del mismo.

b) Velocidad de penetración de los líquidos digestivos en los canalículos

La velocidad de penetración de los líquidos digestivos en la matriz puede expresarse mediante la ecuación de Noyes y Withney (Ajache, 1983, p. 296) modificada:

$$V = \frac{K(C_m - C)a}{ML}$$

Ecuación 2.28.

donde:

- V = Velocidad de penetración de los líquidos digestivos en la matriz
- a = Cantidad de fármaco incorporado en la matriz
- M = Peso total de los componentes de la matriz
- L = Longitud total de los capilares de la matriz
- C_m = Concentración máxima de fármaco en el disolvente que penetra en los canalículos
- C = Concentración de fármaco en los canalículos
- K = Combinación de constantes que tienen en cuenta la capacidad de la matriz para formar capilares (porosidad) y el coeficiente de difusión de los líquidos en la matriz

Esta ecuación demuestra que los siguientes parámetros influyen en la velocidad de penetración de los líquidos digestivos y por ende en la liberación:

- Relación masa de fármaco / masa de excipiente

Esta relación permite modificar la velocidad de difusión. Para disminuirla, con lo que se prolonga la liberación, puede aumentarse la masa del excipiente. En la ecuación de Higuchi, también tiene importancia la cantidad de excipiente, puesto que aumentando el volumen de la matriz para la misma cantidad de fármaco, disminuye el valor de la concentración de fármaco en la matriz.

- Reticulación de la matriz

La reticulación de la matriz, representada por L , se puede modificar por la granulometría de los productos, así como por la fuerza de compresión durante la fabricación de los comprimidos; también se puede incrementar la longitud de los capilares mediante el empleo de comprimidos biconvexos.

- Porosidad de la matriz y coeficiente de difusión de los líquidos en la matriz

El valor de la constante K puede disminuirse eligiendo un excipiente inerte, cuya tendencia a formar capilares sea menos marcada o por la adición de una sustancia hidrófoba (como agente de granulación) que permite disminuir el coeficiente de difusión de los líquidos digestivos en el interior de la matriz. Por el contrario, la adición de sustancias hidrófilas (agentes canalizadores) en las mezclas para compresión atraen los líquidos digestivos al interior de la red de canalículos debido a su afinidad para el agua, favoreciéndose la liberación. Así, pequeñas cantidades de tensoactivo añadidas en el disolvente aumentan la velocidad de liberación actuando sobre la porosidad, facilitando la humectación de los poros.

La ecuación de Higuchi, también muestra la importancia de los factores relativos a la porosidad. Así la velocidad de liberación puede modificarse regulando la fuerza de compresión (esto es sólo válido para las matrices plásticas insolubles).

$$\varepsilon = \varepsilon_d + \varepsilon_{\text{aire}} + \varepsilon_{\text{otros}}$$

Ecuación 2.29.

donde:

- ϵ = Porosidad de la matriz
- ϵ_d = A/ρ_d , muestra la porosidad atribuible al fármaco disuelto de densidad ρ_d .
- ϵ_{aire} = Porosidad atribuible al aire liberado, aprisionado durante la compresión. Permite la penetración del disolvente y la difusión del fármaco.
- ϵ_{otros} = Porosidad atribuible a los otros aditivos solubles de la matriz.

c) Factores tecnológicos

- Superficie específica del comprimido

Ritschel (citado por Añache, 1983, p. 299) demostró que la liberación aumenta cuando lo hace la superficie específica del comprimido.

- Fuerza de compresión

No existe una relación lineal entre el aumento de la fuerza de compresión y un retardo en la liberación. Después de haber alcanzado un máximo, un incremento de esta fuerza si conduce a una mayor liberación, ya que el granulado que forma el esqueleto de la matriz se fragmenta por efecto de la presión.

- Granulación

Ritschel (citado por Añache, 1983, p. 299) constató una ligera disminución de la liberación cuando disminuye el tamaño de los granulados. Además, la cantidad y la naturaleza del disolvente utilizado para la granulación tiene una gran influencia: cuanto más soluble es la materia plástica, más elevado es el grado de reticulación. Cuando se aumenta la cantidad de disolvente de granulación, el tiempo de liberación disminuye hasta un cierto valor límite, a partir del cual nuevas adiciones de disolvente no tienen ningún efecto.

- Forma de la matriz

Cobby, Mayersohn y Walker (citados por Aylache, 1983, p. 300) estudiaron la influencia de la forma de la matriz sobre la velocidad de liberación. Basándose en la ecuación de Higuchi, encontraron una ecuación que introduce parámetros inherentes a la forma geométrica de la matriz:

$$F_t = G_1 K_r t^{1/2} - G_2 (K_r t^{1/2}) + G_3 (K_r t^{1/2})^3$$

Ecuación 2.30.

donde:

- F_t = Cantidad de fármaco liberada a tiempo t
- t = Tiempo
- G_1, G_2 y G_3 = Factores de forma que varían según la matriz sea esférica, cilíndrica o biconvexa
- K_r = Constante de liberación

2.2.4. Factores inherentes al individuo (Añache, 1983, pp. 221-222, 372, 391-392, 419)

La absorción se encuentra modificada en los siguientes casos:

a) pH

En estado patológico, la medida de los pH encontrados puede diferir notablemente, provocando variaciones importantes en la absorción de ciertos fármacos y en la liberación a partir de las formas gastroresistentes.

b) Consecuencia de una exéresis⁶² quirúrgica:

Pueden existir problemas para la absorción si la superficie absorbente se encuentra disminuida como consecuencia de una exéresis quirúrgica. Una gastrectomía⁶³ tiene poca importancia en cuanto a la disminución de la superficie absorbente. La influencia de las resecciones intestinales depende de su longitud y su ubicación: en la parte distal, una pequeña porción puede influir sobre la absorción de la vitamina B12, una longitud de 1.5 m sobre la de las grasas, una longitud superior a 1.5 m sobre la de la glucosa y la del ácido fólico.

c) Modificación del medio intestinal

Como consecuencia de la proliferación de agentes infecciosos microbianos o parasitarios que puedan desdoblarse las sales biliares, provocando una mala absorción de las grasas y de las vitaminas liposolubles, o bien degradar los fármacos antes de su absorción (vitamina B12). Así como por la presencia de agentes terapéuticos (antibióticos de amplio espectro) que desequilibren la flora o alteren a la lipasa pancreática y a las sales biliares (como la neomicina).

⁶² Exéresis: Extirpación quirúrgica de un órgano.

⁶³ Gastrectomía: Intervención quirúrgica por la que se procede a la resección total o parcial del estómago.

d) Ausencia de moléculas transportadoras

La absorción se ve anulada al intervenir estas moléculas en un transporte específico.

e) Problemas del tránsito

El periodo de vaciamiento gástrico aumenta con: la estenosis⁶⁴ del píloro, las úlceras gástricas yuxtapilóricas, ciertas afecciones vesiculares, diabetes⁶⁵, mixedema⁶⁶. Y disminuye en: la úlcera duodenal y los estados de ansiedad.

En el intestino: la motilidad intestinal depende del sistema simpático⁶⁷ y cualquier alteración a éste repercutirá sobre el intestino; la úlcera duodenal provoca una hipermotilidad del duodeno; el sprue y las colitis ulcerosas disminuyen generalmente la velocidad del tránsito intestinal.

f) Alteraciones de las funciones secretoras

- **Psiquismo.** Es un factor de excitación o depresión de las secreciones. En un individuo colérico, las secreciones son estimuladas mientras que disminuyen en un sujeto depresivo.
- **Úlcera duodenal.** Las secreciones gástricas están particularmente incrementadas en la úlcera duodenal provocando una hiperclorhidria.
- **Úlcera gástrica, gastritis crónicas, diabetes.** Las secreciones gástricas están disminuidas provocando un incremento del pH.

⁶⁴ Estenosis: Estrechamiento anormal de algún conducto u orificio, que puede ser congénita o adquirida.

⁶⁵ Diabetes: Trastorno del metabolismo de los hidratos del carbono. Generalmente se debe a un déficit de secreción de insulina y por ello el azúcar sanguíneo aumenta (hiperglicemia).

⁶⁶ Mixedema: Síndrome que se presenta por insuficiencia de la secreción de hormonas tiroideas.

⁶⁷ Sistema simpático: Parte del sistema nervioso constituido por dos cordones nerviosos que se extienden a ambos lados de la columna vertebral con numerosos ganglios. Regula los procesos fisiológicos vegetativos.

- Afecciones pancreáticas. La pancreatitis crónica provoca una falta de desdoblamiento y absorción de las grasas. Los recubrimientos grasos corren el riesgo de no liberar el fármaco.
- Exéresis. La exéresis de un órgano secretor interviene aún más claramente.

g) Edad

El aparato digestivo del recién nacido es mucho más permeable que el de un lactante de varios meses. Este hecho introduce un riesgo peligroso de sobredosificación debido a una absorción de intensidad incontrolable.

En el lactante y en el niño pequeño, algunos sistemas enzimáticos son inmaduros, lo que puede provocar sobredosificaciones de ciertos fármacos debidas a una insuficiencia de los procesos de biotransformación o una absorción activa insuficiente; o bien, pueden provocar problemas digestivos como consecuencia de la intolerancia a ciertos excipientes.

En las personas de edad avanzada se presenta una disminución de los fenómenos de absorción y una tendencia a la hipoclorhidria gástrica, que provoca una disminución de la absorción de los ácidos débiles.

2.3. Evaluación de la biodisponibilidad

2.3.1. ¿Cuándo es necesario evaluar la biodisponibilidad? (López, 1999, pp. 181-182)

Es necesario evaluar la biodisponibilidad de un fármaco a partir de su forma farmacéutica en las siguientes circunstancias:

- Exista evidencia fisicoquímica de: baja solubilidad y disolución, existencia de polimorfos, solvatos y complejos que afecten la absorción, alta relación fármaco – excipiente.
- Exista evidencia farmacocinética de: sitio específico en el tracto gastrointestinal donde se realice la absorción; baja absorción; extenso efecto del primer paso⁶⁸; inestabilidad en el tracto gastrointestinal; extensa biotransformación; cinética no lineal.
- Exista evidencias de estudios clínicos u observaciones controladas de que los productos no producen efectos terapéuticos comparables.
- Fármacos con índice terapéutico estrecho.
- Evidencias de bioequivalencia.
- Elección de una prueba de disolución.
- Cambio en la dosificación (cantidad contenida de principio activo).
- En el diseño de medicamentos genéricos.

No es necesario evaluar la biodisponibilidad si se trata de:

- Formas farmacéuticas para vía intravenosa, que contengan el mismo principio activo en el mismo disolvente, ya que no hay duda de su intercambiabilidad.
- Medicamentos tópicos de acción local.

⁶⁸ Cuando los fármacos son administrados por vía oral deben atravesar la pared intestinal y usualmente pasan por el hígado antes de alcanzar los sitios sistémicos. Incluso con una absorción gastrointestinal completa, una fracción de la dosis puede no llegar al sitio de interés debido a la biotransformación que se produce en el intestino o el hígado sobre el fármaco. Este concepto se denomina efecto del primer paso.

- Productos orales, cuyo principio activo no sea absorbido. Sin embargo, es necesario demostrar que el mismo no llega a la circulación sistémica, la FDA solicita un estudio clínico.
- Productos, cuyos principios activos sean administrados por vía inhalatoria.
- Productos con formas farmacéuticas de solución oral, elixir, jarabe que no contengan excipientes que interfieran en la absorción.
- Productos para administración parenteral que contengan idéntica proporción de ingredientes activos e inactivos.
- Cambios postaprobatorios considerados en la SUPAC-MR.⁶⁹

2.3.2. Objetivos de los estudios de biodisponibilidad (Aïache, 1983, pp. 92-93; López, 1999, pp. 181)

- Determinar de manera objetiva la mejor vía de administración y la mejor forma farmacéutica para la administración de un fármaco, durante el desarrollo de un nuevo medicamento.
- Determinar si los medicamentos procedentes de fabricantes distintos presentan características de bioequivalencia semejantes que autoricen su intercambio en las prescripciones médicas.
- Determinar la posología y las posibles interacciones del principio activo durante el desarrollo de un nuevo medicamento.
- Desarrollar y evaluar correlaciones *In vitro-In vivo* o de biodisponibilidad-efecto farmacológico.

⁶⁹ Ver SUPAC-MR

2.3.3. Farmacocinética (Clark, 1982, pp. 1-3, 27-28, 51-54, 58)

Garduño (1999, s/p) define a la farmacocinética como el estudio de los cambios temporales de las concentraciones del fármaco y sus productos de biotransformación en los fluidos biológicos, tejidos y excretas del hombre o animales. Así, la farmacocinética involucra las siguientes fases:

Entrada al organismo

El fármaco es absorbido dentro de un compartimento central a partir de su sitio de administración. El compartimento central suele estar constituido por la sangre principalmente; sin embargo, incluye a todos aquellos tejidos y órganos con los que el fármaco entra en equilibrio rápidamente. Los fármacos administrados por vía intramuscular, intraperitoneal, tópica, oral o rectal tienen que ser absorbidos para poder llegar a la circulación general. Los principios activos administrados por vía intravenosa e intraarterial no sufren el proceso de absorción.

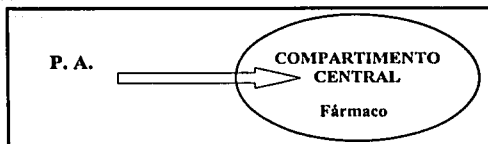


Fig.2.22. Entrada del fármaco al organismo.

En el organismo

Una vez presente en la circulación general, el fármaco se distribuye a los compartimentos periféricos de forma reversible (tejidos). En términos farmacocinéticos se puede incluir cualquier área del organismo con la que el fármaco se equilibre de forma relativamente lenta. Se dice que el fármaco está en fase de distribución cuando se encuentra en la sangre y está penetrando en órganos y tejidos.

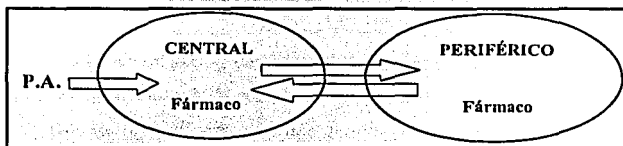


Fig. 2.23. Distribución del fármaco dentro del organismo.

Salida del organismo

La eliminación es la salida del fármaco del organismo y se puede llevar a cabo por excreción renal y biliar del fármaco inalterado o bien por procesos de biotransformación. Sólo en algunos casos adquieren importancia otras vías de eliminación, como la vía pulmonar para los anestésicos volátiles. El fármaco es eliminado de forma irreversible del compartimento central (excretado o biotransformado).

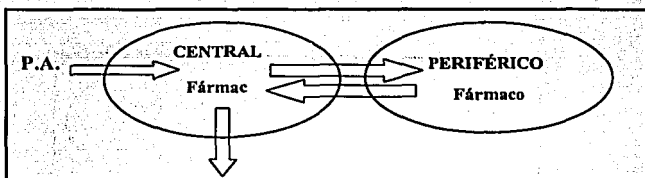


Figura 2.24. Eliminación del fármaco.

La farmacocinética se ve afectada por los factores que afecten la absorción, el metabolismo, la unión a proteínas plasmáticas y tejidos, los mecanismos de excreción renal y biliar, la edad del paciente y la propia enfermedad del paciente.

2.3.3. 1. Farmacocinética lineal y no lineal

Los procesos de eliminación, a excepción de la filtración glomerular, son de capacidad limitada. El nivel al que ocurra la saturación indicará la dosis de fármaco que puede ser tolerado sin que se produzca acumulación y toxicidad. Mientras esa capacidad no sea sobrepasada, el proceso se efectuará mediante una cinética de primer orden. Si la capacidad del proceso se sobrepasa, entonces el proceso de eliminación alcanzará una velocidad máxima y constante. Mientras no se alcance la saturación de algún proceso de eliminación, existirá una relación lineal entre la dosis intravenosa administrada y el ABC. (Garduño, 1999, s/p)

Algunos procesos de absorción también pueden ser independientes de la cantidad de fármaco presente. Ejemplos de ellos son la absorción de un fármaco a partir de una forma de liberación lenta y la perfusión intravenosa.

2.3.3.1.1. Cinética de fármacos en el cuerpo humano

Principios de cinética de primer orden

En los procesos de primer orden, la velocidad del proceso (absorción ó eliminación) es proporcional a la concentración del fármaco:



Esquema 2.7. Cinética de primer orden.

$$-\frac{dA}{dt} = KA$$

Ecuación 2.31.

$$-\frac{dA}{A} = Kdt$$

Ecuación 2.32.

donde:

- A = Concentración del fármaco
- A' = Concentración del fármaco que falta por ser absorbido ó eliminado
- K = Constante de proporcionalidad
- t = Tiempo

Integrando la ecuación 2.32:

$$\ln A = \ln A_0 - Kt$$

Ecuación 2.33.

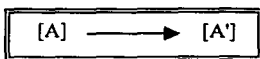
$$A = A_0 e^{-Kt}$$

Ecuación 2.34.

Un proceso será de primer orden si al construir un gráfico de $\ln A$ contra tiempo se obtiene una línea recta con pendiente negativa (K).

Principios de cinética de orden cero

En los procesos de orden cero, el cambio que se produce en la concentración de fármaco es independiente de la concentración del mismo. Así, los procesos de primer orden se pueden transformar en orden cero en presencia de altas concentraciones de fármaco en el organismo.



Esquema 2.8. Cinética de orden cero.

$$-\frac{dA}{dt} = K$$

Ecuación 2.35.

$$dA = -Kdt$$

Ecuación 2.36.

Integrando la ecuación 2.36:

$$A = A_0 - Kt$$

Ecuación 2.37.

Un proceso será de orden cero si al construir un gráfico de A contra tiempo se obtiene una línea recta con pendiente negativa (K).

Las gráficas siguientes comparan la eliminación de orden cero con la de primer orden:

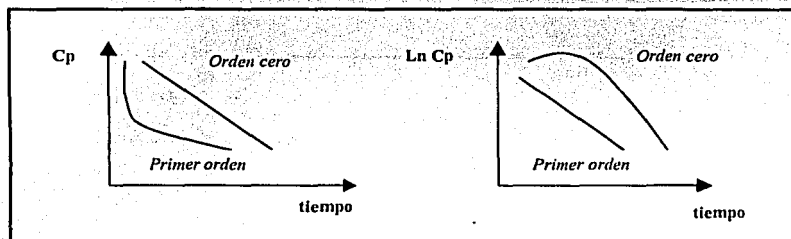


Fig. 2.25. Procesos de eliminación de orden cero (no lineal) y uno (lineal).

Algunos fármacos que sufren efecto de primer paso suelen tener una biodisponibilidad mayor si se administran a dosis altas, debido a que la extracción hepática del compuesto tiene capacidad limitada. Este hecho tiene importancia clínica ya que las relaciones dosis – respuesta o dosis – toxicidad no son lineales. Un pequeño incremento en una dosis oral podría resultar en un aumento desproporcionado en la eficacia o en la toxicidad.

2.3.4. Modelos farmacocinéticos compartimentales (Garduño, 1999, s/p; Gibaldi, 1982, pp. 147-155, 166-183, 188-192, 433-435, 445-449; Clark, 1982, 4-6, 8-10, 15-16, 19-22, 28-34, 43-44, 47)

En el organismo cada célula y cada parte de una célula es un compartimento. Sin embargo, en farmacocinética el término compartimentos se refiere a aquellos órganos y tejidos en los que las velocidades de entrada y las depuraciones del fármaco son semejantes. Por medio

de estos se pueden estudiar las relaciones matemáticas que describen los procesos farmacocinéticos.

2.3.4.1. Modelo abierto de un compartimento

2.3.4.1.1. Administración intravenosa única

El diagrama siguiente representa un modelo monocompartimental después de la administración de una dosis intravenosa:

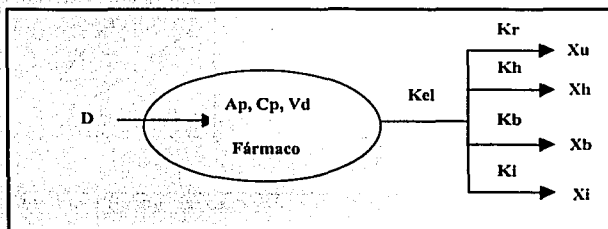


Fig. 2.26. Modelo monocompartimental.

Los términos se definen a continuación, éstos aparecerán en las ecuaciones siguientes:

- D = Dosis
- Kr = Constante de excreción renal
- Kb = Constante de biotransformación
- Kh = Constante de excreción hepática
- Ki = Constante de excreción por saliva, heces y sudor
- Kel = Constante de eliminación global
- Xu = Cantidad de fármaco eliminado por excreción renal
- Xb = Cantidad de fármaco biotransformado
- Xh = Cantidad de fármaco eliminado por excreción hepática
- Xi = Cantidad de fármaco eliminado por saliva, sudor y heces
- Ap = Cantidad de fármaco presente en el organismo
- Cp = Concentración plasmática
- Vd = Volumen de distribución aparente

Si a un individuo se le administra un fármaco en una inyección intravenosa rápida, se le introduce el fármaco directamente en la sangre, sin que exista el proceso de absorción. Si el

fármaco se distribuye rápidamente se simplifica más el modelo, ya que únicamente se estudia el proceso de eliminación. Se pueden tomar muestras de sangre para conocer la concentración del fármaco a distintos tiempos y así calcular los parámetros farmacocinéticos.

Si se representa los valores de concentración plasmática normalmente se observará que la concentración disminuye rápidamente al principio y después más lentamente. La velocidad de eliminación del fármaco a partir del plasma varía continuamente. Es decir, la curva muestra una caída exponencial y la velocidad de eliminación del fármaco a partir del plasma es proporcional a la cantidad presente a cada tiempo. Una fracción constante de fármaco existente a cada tiempo es eliminada en la unidad de tiempo. Esto se puede expresar como K_{el} , la constante de velocidad de eliminación.

Este modelo parte de los siguientes supuestos (Garduño, 1999, s/p):

- Supuestos de entrada
El fármaco entra en su totalidad en 2 minutos, es decir instantáneamente.
- Supuestos de distribución
El fármaco llega a todos los órganos instantáneamente.
- Supuestos de salida
Los procesos de salida son de primer orden, caracterizados por una constante de eliminación global (K_{el}).
La velocidad de eliminación es proporcional a la concentración del fármaco que hay en el cuerpo.
Mientras mayor cantidad de fármaco hay en el cuerpo, más fácil es su eliminación.

Las ecuaciones (Garduño, 1999; s/p) diferenciales del modelo son:

- dA_p / dt proporcional A_p y dC_p / dt proporcional C_p , entonces:

$$\frac{dA_p}{dt} = -K_{el}A_p$$

Ecuación 2.37.

$$\frac{dC_p}{dt} = -K_{el}C_p$$

Ecuación 2.38.

Integrando la ecuación 2.37:

$$A_p = A_{p_0}e^{-K_{el}t}$$

Ecuación 2.39.

Como $A_{p_0} = D$ y $C_{p_0} = D / V_d$ de la ecuación 2.38:

$$C_p = C_{p_0}e^{-K_{el}t}$$

Ecuación 2.40.

A continuación se presenta una representación gráfica de la caída exponencial de la concentración plasmática en el tiempo:

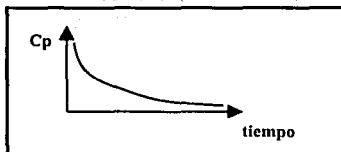


Fig. 2.27. Comportamiento de C_p con respecto al tiempo después de una administración intravenosa.

2.3.4.1.1.1. Parámetros farmacocinéticos

2.3.4.1.1.1.1. Volumen aparente de distribución

El volumen aparente de distribución (V_d), constante típica del fármaco, no tiene significado fisiológico directo y no se refiere al volumen real de algún compartimento. Depende de factores tales como: el flujo sanguíneo en los diferentes tejidos, el coeficiente de partición lípido / agua del fármaco, afinidad del fármaco con proteínas plasmáticas. Se define como el volumen de líquido del cuerpo en el cual el fármaco aparentemente se disuelve. Después de una administración intravenosa:

$$V_d = \frac{A_p}{C_p}$$

Ecuación 2.41.

Cuando la distribución se realiza en órganos y tejidos de difícil acceso, el volumen de distribución es función del tiempo necesario para alcanzar el equilibrio. Entonces es posible definir dos volúmenes de distribución: V_d , cuando el fármaco alcanza el equilibrio con los tejidos altamente irrigados, y V_{dss} , cuando se alcanza el equilibrio total.

Un V_d pequeño (por ejemplo, menos de 5 litros en el hombre), implica una gran retención del fármaco en el compartimento vascular. V_d grandes implican una distribución en toda el agua corporal o bien concentración en ciertos tejidos.

2.3.4.1.1.1.2. Constantes de velocidad

Las constantes de velocidad, factores que caracterizan la velocidad de cambio de la concentración de un fármaco en un compartimento dado, representan una constante de proporcionalidad de esta velocidad a la cual el fármaco entra a un compartimento, se distribuye y se elimina (constante de absorción, distribución y de eliminación,

respectivamente). Existen constantes de velocidad específicas que describen procesos tales como la biotransformación del fármaco o la excreción renal del mismo. Generalmente, las constantes de velocidad en farmacocinética son de primer orden.

Constante de velocidad de eliminación

Se puede definir como la fracción de la cantidad de fármaco existente a cada tiempo que puede ser eliminada en la unidad de tiempo. Por ejemplo, si $K_{el} = 0.1 \text{ min}^{-1}$, el 10% de la cantidad total de fármaco presente en el compartimento en cualquier instante sería eliminada en 1 minuto. La fracción eliminada permanece constante, pero la velocidad de eliminación real disminuye con el tiempo.

Esta constante representa la eliminación total del fármaco del cuerpo. Por lo tanto, incluye a la eliminación por excreción renal, hepática, por biotransformación y todo mecanismo posible de remoción del fármaco. Cada uno de estos procesos se describe por sus propias constantes de velocidad. K_{el} es la suma de todas estas constantes:

$$K_{el} = K_r + K_b + K_h + K_i$$

Ecuación 2.42.

2.3.4.1.1.1.3. Tiempo de vida media ($t_{1/2}$)

Es el tiempo necesario para que la cantidad de fármaco presente en el cuerpo se reduzca a la mitad. La relación entre la K_{el} y el $t_{1/2}$, para un proceso cinético de primer orden, está dada por la ecuación:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_{el}}$$

Ecuación 2.43.

Es una constante biológica propia del fármaco que lo caracteriza desde el punto de vista cinético.

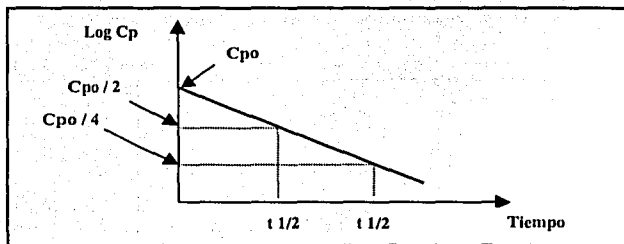


Fig.2.28. Representación del tiempo de vida media.

Como se observa en la figura, si la representación semilogarítmica de la concentración plasmática con respecto al tiempo es lineal, el $t_{1/2}$ es una constante durante todo el tiempo.

2.3.4.1.1.1.4. Depuración (Cl)

Guardño (1999, s/p) define a la depuración de un órgano (riñón, hígado) como el volumen hipotético de distribución en ml del fármaco sin biotransformar que es limpiado por ese órgano en la unidad de tiempo. La depuración tiene unidades de volumen por el tiempo recíproco ($l\ h^{-1}$, $ml\ min^{-1}$).

$$Cl_t = Vd \cdot Kel$$

Ecuación 2.44.

$$Cl_t = Cl_r + Cl_b + Cl_h + Cl_i$$

Ecuación 2.45.

donde:

Cl_t = depuración total

Cl_r = depuración renal

Cl_b = depuración por biotransformación

Cl_h = depuración hepática

Cl_i = depuración por otras vías como la pulmonar, salival, sudoración.

2.3.4.1.1.1.5. Área bajo la curva

En un gráfico típico de concentración plasmática – tiempo, para un fármaco administrado por vía intravenosa, el área bajo la curva (ABC) está representada por la zona rayada de la siguiente figura:

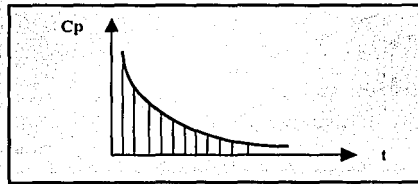


Fig. 2.29. Área bajo la curva después de una administración intravenosa.

Matemáticamente, el ABC viene dada por la integral de la ecuación 2.40:

$$ABC = \int_0^{\infty} C_p dt$$

Ecuación 2.46.

Para que se produzca una respuesta farmacológica en un órgano o tejido distinto al lugar de absorción, los fármacos tienen que ser transportados por la sangre. Por tanto, parece evidente que la intensidad y duración de la respuesta en el tejido es una función, en la mayoría de los casos, de la concentración del fármaco en sangre. Así, cabría esperar una cierta relación entre la intensidad y duración de la respuesta farmacológica con el ABC. El ABC está también relacionada con la depuración de un fármaco. Por lo tanto, la estimación del ABC puede ser un índice útil para conocer la biodisponibilidad de un fármaco y un medio para calcular su depuración.

2.3.4.1.1.1.6. Cantidad total eliminada en orina

La determinación del fármaco o producto de biotransformación en la orina, así como la velocidad a la que aparecen, sirve para obtener información farmacocinética. En el caso de

un fármaco administrado por vía intravenosa y que es eliminado en forma inalterada a partir del plasma por excreción urinaria únicamente (suponiendo que se adapta a un modelo monocompartimental), la aparición del fármaco en orina será el reflejo de la desaparición en el plasma.

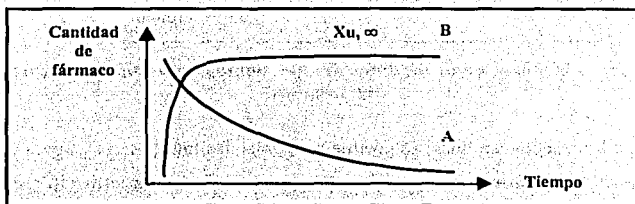


Fig. 2.30. Cantidad total eliminada en orina.

A = Cantidad de fármaco presente en el organismo
 B = Cantidad de fármaco excretado en orina

2.3.4.1.1.2. Obtención de los parámetros farmacocinéticos

a) Constante de velocidad de eliminación y tiempo de vida media, Concentración plasmática inicial, volumen aparente de distribución

A partir de la ecuación 2.40:

$$\ln C_p = \ln C_{p_0} - K_{el}t$$

Ecuación 2.47.

La representación del $\ln C_p$ contra el tiempo es lineal con pendiente $m = -K_{el}$. Con el valor de la constante de velocidad de eliminación se puede obtener el $t_{1/2}$.

Como la caída en la concentración plasmática es exponencial, se suelen representar los resultados en escala semilogarítmica con el fin de obtener una línea recta:

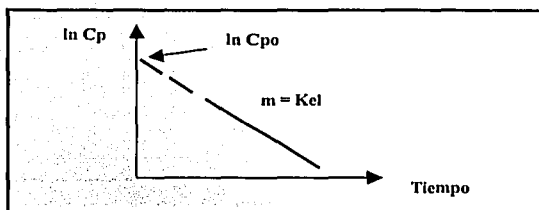


Fig. 2.31. Linealización de los datos de Cp – tiempo para una administración intravenosa.

Al tener una representación lineal es posible extrapolar fácilmente la recta para así obtener la concentración del fármaco en plasma a tiempo cero. Esta concentración teórica no se puede determinar tomando muestras, ya que el fármaco no sufre una homogeneización instantánea. Las líneas punteadas representan la extrapolación a tiempo cero para la obtención de la concentración plasmática inicial aparente (C_{p0}). El cociente de la dosis administrada (D) y C_{p0} permite obtener el V_d .

b) Depuración

En el caso de una administración intravenosa, la depuración se puede calcular:

$$ABC_0^{\infty} = \frac{C_{p0}}{K_{el}} = \frac{(D/V_d)}{K_{el}} = \frac{D}{V_d K_{el}} = \frac{D}{Cl_t}$$

Ecuación 2.48.

Debido a que la depuración sanguínea o plasmática viene definida por el producto de la K_{el} y el V_d , está relacionada con el ABC:

$$Cl_1 = \frac{D}{ABC}$$

Ecuación 2.49.

La relación entre depuración, dosis y ABC es verdadera para cualquier vía de administración. Sin embargo, para cualquier otra vía que no sea la intravenosa, la dosis es igual a la fracción de dosis administrada que es absorbida.

c) Área bajo la curva

Regla de los trapecoides: ABC $t_0 - t_n$ (Gibaldi, 1982, pp. 445-448)

Este método describe a las curvas de concentración plasmática – tiempo como una función que la divide en una serie de líneas rectas, lo que permite dividir a la misma en un número determinado de trapecoides. Entonces, el área de cada trapecoide se calcula fácilmente y la suma de todas las áreas de todos los trapecoides da un estimado de la verdadera ABC.

Si $f(t)$ es una función que describe una curva de C_p – tiempo y $Q(t)$ es una función que coincide con $f(t)$, pero es lineal entre dos puntos consecutivos de $C_p - t$, entonces el ABC que describe la función $Q(t)$ [$\int_{t_0, t_n} Q(t) dt$] será una aproximación de la verdadera ABC, $\int_{t_0, t_n} f(t) dt$.

La integral $\int_{t_0, t_n} Q(t) dt$ se puede expresar como la suma de n integrales, donde n es igual al número de trapecoides que dividen a la curva. Por tanto:

$$\int_0^n Q(t) dt = \int_0^1 Q(t) dt + \int_1^2 Q(t) dt + \dots + \int_{n-1}^n Q(t) dt$$

Ecuación 2.50.

Como cada integral representa el área de un trapecoide, entonces:

$$\int_0^t Q(t)dt = \left[\frac{(t_1 - t_0)}{2} \right] \cdot (C_{p_0} + C_{p_1})$$

Ecuación 2.51.

donde C_{p_0} y C_{p_1} son las concentraciones plasmáticas a los tiempos t_0 y t_1 , respectivamente.

Entonces:

$$\int_0^n Q(t)dt = \sum_{i=0}^{n-1} \left[\frac{(t_{i+1} - t_i)}{2} \right] \cdot (C_{p_i} + C_{p_{i+1}})$$

Ecuación 2.52.

En la siguiente figura se esquematiza lo anterior:

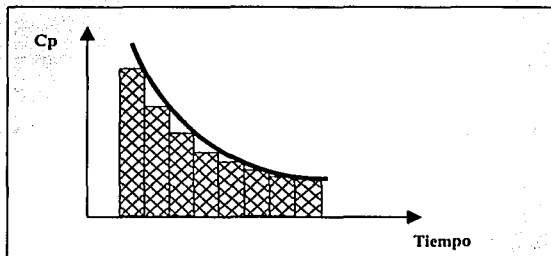


Fig. 2.32. Regla de los trapecoides.

La exactitud del método depende del número de puntos de $C_p - t$ dentro del intervalo de t_0 a t_n . Mientras mayor sea el número de muestras, con mayor exactitud se estimará $\int_{t_0, t_n} f(t) dt$ a partir de $\int_{t_0, t_n} Q(t) dt$.

Regla de los trapecoides modificada (Gibaldi, 1982, pp. 448-449)

Veh y Kwan (citados por Gibaldi p. 448) observaron que la integración lineal entre puntos de datos que se requiere para aplicar la regla de los trapecoides tiende a sobrestimar o subestimar el área, dependiendo de la concavidad de la curva. En aquellos casos en los que la curvatura entre los puntos sea pronunciada o bien si existen intervalos grandes entre los puntos, se producirán errores significativos. En estos casos, el estimado del área se puede obtener por interpolación lineal de los datos transformados logarítmicamente. En el método logarítmico trapecoidal, el área está dada por:

$$ABC_{t_1}^{t_2} = \frac{(Cp_1 - Cp_2)(t_2 - t_1)}{(\ln Cp_1 - \ln Cp_2)}$$

Ecuación 2.53.

La aplicación de esta ecuación es más apropiada si se aplica a datos que se ajustan a un declive exponencial. De cualquier forma, el método puede producir errores significativos si se utiliza en curvas ascendentes, en la zona cercana al pico o en una curva poliexponencial. Además, el método no se puede utilizar si una concentración es cero y si dos valores son iguales. A pesar de estas limitaciones, el método se puede utilizar en combinación con un segundo método, como el método de los trapecoides lineal, para lograr estimados óptimos.

Extrapolación: $ABC_{t_n - t_\infty}$ (Gibaldi, 1982, pp. 173-175)

El área bajo la curva total de $t = 0$ a $t = \infty$, obtenida después de la administración de una dosis única, se calcula combinando el área obtenida hasta t_n , con el método de los trapecoides, con el área obtenida de t_n a t_∞ , ésta última basándose en un declive de la curva logarítmica-lineal en esta zona por extrapolación. El área bajo la curva de $Cp - t$ total para un modelo multicompartmental está dada por:

$$ABC_{\text{total}} = \int_0^{\infty} C_p dt = \int_0^n C_p dt + \frac{C_p t_n}{K_{el}}$$

Ecuación 2.54.

La estimación de $\int_0^{\infty} C_p dt$ requiere de una extrapolación. Con los datos disponibles se calcula $\int_0^{t_n} C_p dt$, donde t_n es el tiempo correspondiente a la última muestra obtenida. Posteriormente, se construye un gráfico con los datos en coordenadas semilogarítmicas para estimar K_{el} . Se parte del supuesto de que la curva de $C_p - t$ es descrita por la ecuación $C_p = C_{p0} e^{-(K_{el} t)}$, después del tiempo t_n .

Integrando esta expresión de t_n a t_{∞} se obtiene:

$$ABC_{t_n}^{\infty} = \int_n^{\infty} C_p dt = \frac{C_p t_n}{K_{el}}$$

Ecuación 2.55.

donde $C_{p_{t_n}}$ es la concentración correspondiente al último muestreo.

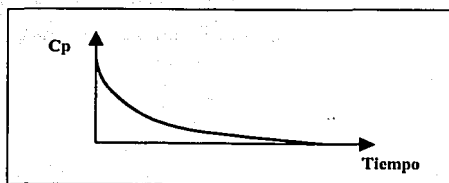


Fig. 2.33. Área total.

Mientras menor sea la contribución del área obtenida por extrapolación al total del área, la estimación de ésta última será más exacta. De igual forma, el tiempo mínimo que debe durar el muestreo es aquel a partir del cual se garantice la estimación confiable de la constante de velocidad de eliminación (3 o 4 tiempos de vida media después de la

administración). En general, se puede decir que en todos los casos el muestreo no deberá terminar hasta un tiempo después de que el proceso de absorción haya finalizado..

d) Cantidad total eliminada en orina

Método de velocidad de excreción urinaria (Garduño, 1999, s/p)

Cuando se tienen datos de orina en vez de plasmáticos, se utilizan las cantidades de fármaco inalterado que aparece en ella en función del tiempo. En este caso dX_u / dt , la velocidad de excreción renal, es proporcional A_p . Así:

$$\frac{dX_u}{dt} = K_r A_p$$

Ecuación 2.54.

Como $A_p = A_{p_0} e^{(-K_{el} t)} = D e^{(-K_{el} t)}$, entonces:

$$\frac{dX_u}{dt} = K_r D e^{(-K_{el} t)}$$

Ecuación 2.55.

$$\frac{\Delta X_u}{\Delta t} = K_r D e^{(-K_{el} t)}$$

Ecuación 2.56.

Linealizando la ecuación 2.56:

$$\ln \frac{\Delta X_u}{\Delta t} = \ln(K_r D) - K_{el} t_{\text{medio}}$$

Ecuación 2.57.

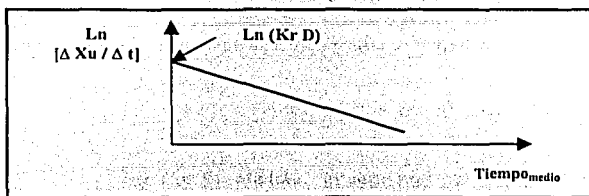


Fig. 2.34. Método de velocidad de excreción urinaria.

Método de sigma menos o cantidad faltante por excretar (Garduño, 1999, s/p)

Integrando la ecuación 2.54:

$$X_u = \left[\frac{KrD}{Kel} \right] \left[1 - e^{(-Kel t)} \right]$$

Ecuación 2.58.

Si t tiende a infinito, entonces el termino $e^{(-Kel t)}$ tiende a cero, por lo tanto:

$$X_u^\infty = \frac{KrD}{Kel}$$

Ecuación 2.59.

La fracción urinaria se define como:

$$F_u = \frac{K_r}{K_{el}} = \frac{X_u^\infty}{D}$$

Ecuación 2.60.

Cabe señalar que $V_{u\text{total}} C_u = X_u, \infty$, donde $V_{u\text{total}}$ es volumen de orina total y C_u es la concentración de fármaco inalterado en orina.

Retomando la ecuación 2.58:

$$X_u = X_u^\infty [1 - e^{(-Kelt)}]$$

Ecuación 2.61.

$$(X_u^\infty - X_u) = X_u^\infty e^{(-Kelt)}$$

Ecuación 2.62.

$$\ln(X_u^\infty - X_u) = \ln X_u^\infty - Kelt$$

Ecuación 2.63.

$X_{u,n}$ debe ser representativa de $X_{u,\infty}$ por lo que debe estar entre 7 u 8 tiempos de vida media.

2.3.4.1.2. Administración única con absorción de primer orden

Al administrar un fármaco por vía oral u otra vía que no sea la intravenosa cabe suponer que se realiza una transferencia de un compartimento a otro por un proceso cinético de primer orden. A continuación se presenta un esquema que representa tales procesos:

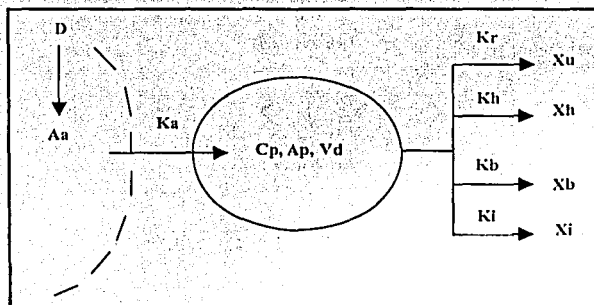


Fig. 2.35. Modelo monocompartimental con absorción de 1^{er} orden.

A_a = Cantidad de fármaco que está siendo absorbido desde el tracto gastrointestinal (o sitio de absorción).

Los supuestos (Garduño, 1999, s/p) de este modelo son los siguientes:

- Supuestos de entrada
La cantidad administrada llega al sitio de absorción en forma instantánea.
El proceso de absorción es un proceso de primer orden, caracterizado por una constante K_a .
- Supuestos de distribución
La distribución es instantánea en todo el volumen de distribución.
- Supuestos de eliminación
El proceso de eliminación es de primer orden caracterizado por una constante, K_{el} , que es igual a la sumatoria de las constantes de cada proceso de eliminación.

Cuando se administra una dosis oral única de un fármaco a un individuo se suele manifestar primero un aumento y luego una disminución en la concentración plasmática. El aumento en la concentración en plasma se produce durante la fase de absorción. La parte descendente de la curva se suele conocer como fase de eliminación. Sin embargo, la eliminación empieza en el mismo momento en que hay fármaco presente en plasma. La absorción termina cuando ya no llega más fármaco a la circulación sistémica desde el tracto gastrointestinal. El tiempo al que acaba la absorción no coincide con el nivel máximo de concentración ya que éste sólo representa el tiempo en el que la velocidad de absorción se iguala con la velocidad de eliminación. En la fase ascendente de la curva, la velocidad de absorción es mayor que la velocidad de eliminación. Durante la fase descendente, la velocidad de eliminación es mayor que la velocidad de absorción.

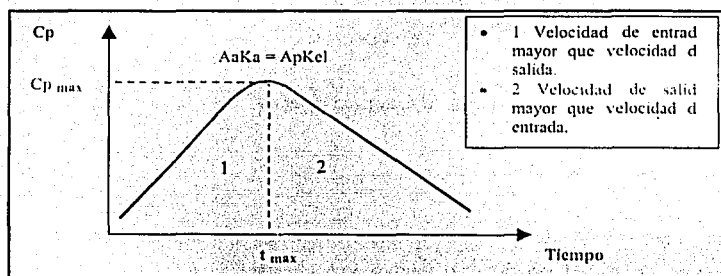


Fig. 2.36. Concentración plasmática – tiempo para una administración única oral.

Las ecuaciones (Garduño, 1999, s/p) diferenciales obtenidas a partir del modelo son:

$$\frac{dA_a}{dt} = -K_a A_a$$

Ecuación 2.64.

$$\frac{dA_p}{dt} = K_a A_a - K_{el} A_p$$

Ecuación 2.65.

$$\frac{dC_p}{dt} = K_a A_a - K_{el} C_p$$

Ecuación 2.66.

$$\frac{dX_u}{dt} = K_r A_p$$

Ecuación 2.67.

Resolviendo por integración con las transformadas de Laplace la ecuación 2.65, se obtiene:

$$A_p = \left[\frac{K_a F D}{(K_a - K_{el})} \right] \cdot \left[e^{(-K_{el}t)} - e^{(-K_a t)} \right]$$

Ecuación 2.68.

Si se dividen ambos términos por el volumen de distribución, se obtiene esta misma ecuación expresada en términos de concentración:

$$C_p = \left[\frac{K_a F D}{V_d (K_a - K_{el})} \right] \cdot \left[e^{(-K_{el}t)} - e^{(-K_a t)} \right]$$

Ecuación 2.69.

2.3.4.1.2.1. Determinación de parámetros farmacocinéticos

A) Constante de velocidad de absorción

Si un fármaco sufre de absorción de primer orden, cuya constante de velocidad de absorción es K_{abs} y de degradación química o enzimática K_d (en el intestino), la constante de velocidad de absorción aparente, K_a , obtenida a partir de las ecuaciones de modelos compartimentales, representa la suma de K_{abs} y K_d . Otros factores también pueden distorsionar el significado de K_a , tales como el vaciado gástrico y la motilidad intestinal. En general, para cualquier fármaco, que no se absorbe completamente, es poco probable que $K_a = K_{abs}$.

Si los datos de C_p - tiempo se ajustan a una ecuación propia de un modelo de dos compartimentos, es difícil la estimación de la constante de absorción aparente, K_a . Para la mayoría de los fármacos son más apropiados modelos de dos o tres compartimentos. Por lo tanto, la estimación de la constante de velocidad de absorción, a partir de datos obtenidos

de una administración oral asumiendo un modelo de un solo compartimento, es errónea, aún cuando el fármaco se absorba por una cinética de primer orden. Esto debido a que los fármacos presentan características multicompartmentales después de su administración.

Wagner (citado por Gibaldi p. 148-49) es de la opinión que la razón de la constante de velocidad de absorción aparente calculada para dos formulaciones con la misma forma farmacéutica, utilizando un modelo de un compartimento, es una buena aproximación de la razón verdadera. Sin embargo, Ronfeld y Benet (citados por Gibaldi p. 148-49) opinan que el error en la aproximación puede ser grave; no obstante, opinan que una evaluación cualitativa de las K_a aparentes de diferentes formulaciones con la misma forma farmacéutica puede realizarse con exactitud utilizando un modelo de un solo compartimento.

a) Método de los residuales (Gibaldi, 1982, pp. 433-435)

Si se considera que a un tiempo lo suficientemente grande el segundo término exponencial de la ecuación 2.68 se vuelve lo suficientemente pequeño para considerarlo nulo, entonces, la ecuación puede expresarse mediante un modelo reducido:

$$C_p = \left[\frac{K_a F D}{V_d (K_a - K_{el})} \right] \cdot [e^{(-K_{el}t)}]$$

Ecuación 2.70.

Las condiciones de este modelo reducido son:

- $K_a \gg K_{el}$
- Tiempo tiende a infinito

Si a esta ecuación 2.70 se le resta a la ecuación 2.69, se obtiene una ecuación conocida como modelo residual:

$$C_{pR} = \left[\frac{K_a F D}{V_d (K_a - K_{el})} \right] \cdot [e^{(-K_{at})}]$$

Ecuación 2.71.

Un gráfico de $\log C_p$ contra tiempo (ecuación 2.69) después de una administración oral será biexponencial, con una fase lineal terminal con pendiente $-K_{el}$. Como la fase lineal terminal se ajusta a la ecuación (2.70) linealizada:

$$\ln C_p = \ln \left[\frac{F D K_a}{V_d (K_a - K_{el})} \right] - K_{el} t$$

Ecuación 2.72.

La extrapolación de esta línea recta hasta tiempo cero conllevará a un intercepto igual a:

$$\ln \left[\frac{F D K_a}{V_d (K_a - K_{el})} \right]$$

La sustracción a los valores de C_p obtenidos por extrapolación de los valores de C_p reales correspondientes a la fase de absorción, permite obtener los valores de C_p residuales. Estos valores residuales se ajustan a la ecuación (2.71) linealizada:

$$\ln C_{pR} = \ln \left[\frac{F D K_a}{V_d (K_a - K_{el})} \right] - K_{at}$$

Ecuación 2.73.

Así, un gráfico de $\ln C_{pR}$ contra tiempo mostrará una línea recta con pendiente igual a K_a e intercepto igual a $\ln [F D K_a / V_d (K_a - K_{el})]$.

A continuación se presenta un ejemplo:

Tiempo (h)	Cp (ug/ml)	Cp extrapolada (ug/ml)	Cp residual (ug/ml)
0.5	5.36	69.0	63.64
1.0	9.95	66.5	56.55
2.0	17.18	62.5	45.32
4.0	25.78	54.0	28.22
8.0	29.78	41.2	11.42
12.0	26.63	31.2	4.57
18.0	19.40	20.7	1.30
24.0	13.26		
36.0	5.88		
48.0	2.56		
72.0	0.49		

Tabla 2.4. Datos de Cp – tiempo para una administración oral única.

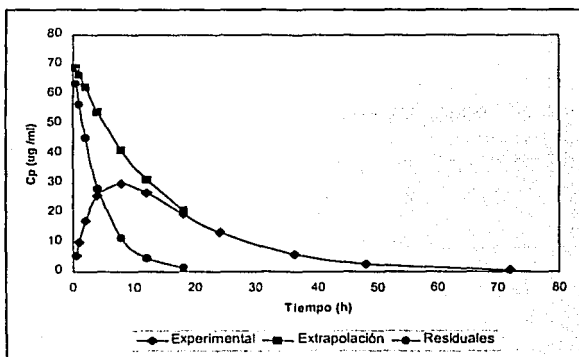


Fig. 2.37. Aplicación del método de residuales.

b) Porcentaje absorbido

Un método alternativo, que no requiere que se asuma un proceso de absorción de orden cero o uno, es la construcción y evaluación de gráficos de porcentaje absorbido – tiempo.

Método de Wagner – Nelson (Gibaldi, 1982, pp. 149-150)

La cantidad de fármaco que se absorbe a la circulación sistémica, X_a , será igual a la suma de la cantidad de fármaco en el cuerpo, A_p , y la cantidad acumulada de fármaco eliminada, X_e , por excreción urinaria, biotransformación, excreción hepática y otras vías, a cualquier tiempo después de la administración. Entonces,

$$X_a = A_p + X_e$$

Ecuación 2.74.

que al obtener la diferencial con respecto al tiempo se tiene:

$$\frac{dX_a}{dt} = \frac{dA_p}{dt} + \frac{dX_e}{dt}$$

Ecuación 2.75.

La expresión para la fracción absorbida a un tiempo T es:

$$\frac{(X_a)_T}{(X_a)_\infty} = \frac{C_{pT} + K_{el} \int_0^T C_p dt}{K_{el} \int_0^\infty C_p dt}$$

Ecuación 2.76.

donde:

- C_{pT} = Concentración del fármaco en plasma a tiempo T
- $\int_{0,T} C_p dt$ = Área bajo la curva de concentración plasmática de tiempo cero a tiempo T
- $\int_{0,\infty} C_p dt$ = Área bajo la curva de concentración plasmática de tiempo cero a tiempo infinito
- $(X_a)_T$ = Cantidad de fármaco absorbido a tiempo T
- $(X_a)_\infty$ = Cantidad de fármaco absorbido total

La ecuación 2.75 relaciona la cantidad acumulada de fármaco absorbido después de un cierto tiempo con la cantidad de fármaco absorbido total, en lugar de con la dosis administrada. Tomando muestras de sangre después de una dosis oral única y determinando la concentración del fármaco en plasma, así como la constante de velocidad de eliminación, se puede calcular la fracción absorbida para varios tiempos después de la administración.

Los datos requeridos para construir un gráfico de porcentaje absorbido – tiempo se muestran en la tabla 2.5.

Tiempo (h)	C_p (ug/ml)	$\int_{0,T} C_p dt$	$Kel \int_{0,T} C_p dt$	$C_{pT} + Kel \int_{0,T} C_p dt$	Fracción absorbida
0	0	0	0	0	0
1	1.88	0.94	0.08	1.96	0.29
2	3.05	3.41	0.29	3.34	0.49
3	3.74	6.80	0.59	4.33	0.64
5	4.21	14.75	1.27	5.48	0.81
7	4.08	23.04	1.98	6.06	0.90
9	3.70	30.82	2.65	6.35	
12	3.02	40.90	3.52	6.54	
18	1.86	55.54	4.78	6.64	
24	1.12	64.48	5.55	6.67	
36	0.40	73.60	6.33	6.73	
48	0.14	76.84	6.61	6.75	
60	0.05	77.98	6.71	6.76	
72	0.02	78.38	6.74	6.76	
∞	0.00	78.60	6.76	6.76	

Nota: Se consideran procesos de absorción y de eliminación de primer orden, $t_{1/2} = 8$ h. $Kel = 0.086 \text{ h}^{-1}$.

Tabla 2.5. Porcentaje absorbido – tiempo.

Un gráfico de $C_{pT} + Kel \int_{0,T} C_p dt$ contra tiempo (figura 2.3S), indica que la curva es hiperbólica y se aproxima al valor de $Kel \int_{0,\infty} C_p dt$. Después de 18 horas, el valor de $C_{pT} + Kel \int_{0,T} C_p dt$ es independiente del tiempo y se aproxima en forma cercana al valor de $Kel \int_{0,\infty} C_p dt$, lo que indica que la absorción es insignificante y $(X_a)_T$ es casi igual a $(X_a)_\infty$.

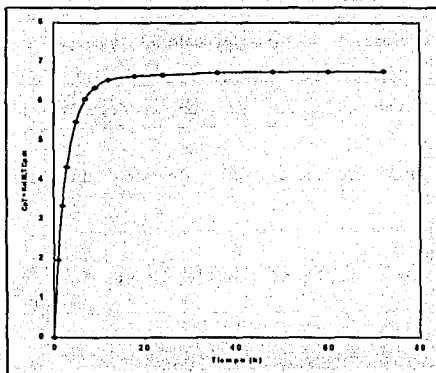


Fig. 2.38. $C_pT + K_{el} \int_0,T C_p dt$ contra tiempo

Un gráfico de porcentaje absorbido – tiempo se muestra en la figura 2.39. Los datos sugieren que la absorción es relativamente lenta, debido a que a las 2 horas, únicamente cerca de la mitad de la absorción ha tenido lugar.

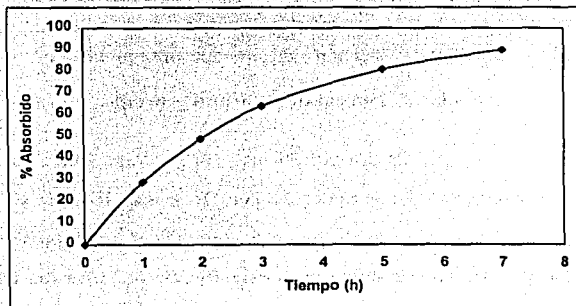


Fig. 2.39. Gráfico de porcentaje absorbido contra tiempo.

Cabe señalar que un gráfico de porcentaje faltante por absorber contra tiempo en coordenadas semilogarítmicas revelaría una absorción de primer orden. Así, a partir de la pendiente es posible estimar la constante de velocidad de absorción aparente.

Los gráficos de porcentaje absorbido – tiempo no dan información acerca del grado de absorción. Se pueden obtener gráficos similares para dos formulaciones de un mismo fármaco que difieran en términos de cantidad de fármaco absorbido (que tanto). Esta diferencia se refleja en un gráfico de $Cp_T + Kel \int_0^T Cp dt$ contra tiempo.

La limitación más importante de este método es que se aplica únicamente a fármacos con características monocompartmentales. En cualquier otro caso es una aproximación. La aplicación a fármacos con características multicompartmentales provoca una estimación menor del tiempo real al cual cesa la absorción y una sobrestimación de la velocidad de absorción.

B) Tiempo máximo

Derivando la ecuación 2.67 con respecto al tiempo y considerando que cuando la cantidad de fármaco dentro del organismo alcanza su valor máximo $dAp / dt = \text{cero}$, se tiene que:

$$T_{\max} = \left[\frac{\ln \left(\frac{K_a}{K_{el}} \right)}{(K_a - K_{el})} \right]$$

Ecuación 2.77.

C) Biodisponibilidad (área bajo la curva y depuración)

Ya se mencionó anteriormente que la definición de la biodisponibilidad involucra a la cantidad de fármaco absorbido a la circulación sistémica, es decir el grado de absorción. El método que más se utiliza para estimar este aspecto de la biodisponibilidad es la comparación del área bajo la curva total de concentración plasmática – tiempo, después de

la administración oral de una formulación prueba y después de la administración de una formulación estándar. Por definición, la biodisponibilidad absoluta es igual a:

$$F = \frac{\left(\int C_p dt \right)_{\text{oral}}}{\left(\int C_p dt \right)_{\text{i.v.}}} = \frac{ABC_{\text{oral}}}{ABC_{\text{i.v.}}}$$

Ecuación 2.78.

donde:

F es la biodisponibilidad absoluta y el estándar es una solución intravenosa.

Si se administran dosis diferentes:

$$F = \frac{D_{\text{i.v.}} ABC_{\text{oral}}}{D_{\text{oral}} ABC_{\text{i.v.}}}$$

Ecuación 2.79.

Por definición, la biodisponibilidad relativa es igual a:

$$F_R = \frac{ABC_{\text{prueba}}}{ABC_{\text{estándar}}}$$

Ecuación 2.80.

donde:

F_R es la biodisponibilidad relativa y el estándar es una formulación oral.

Para obtener el área bajo la curva se utilizan los métodos ya explicados con anterioridad. El área bajo la curva modelo dependiente se obtiene con la integración de la ecuación 2.69 de tiempo cero a tiempo infinito:

$$ABC_0^\infty = \left[\frac{FDKa}{Vd(Ka - Kel)} \right] \cdot \left[\left(\frac{1}{Kel} \right) - \left(\frac{1}{Ka} \right) \right]$$

Ecuación 2.81.

a. Corrección por el $t_{1/2}$

Existe un interés considerable en reducir la variabilidad intrasujeto en los estudios de biodisponibilidad para determinar el grado de absorción. Una alternativa es asumir que el volumen aparente de distribución en un individuo no cambia de un estudio a otro, para así corregir por diferencia de tiempo de vida media.

Para cualquier modelo compartimental con procesos lineales, la razón de áreas obtenidas después de la administración oral e intravenosa es igual a F:

$$ABC_{oral} = \frac{FD_{oral}}{(Vd Kel)_{oral}}$$

Ecuación 2.82.

$$ABC_{i.v.} = \frac{D_{i.v.}}{(Vd Kel)_{i.v.}}$$

Ecuación 2.83.

$$\frac{ABC_{oral}}{ABC_{i.v.}} = \frac{FD_{oral} (Vd Kel)_{i.v.}}{D_{i.v.} (Vd Kel)_{oral}}$$

Ecuación 2.84.

Rearreglando la ecuación 2.84 y teniendo como supuesto que $(Vd)_{i.v.} = (Vd)_{oral}$, así como $t_{1/2} = \ln 2 / K_{el}$, se tiene:

$$F = \frac{D_{i.v.} (t_{1/2})_{i.v.} ABC_{oral}}{FD_{oral} (t_{1/2})_{oral} ABC_{i.v.}}$$

Ecuación 2.85.

En este método se da por sentado que cualquier cambio en el $t_{1/2}$ de un estudio a otro, en un mismo sujeto, refleja únicamente un cambio en la depuración y no un cambio debido en el volumen aparente de distribución.

El resultado corregido únicamente se deberá aceptar cuando la desviación estándar del valor promedio de F o FR disminuya significativamente. La corrección por tiempo de vida media no se debe utilizar cuando el cambio en el $t_{1/2}$ refleje una absorción más prolongada o más intensa del fármaco de una formulación a otra.

b. Método de Kwan – Till (Gibaldi, 1982, pp. 171-173)

El método de Kwan – Till, para corregir la variabilidad intrasujeto, se basa en la variabilidad de la depuración renal. Requiere de datos de concentración plasmática y de excreción urinaria. Este método supone que los cambios en la depuración total se deben únicamente a cambios en la depuración renal y que la depuración no renal permanece constante de un estudio a otro. Es más útil para fármacos que se eliminan inalterados en la orina como mecanismo principal, pero no está limitado a tales fármacos.

En este método, F está dada por:

$$F = \left[\frac{ABC_{oral} D_{i.v.} (1 - fu_{i.v.})}{ABC_{i.v.} FD_{oral}} \right] + fu_{oral}$$

Ecuación 2.86.

donde:

f_u = fracción total de la dosis administrada que es excretada inalterada en la orina ($X_{u,\infty} / D$).

Aun cuando el supuesto con respecto al valor constante de la depuración no renal de un estudio a otro fuera incorrecto, esto conllevaría consecuencias mínimas si el fármaco es eliminado inalterado por vía renal principalmente. Esto debido a que la depuración no renal representaría una fracción pequeña de la depuración total.

c. Método de Kwan – Till modificado (Gibaldi, 1982, pp. 173)

Debido a que no hay forma de medir la depuración no renal de forma independiente, se puede suponer que la depuración no renal varía en forma directamente proporcional a los cambios en la depuración renal. Así:

$$F = \frac{(\text{Clr})_{\text{oral}} D_{\text{i.v.}} \text{ABC}_{\text{oral}}}{(\text{Clr})_{\text{i.v.}} D_{\text{oral}} \text{ABC}_{\text{i.v.}}}$$

Ecuación 2.87.

Este método se puede aplicar si no se cuenta con datos de referencia de administración intravenosa.

d. Depuraciones renales (Gibaldi, 1982, pp. 179-180)

Se ha propuesto un método para estimar la biodisponibilidad absoluta de fármacos por medio de depuraciones renales, sin referencia de datos intravenosos. En este método se considera la administración oral de un fármaco bajo dos condiciones, X y Y, lo que resulta en depuraciones renales diferentes. Las condiciones pueden ser la coadministración de agentes que acidifiquen o alcalinicen la orina o bien que inhiban la secreción tubular.

La depuración total es la suma de las depuraciones renal y no renal. Se parte del supuesto que la depuración no renal y la fracción de dosis absorbida es la misma en ambas condiciones. Así:

$$(Cl_T)_x = (Clr)_x + (Clnr)_x \quad (Cl_T)_y = (Clr)_y + (Clnr)_y$$

Ecuación 2.88.

Ecuación 2.89.

como $(Clnr)_x = (Clnr)_y$ y sustrayendo 2.89 de 2.88:

$$\Delta Cl_T = \Delta Clr$$

Ecuación 2.90.

donde:

$$\Delta Cl_T = (Cl_T)_x - (Cl_T)_y$$

Ecuación 2.91.

$$\Delta Clr = (Clr)_x - (Clr)_y$$

Ecuación 2.92.

Para cada condición, la depuración total está dada por:

$$(Cl_T)_x = \frac{FD}{ABC_x}$$

Ecuación 2.93.

$$(Cl_T)_y = \frac{FD}{ABC_y}$$

Ecuación 2.94.

donde:

$$F = F_x = F_y$$

$$D = D_x = D_y$$

Entonces:

$$\Delta \text{Clr} = \left(\frac{\text{FD}}{\text{ABC}_x} \right) - \left(\frac{\text{FD}}{\text{ABC}_y} \right)$$

Ecuación 2.95.

$$F = \frac{\Delta \text{Clr}}{D} = \frac{(\text{ABC}_x \cdot \text{ABC}_y)}{(\text{ABC}_y \cdot \text{ABC}_x)}$$

Ecuación 2.96.

La exactitud del método depende del supuesto de que el promedio de la depuración del fármaco es el mismo en cada uno de los estudios. Esto no sucede si se utilizan grupos diferentes de sujetos en cada estudio, debido a la variabilidad intersujetos. Utilizando los mismos sujetos y alternando el orden de administración del fármaco (estudio cruzado) se pueden evitar los efectos debidos a los sujetos y a los periodos. La variabilidad intersujetos también se puede disminuir seleccionando sujetos con base en el sexo, peso corporal, edad y estado de salud. Sin embargo, la variabilidad intrasujeto puede interferir. Esto se refiere a que la capacidad individual para depurar un fármaco puede ser diferente de una administración a otra. A mayor variabilidad intrasujeto en la eliminación del fármaco, mayor la desviación estándar asociada al valor estimado de F o F_R . Cabe mencionar que valores de desviación estándar grandes dificulta la diferencia entre productos. Si la variabilidad intrasujetos es representativa se requerirá un grupo de sujetos mayor.

c. Cantidad total eliminada en orina

Las bases para la determinación de la biodisponibilidad son que la razón de la cantidad total del fármaco inalterado eliminado en la orina después de la administración oral con respecto a la obtenida después de la administración intravenosa de la misma dosis, es una medida de la absorción (biodisponibilidad absoluta) del fármaco. Esta relación es válida para todos los modelos lineales.

Ya que:

$$X_u^\infty = \frac{FD \text{ Clr}}{\text{Cl}_T}$$

Ecuación 2.97.

entonces:

$$F = \frac{(X_u^\infty)_{\text{oral}} (\text{Cl}_T)_{\text{oral}} (\text{Clr})_{\text{i.v.}} D_{\text{i.v.}}}{(X_u^\infty)_{\text{i.v.}} (\text{Cl}_T)_{\text{i.v.}} (\text{Clr})_{\text{oral}} D_{\text{oral}}}$$

Ecuación 2.98.

Si se parte del supuesto de un estudio cruzado con un único grupo de sujetos y que no se presenta variabilidad intrasujeto en Clr y Cl_T de un estudio a otro, entonces:

$$F = \frac{(X_u^\infty)_{\text{oral}} D_{\text{i.v.}}}{(X_u^\infty)_{\text{i.v.}} D_{\text{oral}}}$$

Ecuación 2.99.

$$F_R = \frac{(X_u^\infty)_{\text{prueba}}}{(X_u^\infty)_{\text{estándar}}}$$

Ecuación 2.100.

El método de Kwan – Till se puede utilizar junto con los datos de excreción urinaria para reducir la desviación estándar del valor promedio de F o F_R. Una de dos correcciones basadas en estimados experimentales de la depuración renal pueden ser aplicadas. En la primera, se supone que la diferencia en la depuración renal de un estudio a otro se compensa por los cambios en la depuración no renal, de tal forma que la depuración total es la misma. En este caso:

$$F = \left[\frac{(X_u^\infty)_{\text{oral}}}{(X_u^\infty)_{\text{i.v.}}} \right] \left[\frac{D_{\text{i.v.}}}{D_{\text{oral}}} \right] \left[\frac{(\text{Clr})_{\text{i.v.}}}{(\text{Clr})_{\text{oral}}} \right]$$

Ecuación 2.101.

En la segunda condición, se supone que la depuración no renal, Cl_{nr} , permanece constante.

Así:

$$F = \left[\frac{(X_u^\infty)_{\text{oral}}}{(X_u^\infty)_{\text{i.v.}}} \right] \left[\frac{D_{\text{i.v.}}}{D_{\text{oral}}} \right] \left[\frac{(\text{Cl}_{\text{nr}} + \text{Clr})_{\text{oral}} (\text{Clr})_{\text{i.v.}}}{(\text{Cl}_{\text{nr}} + \text{Clr})_{\text{i.v.}} (\text{Clr})_{\text{oral}}} \right]$$

Ecuación 2.102.

Como la depuración no renal es la diferencia entre Cl_{T} y Clr y como $(\text{Cl}_{\text{nr}})_{\text{oral}} = (\text{Cl}_{\text{nr}})_{\text{i.v.}}$, entonces:

$$F = \left[\frac{(X_u^\infty)_{\text{oral}}}{(X_u^\infty)_{\text{i.v.}}} \right] \left[\frac{D_{\text{i.v.}}}{D_{\text{oral}}} \right] \left[\frac{(\text{Cl}_{\text{T}})_{\text{i.v.}} (\text{Clr})_{\text{i.v.}} + (\text{Clr})_{\text{oral}}}{(\text{Cl}_{\text{T}})_{\text{i.v.}} (\text{Clr})_{\text{i.v.}} + (\text{Clr})_{\text{i.v.}}} \right] \left[\frac{(\text{Clr})_{\text{i.v.}}}{(\text{Clr})_{\text{oral}}} \right]$$

Ecuación 2.103.

Como $(\text{Cl}_{\text{T}})_{\text{i.v.}} = (\text{Clr})_{\text{i.v.}} / (\text{Fu})_{\text{i.v.}}$, donde $(\text{Fu})_{\text{i.v.}} = (X_u^\infty)_{\text{i.v.}} / D_{\text{i.v.}}$, entonces:

$$F = \left[\frac{(X_u^\infty)_{\text{oral}}}{(X_u^\infty)_{\text{i.v.}}} \right] \left[\frac{D_{\text{i.v.}}}{D_{\text{oral}}} \right] \left[\frac{\left(\frac{(\text{Clr})_{\text{i.v.}}}{(\text{Fu})_{\text{i.v.}}} - (\text{Clr})_{\text{i.v.}} + (\text{Clr})_{\text{oral}} \right)}{\frac{(\text{Clr})_{\text{oral}}}{(\text{Fu})_{\text{i.v.}}}} \right]$$

Ecuación 2.104.

2.3.4.1.3. Infusión intravenosa

Este tipo de administración se lleva a cabo cuando es necesario que las concentraciones plasmáticas del fármaco no varíen ampliamente como en una administración múltiple (fármacos con tiempos de vida media cortos y/o índices terapéuticos estrechos).

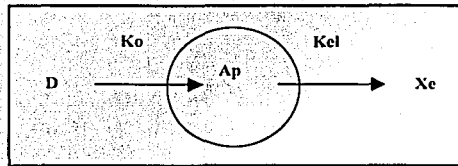


Fig. 2.40. Modelo monocompartimental para infusión intravenosa.

X_e = Cantidad de fármaco eliminado
 K_o = Constante de velocidad de perfusión

Si se considera la situación en que se perfunde una formulación por vía intravenosa a velocidad constante (proceso de orden cero) y la eliminación es concentración dependiente (proceso de primer orden), entonces al principio la eliminación es muy lenta debido a la baja concentración en plasma pero luego aumenta hasta que se alcanza una velocidad máxima que es igual a la velocidad de perfusión. En este momento se alcanza la situación de equilibrio dinámico o estado constante con un valor de concentración plasmática en equilibrio ($C_{p,cc}$). En este punto, si se mantiene la misma velocidad de perfusión se mantendrá también constante la concentración plasmática. Si se aumenta la velocidad se obtendrá un nuevo nivel plasmático. En el momento en que cesa la perfusión empieza a caer la concentración plasmática de forma exponencial.

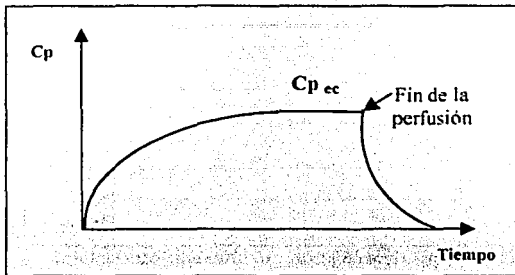


Fig. 2.41. Estado constante.

La trayectoria de la parte ascendente de la curva está regida por la eliminación. Los parámetros de eliminación se pueden determinar a partir de esta zona de la curva.

Las consideraciones que se aplican a la perfusión intravenosa también se pueden aplicar a otra serie de situaciones en las que el fármaco se incorpora a velocidad constante. Por ejemplo, este comportamiento farmacocinético se manifiesta durante la inhalación de un gas anestésico o también durante la aparición en sangre de un fármaco que se va cediendo a partir de una formulación de liberación lenta (implantes subcutáneos).

La perfusión intravenosa es un proceso de orden cero en el que K_0 es la constante de velocidad a la que se perfunde el fármaco. Por ello, la cantidad de fármaco que se perfunde a cualquier tiempo t está dada por:

$$M = K_0 \cdot t.$$

Ecuación 2.105.

Si se produce una eliminación de primer orden a partir del plasma se obtiene una trayectoria indicada en la figura siguiente para el modelo monocompartimental:

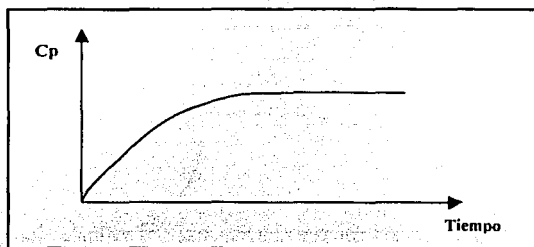


Fig. 2.42. Cp – tiempo para una infusión intravenosa.

La velocidad de cambio de la concentración plasmática, dC_p / dt , se hace cada vez menor al acercarse al nivel de concentración de la meseta (C_{pcc}).

La velocidad de eliminación a cualquier tiempo está dada por:

$$C_p \cdot Cl_T$$

Ecuación 2.106.

Como en el estado de equilibrio dinámico la velocidad de eliminación es igual a la velocidad de perfusión se tiene que:

$$C_{p_{cc}} \cdot Cl_T = K_0$$

Ecuación 2.107.

$$C_{p_{cc}} = \frac{K_0}{Cl_T}$$

Ecuación 2.108.

Si la depuración es constante, el nivel de la concentración en equilibrio viene determinada por la velocidad de perfusión del fármaco. Por ejemplo, si se reduce a la mitad la velocidad de perfusión, la C_{pcc} se reducirá a la mitad de su valor.

La ecuación que describe el comportamiento es:

$$C_p = \left[\frac{K_0}{V_d K_{el}} \right] [1 - e^{(-K_{el} t)}]$$

Ecuación 2.109.

Si se mantiene la perfusión durante un tiempo lo suficiente largo, se llega a alcanzar el valor asintótico de la concentración plasmática, $C_{p_{cc}}$:

$$C_{p_{cc}} = \frac{K_0}{V_d K_{el}}$$

Ecuación 2.110.

ya que $(1 - e^{(-K_{el} t)})$ tiende a 1.

2.3.4.1.4. Administración múltiple intravenosa

En la administración repetida de dosis intravenosas, las dosis se comportan de manera independiente siempre que se den lo suficientemente espaciadas unas de otras (figura 2.43). Cuando se administran muy próximas se alcanza la situación de la infusión intravenosa (figura 2.44).

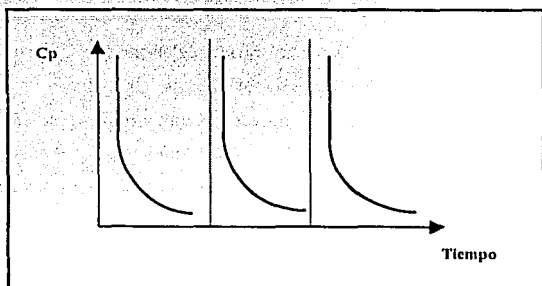


Fig. 2.43. Administraciones intravenosas separadas.

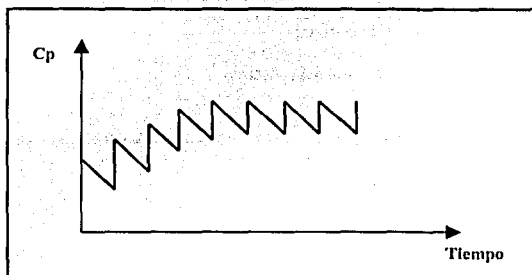


Fig. 2.44. Administración intravenosa múltiple.

Estos ejemplos sobre la cinética de dosis repetidas resaltan la importancia que tiene el explicar al paciente por qué debe seguir el régimen de dosificación recomendado. Con esto también se explica por qué es necesario cambiar el régimen de dosificación cuando exista una depuración menor, lo que resulta en concentraciones en equilibrio más elevadas (por ejemplo, en ancianos o en pacientes con función renal alterada).

Los esquemas de dosificación deben considerar la velocidad de eliminación del fármaco, la magnitud de la dosis simple administrada y la frecuencia con que esta dosis es repetida, lo que generalmente se denomina intervalo de dosificación o de administración y que en términos farmacéuticos se expresa por la letra griega τ .

Los límites de fluctuación del nivel de concentración del fármaco en el cuerpo entre los intervalos de dosificación dependen de varios factores

- Para una velocidad de eliminación determinada, mientras más rápida sea la absorción mayor es la fluctuación, ya que si la absorción es muy rápida el total de las dosis penetra a la circulación sistémica en breve tiempo, el nivel sanguíneo es más alto al comienzo y luego disminuye con rapidez. Si la absorción es lenta, el nivel sanguíneo máximo se alcanza en forma muy rápida pero es más sostenido.
- Para una velocidad de absorción determinada, las fluctuaciones son mayores mientras más rápida sea la eliminación. En cambio, si la eliminación es lenta, el fármaco en un

régimen de administración de dosis repetidas tiende a acumularse en el cuerpo con el riesgo de causar manifestaciones tóxicas.

En un esquema de administración de dosis múltiples, el objetivo principal es lograr el estado de equilibrio dinámico, manteniendo la concentración mínima efectiva (CME) en un nivel estacionario con fluctuaciones mínimas, dentro del intervalo terapéutico. Si las dosis individuales son suficientemente grandes y los intervalos de dosificación cortos, la CME se alcanzará en un tiempo corto, pero la concentración continuará aumentando hasta alcanzarse un nivel constante. Las fluctuaciones son menores mientras más corto sea el intervalo de dosificación (este es nulo en el caso de la infusión intravenosa continua).

La cantidad máxima de fármaco en el organismo después de n dosis, $(Q_n)_{\max}$, puede describirse como:

$$(A_p)_n)_{\max} = A_p_0 \left(\frac{1 - e^{(-nK_{el} \tau)}}{1 - e^{(-K_{el} \tau)}} \right)$$

Ecuación 2.111.

La cantidad mínima de fármaco en el organismo es:

$$(A_p)_n)_{\min} = A_p_0 \left(\frac{1 - e^{(-nK_{el} \tau)}}{1 - e^{(-K_{el} \tau)}} \right) e^{(-K_{el} \tau)}$$

Ecuación 2.112.

Las ecuaciones 2.111 y 2.112, al ser divididas por V_d , quedan expresadas en función de la concentración:

$$(Cp_n)_{\max} = Cp_0 \left(\frac{1 - e^{-nKelt}}{Vd(1 - e^{-Kelt})} \right)$$

Ecuación 2.113.

$$(Cp_n)_{\min} = Cp_0 \left(\frac{1 - e^{-nKelt}}{Vd(1 - e^{-Kelt})} \right) e^{-Kelt}$$

Ecuación 2.114.

2.3.2.1.5. Administración múltiple con absorción de primer orden

Suponiendo que las dosis orales se dan lo suficientemente alejadas en el tiempo las unas de las otras como para que se comporten de forma independiente, se obtendrá el perfil que se muestra en la figura 2.45, en la cual cada dosis anterior ha sido completamente eliminada.

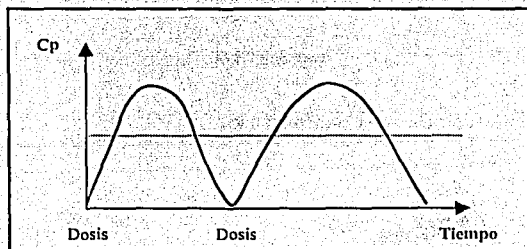


Fig. 2.45. Administraciones orales separadas.

Considerando la situación en que las dosis son extremadamente pequeñas pero administradas a intervalos muy cortos de tiempo se hace una aproximación al caso de infusión intravenosa. En esta situación, la concentración plasmática aumenta hasta alcanzar una meseta, en cuyo momento la velocidad de eliminación se iguala a la velocidad de absorción. En este caso hipotético, la velocidad de acumulación está regida por la magnitud

de las pequeñas dosis y por la frecuencia de la administración. La absorción entonces tiene características globales de orden cero, siendo la parte ascendente de la curva la que refleja la velocidad de eliminación (como en el caso de infusión intravenosa).

Cuando las dosis se repiten a intervalos definidos por τ , la ecuación para n dosis es:

$$C_p = \left[\frac{K_a F D}{V_d (K_a - K_{el})} \right] \left[\left[\left(\frac{1 - e^{(-n K_{el} \tau)}}{1 - e^{(-K_{el} \tau)}} \right) e^{(-K_{el} \tau)} \right] - \left[\left(\frac{1 - e^{(-n K_a \tau)}}{1 - e^{(-K_a \tau)}} \right) e^{(-K_a \tau)} \right] \right]$$

Ecuación 2.115.

El área bajo la curva en un intervalo de dosificación en estado constante después de una dosificación repetida de una dosis fija a un intervalo fijo es igual al área total obtenida de un estudio de dosis única. Así:

$$F_R = \frac{\left(\int_0^\tau C_{p_{cc}} dt \right)_{\text{prueba}}}{\left(\int_0^\tau C_{p_{cc}} dt \right)_{\text{estándar}}}$$

Ecuación 2.116.

donde:

$C_{p_{cc}}$ = concentración plasmática en el estado constante
 τ = intervalo de dosificación.

En esta ecuación se asume que el régimen de dosificación fue el mismo en ambos estudios. En este método se requieren menos datos para caracterizar el área debido a que el cambio en las concentraciones del fármaco en plasma con respecto al tiempo es menos marcado,

que después de una administración de dosis única. Además, los tiempos de muestreo están limitados por el intervalo de dosificación. Es necesario que el fármaco se administre durante 4 a 7 tiempos de vida media antes de estimar el área bajo la curva en estado constante, con el fin de garantizar el mismo.

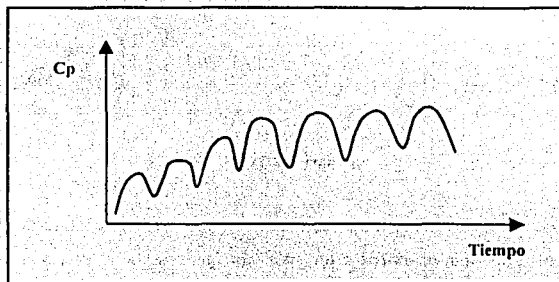


Fig. 2.46. Administración oral múltiple

La biodisponibilidad absoluta de un fármaco también puede estimarse con datos de excreción urinaria en estado constante. En teoría, la cantidad eliminada durante un intervalo de dosificación en estado constante es igual a la cantidad total eliminada hasta el infinito después de la administración de una dosis única del fármaco. Así:

$$F_R = \frac{(X_u^{ec})_{\text{prueba}}}{(X_u^{ec})_{\text{estándar}}}$$

Ecuação 2.117.

donde:

X_u, ec = cantidad de fármaco eliminado en la orina desde el tiempo cero hasta el tiempo τ , durante cualquier intervalo de dosificación en estado constante.

3. DISOLUCIÓN *IN VITRO* (Narvaéz, 2000, pp. 9-10; Hanson, 1991, p. 13; Cid, 1981, p. 2)

Desde un punto de vista macroscópico, la disolución de un sólido corresponde a la desintegración de la estructura cristalina bajo la acción del disolvente que lo rodea. Así, las partículas liberadas se distribuyen en la fase disolvente mediante el proceso de difusión que tiene lugar a partir de la superficie del sólido. Asimismo, puede ser considerada como el fenómeno inverso a la cristalización; es decir, es el proceso por el cual un compuesto químico o fármaco sólido llega a estar disuelto en un disolvente, formando una solución homogénea.

La velocidad de disolución *In Vitro* es la cantidad de principio activo contenido en una forma farmacéutica sólida disuelto por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de interfase líquido-sólido, temperatura y composición del medio. La velocidad de disolución *In Vivo* se define como la cantidad de fármaco disuelto por unidad de tiempo, en los fluidos biológicos del sitio de absorción, a partir de una forma farmacéutica intacta o de fragmentos o partículas formadas a partir de la misma después de su administración.

3.1. Factores que determinan la velocidad de disolución (Cid, 1981, pp. 11-26)

3.1.1. Factores que dependen del sistema

3.1.1.1. Intensidad de la agitación

De acuerdo con la teoría de Nernst y Brünner, el espesor de la capa de líquido que rodea a las partículas es inversamente proporcional a la velocidad de agitación. Si la disolución de un sólido está controlada por la difusión de moléculas disueltas que va soltando la superficie sólida, el espesor de la capa de difusión es un factor importante en el proceso de disolución.

Polli (citado por Cid, 1981, p. 11-13), en un análisis de los trabajos relativos al efecto de la agitación sobre la velocidad de disolución indica que la ecuación más frecuentemente empleada para caracterizar la constante de velocidad de disolución es:

$$K = av^b$$

Ecuación 3.1.

donde v es la velocidad de agitación y a y b son constantes. Si el proceso es controlado por la difusión, el valor de b sería igual a 1 o muy cercano de acuerdo a la teoría de la capa de difusión de Nerst y Brunner.

Cualquier cambio en el régimen de agitación hace variar el valor de la constante b . Así, en un régimen turbulento, como cuando existe una reacción en la interfase sólido-líquido, esta constante varía entre 0 y 1. En consecuencia, un gran número de variables pueden influir en la correlación entre la velocidad de disolución y la intensidad de la agitación. Esto limita en alto grado la utilización de una relación general ya que el exponente b no sólo depende del proceso que controla la velocidad de la disolución, sino también de las características del movimiento fluido (es decir, si este es un régimen turbulento alrededor de las partículas o si se trata de un régimen laminar).

3.1.1.2. Temperatura

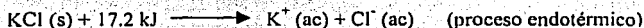
La temperatura influye en la solubilidad de sólidos en líquidos y, por consiguiente, en su velocidad de disolución. Según la Ley de Le Chatellier, un proceso endotérmico⁷⁰ es favorecido por el aumento de temperatura, no así aquellos procesos exotérmicos⁷¹ que exhiben calores de disolución⁷² negativos.

⁷⁰ Endotermicidad: Absorción de calor por un sistema al ocurrir un proceso.

⁷¹ Exotermicidad: Liberación de calor por un sistema al ocurrir un proceso.

⁷² Calor de solución (molar): Cantidad de calor que se absorbe en la formación de una solución que contiene una mol de soluto; el valor es positivo cuando absorbe calor (endotérmico) y negativo si libera calor (exotérmico).

La mayoría de los sólidos presentan calores de disolución positivos y, por lo tanto, un aumento de temperatura favorece su solubilidad y velocidad de disolución, por ejemplo:



3.1.1.3. Composición del medio

3.1.1.3.1. Acidez

La solubilidad de un electrolito débil varía considerablemente en función del pH. Al considerar la solubilidad total, C_s , de una sustancia débilmente ácida, ésta puede expresarse como sigue:

$$C_s = C_0 + [A^-]$$

Ecuación 3.2.

donde:

C_0 = Solubilidad intrínseca del ácido no disociado

$[A^-]$ = Concentración del anión

$$HA = [H^+] + [A^-]$$

Ecuación 3.3.

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

Ecuación 3.4.

Despejando $[A^-]$ de 3.4 y sustituyendo en 3.2 se tiene:

$$C_s = C_0 \left[1 + \left(\frac{K_a}{[H^+]} \right) \right]$$

Ecuación 3.5.

Análogamente, la solubilidad de una base débil puede expresarse por:

$$C_s = C_o \left[1 + \left(\frac{[H^+]}{K_a} \right) \right]$$

Ecuación 3.6.

Si se sustituyen estas expresiones en la ecuación de Noyes y Whitney, se pueden obtener las siguientes ecuaciones para un ácido y una base débiles respectivamente:

$$\frac{dm}{dt} = K C_o \left[1 + \left(\frac{K_a}{[H^+]} \right) \right]$$

Ecuación 3.7.

$$\frac{dm}{dt} = K C_o \left[1 + \left(\frac{[H^+]}{K_a} \right) \right]$$

Ecuación 3.8.

Estas ecuaciones son aplicables a condición de que $C_s \gg C$ (C menor que 0.1 C_s) e indican que la velocidad de disolución de un ácido débil aumenta si se incrementa el pH, en tanto que la velocidad de disolución de las bases débiles disminuye.

El pH del medio líquido también tiene un efecto sobre el grado de ionización de sustancias constituidas por electrolitos. Las moléculas ionizadas son mucho más solubles en un medio acuoso que las moléculas no ionizadas; las moléculas básicas son más solubles en un medio ácido que en un medio alcalino. Lo contrario sucede con las sustancias ácidas, las cuales se disuelven con más rapidez en un medio alcalino.

3.1.1.3.2. Viscosidad

Si se considera que el coeficiente de difusión es inversamente proporcional a la viscosidad del medio, resulta evidente que ésta puede afectar en forma negativa a la velocidad de disolución de un sólido en un medio acuoso. La relación entre el coeficiente de difusión y la viscosidad queda especificada en la ecuación de Stokes-Einstein:

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta rN}$$

Ecuación 3.9.

donde:

- D = Coeficiente de difusión del principio activo
- R = Constante de los gases
- T = Temperatura absoluta
- η = Viscosidad del medio
- r = Radio de las partículas
- N = Número de Avogrado

Para las soluciones de baja viscosidad (1 a 5 cps) existe una relación aproximadamente lineal entre la velocidad de disolución del principio activo y la viscosidad del medio.

3.1.1.3.3. Presencia de adsorbentes

En general, en el proceso de disolución, la concentración de soluto en la solución aumenta y el gradiente de concentración disminuye, disminuyendo también la velocidad de disolución. Si la solución contiene un agente adsorbente, las moléculas del soluto disuelto se fijan sobre la superficie activa del adsorbente y de este modo el gradiente de concentración tiende a permanecer constante, lo que también sucede, al menos teóricamente, con la velocidad de disolución.

Cabe mencionar que la introducción de un agente adsorbente en la solución puede aumentar la viscosidad del sistema.

3.1.1.3.4. Tensión superficial

Antes de explicar la acción de los agentes tensoactivos sobre la velocidad de disolución de sustancias sólidas, se estudiará el concepto de tensión superficial.

Sobre las moléculas que se encuentran por debajo de la superficie de un líquido influyen las atracciones intermoleculares que provienen de todas direcciones. Las que se encuentran en la superficie sólo son atraídas hacia el interior. Las atracciones jalan la capa superficial hacia el centro. La situación más estable es aquella en la cual el área superficial es mínima. La tensión superficial mide las fuerzas internas que hay que vencer para poder expandir el área superficial de un líquido.

Suponiendo que se extiende una película de líquido en un bastidor de alambre que posee un lado móvil, para aumentar el área de la película en dA , deberá realizarse una cantidad proporcional de trabajo. En este caso, la energía de Gibbs de la película aumenta en γdA , donde γ es la energía de Gibbs superficial por unidad de área. Esto implica que la movimiento del alambre se opone una fuerza, f . Si el alambre se mueve una distancia dX , el trabajo realizado es $f dX$. Estos dos aumentos de energía son iguales:

$$f dX = \gamma dA$$

Ecuación 3.10.

Si L es la longitud de la parte móvil, el aumento en área es $2(L dX)$, por lo tanto:

$$f dX = \gamma(2L) dX$$

Ecuación 3.11.

$$\gamma = \frac{f}{2L}$$

Ecuación 3.12.

donde:

$$\gamma = \text{Tensión superficial (fuerza que actúa por unidad de longitud del alambre en contacto con la película, oponiéndose al aumento en área del líquido).}$$

Los agentes tensoactivos pueden actuar debido a tres posibles mecanismos:

- a. Los agentes tensoactivos pueden mejorar la humectación de las partículas, favoreciendo el contacto entre éstas y el disolvente. La humectación completa no se realiza más que cuando la tensión interfacial sólido- líquido ($\gamma_{S/L}$) adquiere un valor inferior a la tensión interfacial sólido-aire ($\gamma_{S/A}$) sobre toda la extensión de la superficie sólido-líquido. Este resultado se alcanza cuando una película monomolecular de tensoactivo recubre esta interfase. La cantidad de sustancia tensoactiva necesaria para lograr este fin dependerá de la magnitud de la superficie específica del producto a recubrir.

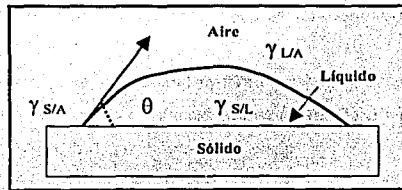


Fig.3.1. Tensiones interfaciales.

La humectación de un sólido por un líquido se puede ilustrar por el comportamiento de una pequeña gota de líquido colocada en una superficie plana del sólido (figura 3.1.). Se puede decir que la superficie del sólido está perfectamente humectada cuando el ángulo de contacto, θ , es igual a cero. Si este ángulo está comprendido entre 90 y 180°, la humectación es nula. Cuando se alcanza el equilibrio de fuerzas interfaciales, se tiene la siguiente ecuación (ecuación de Young):

$$\gamma_{S/A} = \gamma_{S/L} + \gamma_{L/A} \cos \theta$$

Ecuación 3.13.

donde:

- $\gamma_{S/A}$ = Tensión interfacial sólido - aire
- $\gamma_{S/L}$ = Tensión interfacial sólido - líquido
- $\gamma_{L/A}$ = Tensión interfacial líquido - aire
- θ = Angulo de contacto

Despejando $\cos \theta$:

$$\cos \theta = \frac{\left(\gamma_{S/A} - \gamma_{S/L} \right)}{\gamma_{L/A}}$$

Ecuación 3.14.

Esta ecuación expresa la dependencia de θ sobre las diferentes tensiones interfaciales.

La humectación es favorecida si los valores de $\gamma_{L/A}$ y $\gamma_{S/L}$ son pequeños y si $\gamma_{S/A}$ es grande. Si el valor de $\cos \theta$ es igual a 1, la humectación es completa.

- b. Los agentes tensoactivos pueden aumentar la solubilidad de los compuestos insolubles o poco solubles por un efecto de solubilización micelar. Una sustancia tensoactiva no ejerce acción sobre la solubilidad de los compuestos hidrófobos cuando se encuentran dispersos al estado molecular en la solución. A partir de una cierta concentración, cuando la sustancia tensoactiva ya no está en solución verdadera sino que se encuentra formando micelas, el poder disolvente frente a las sustancias hidrófobas aumenta considerablemente. La concentración de sustancia tensoactiva a partir de la cual tiene lugar la formación de micelas se denomina concentración micelar crítica (CMC). Así, el principio activo insoluble se disuelve en la parte no polar de la micela de tensoactivo, formando una microemulsión. Esto provoca un aumento en la velocidad de disolución por existir un mayor gradiente de concentración.
- c. Los agentes tensoactivos también pueden influir sobre los fenómenos de difusión asociados a los procesos de disolución. Cuando la disolución de una sustancia se realiza en presencia de un tensoactivo, es necesario considerar dos tipos de difusión: la de la sustancia propiamente dicha y la del producto de la interacción sólido-micelas.

3.1.1.3.5. Sales u otros compuestos

El producto de solubilidad permite calcular la solubilidad de una sal cuando se modifica el pH o cuando se agrega un electrolito extraño al disolvente. En este caso, la adición de una sal que posea un ión común tiene por efecto reducir la solubilidad de un electrolito, a menos que el ión común forme un complejo de mayor solubilidad. En contraste, la sal que no posee ningún ión común con el electrolito débilmente soluble, aumenta la solubilidad pues ella reduce el coeficiente de actividad.

Si el compuesto es un electrolito AB en solución acuosa, éste se disocia en iones y la constante de ionización se puede expresar por:

$$K = \frac{[A^+][B^-]}{[AB]}$$

Ecuación 3.15.

Si el electrolito AB es un compuesto poco soluble y en exceso, puede admitirse que [AB] es constante a una temperatura dada. Así:

$$[A^+][B^-] = K[AB] = K_{sp}$$

Ecuación 3.16.

donde K_{sp} representa la constante del producto de solubilidad de la sal AB, que está relacionada con la solubilidad molar (S) por la expresión $S = (K_{sp})^{1/2}$.

Si se desea evitar la precipitación de una sal débilmente soluble en agua, puede añadirse una sustancia que desequilibre y reduzca la concentración de uno solo de los iones; la mayor parte de la sal pasa, entonces, del estado no disuelto al estado de solución hasta que el producto de solubilidad haya alcanzado su valor y el equilibrio sea restablecido.

Ciertas sustancias influyen positiva o negativamente en la solubilidad de un producto determinado. La urea y sus derivados permiten obtener cinéticas de disolución elevadas. Algunos electrolitos, como el cloruro de sodio, tienen un efecto contrario: disminuyen la solubilidad de ciertas sustancias.

3.1.2. Factores que dependen del sólido a disolver

3.1.2.1. Solubilidad

La solubilidad es un parámetro termodinámico que representa la concentración de la solución de un principio activo en equilibrio con el soluto. Según la ecuación de Noyes y Whitney, la solubilidad de una sustancia representa el factor más importante en la velocidad de disolución. Si la superficie del sólido permanece constante durante todo el proceso, la velocidad de disolución es directamente proporcional a la solubilidad.

Varios factores pueden modificar la solubilidad de una sustancia sólida:

- a. Naturaleza química del sólido
- b. Polimorfismo
- c. Impurezas

3.1.2.2. Área superficial

3.1.2.2.1. Tamaño de partícula

El aumento del área superficial de las partículas que intervienen en el proceso de disolución determina un incremento proporcional en la velocidad de éste, como queda expresado en la ecuación de Noyes y Whitney. La solubilidad de los sólidos finamente divididos (dimensiones del orden de $1\ \mu\text{m}$) es mayor que la de las partículas grandes. La relación entre los dos parámetros, tamaño y solubilidad, está dada por la ecuación 2.13 :

Otro factor que puede afectar la velocidad de disolución, también consecuencia de la disminución del tamaño de partículas, es el efecto de las cargas eléctricas que aparecen en los polvos finamente divididos debido a la disociación iónica del sólido en solución. Según la teoría de Helmholtz, existe una doble capa eléctrica en la interfase sólido/líquido. La superficie de las partículas se encuentra cargada con un exceso de iones positivos o negativos, los que a su vez están rodeados por iones de carga opuesta. De esta manera, si cada partícula individual puede considerarse, en tales circunstancias, como un condensador de doble capa, su energía eléctrica debería ejercer cierta influencia en la solubilidad del sólido. Así, la solubilidad de un sólido podría disminuir y aun anularse por la acción de las cargas eléctricas.

3.1.2.2.2. Porosidad

La velocidad de disolución de los comprimidos en los cuales se ha eliminado el aire de los poros es más elevada debido a un mejor contacto del líquido con la superficie porosa. En el caso de los productos sólidos obtenidos por granulación u otros procedimientos en los cuales se crean grandes superficies debido a la porosidad del material, la velocidad de disolución también aumenta.

3.1.2.2.3. Forma geométrica

Rippie y Johnson (citados por Cid, 1981, p. 26) han intentado esclarecer la influencia de la forma geométrica de los cristales en la velocidad de disolución. El estudio correspondiente deja en claro que este factor ejerce un efecto significativo en el proceso pero que, a su vez, es de gran complejidad.

3.2. Ecuación de Noyes-Whitney (Cid, 1981, pp. 3-9)

Noyes y Whitney fueron los primeros investigadores en estudiar la velocidad de disolución desde un punto de vista cuantitativo, agitando cilindros que contenían ácido

benzoico en agua bajo condiciones controladas. Considerando que en estas condiciones la superficie del sólido permanecía constante, formularon la siguiente expresión:

$$\frac{dC}{dt} = KA(C_s - C)$$

Ecuación 3.17.

donde:

- dC/dt = Velocidad de disolución del sólido en el líquido
- C = Concentración del sólido en la solución a tiempo t
- C_s = Solubilidad del sólido en el disolvente
- K = Constante de velocidad de disolución
- A = Superficie del sólido expuestos a la acción del disolvente

Nernst y Brünner generalizaron la ley de Noyes y Whithney e incluyeron el proceso de disolución dentro de las reacciones heterogéneas. Como tal, la velocidad de disolución estaría determinada por las velocidades de los procesos de difusión involucrados en el sistema. Ellos establecieron una relación entre la constante de velocidad de disolución y el coeficiente de difusión del soluto en el medio disolvente, el cual se define como la cantidad de soluto que se difunde por unidad de área en la unidad de tiempo (tiene dimensiones de área por unidad de tiempo):

$$K = \frac{D}{V h}$$

Ecuación 3.18.

donde:

- V = Volumen de disolvente
- h = Espesor alrededor de cada partícula, que constituye una película líquida de solución saturada (capa de difusión), existiendo a continuación un gradiente de concentración respecto al líquido total.
- D = Coeficiente de difusión del soluto en el medio solvente
- K = Constante de velocidad de disolución

Para sistemas en los cuales se mide la velocidad de disolución intrínseca donde no existe variación sensible de la superficie del sólido que se disuelve, se tiene:

$$K = \frac{D A}{V h}$$

Ecuación 3.19.

El desarrollo de estas ecuaciones se basa en la aplicación de la Ley de Fick a la disolución de partículas esféricas a condición de que exista un flujo laminar que permita suponer la existencia de una superficie de espesor uniforme alrededor de cada partícula, *h*. Además, se debe suponer que las partículas se disuelven isotrópicamente⁷³ y bajo condiciones en las cuales la concentración de sustancia disuelta aumenta a medida que se efectúa la disolución, y que la solubilidad, *S*, es independiente del tamaño de las partículas. Sin embargo, esta última condición no se cumple, ya que las partículas muy finas tienen mayor solubilidad que las de mayor tamaño.

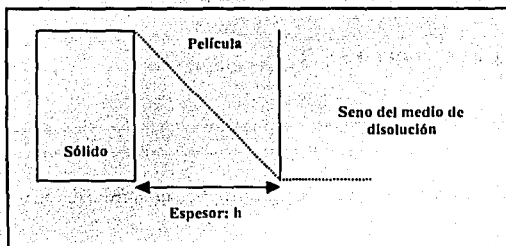


Fig. 3.2. Capa de difusión.

⁷³ Isotropía: Simétricamente alrededor de un eje longitudinal.

La teoría de la difusión de Nerst y Brünner ha sido considerada aceptable para explicar el proceso de disolución, así como la existencia de la capa de difusión cuya hipótesis permite la correlación entre los resultados experimentales y las propiedades físicas de las sustancias sólidas que se disuelven en un líquido no reactivo. El espesor de esta capa es del orden de 10 a 100 μm . Nerst y Brünner suponen que el proceso de disolución desde la superficie del sólido se realiza con mucho más rapidez que el proceso de transporte de las moléculas disueltas hacia el seno de la solución. Por lo tanto, en aquellos casos en los que este último es mayor, la teoría no es aplicable.

En esta teoría, la velocidad de disolución depende solamente del proceso de difusión y éste disminuye con el tiempo porque, a medida que el proceso de disolución avanza, el gradiente de concentración disminuye, así como también disminuye el área superficial del sólido expuesto al ataque del líquido de disolución.

Esta teoría supone que no existe movimiento del fluido adyacente a la superficie sólida. Sin embargo, en la práctica, las operaciones usuales de disolución se realizan conforme a un régimen más o menos turbulento, por lo que esta teoría se aparta de la realidad.

3.3. Pruebas de disolución (Skoug, 1996, pp. 8-12)

3.3.1. Objetivos

- a. Guiar en el desarrollo y optimización de los estudios de formulación y en el proceso de producción.
- b. Vigilar el desempeño del proceso de manufactura durante el desarrollo, así como en la aprobación del producto farmacéutico.
- c. Minimizar el riesgo de bioequivalencia entre lote y lote.

3.3.2. Desarrollo de la prueba

3.3.2.1. Recopilación de propiedades físicas y químicas

La primera etapa en la selección y optimización de una prueba de disolución es recopilar los datos físicos y químicos para el compuesto de interés. Estas incluyen el pKa, la solubilidad como una función del medio y la estabilidad del compuesto en solución como una función del pH y del tiempo.

El pKa del principio activo se puede medir potenciométricamente o espectroscópicamente, o bien, se puede estimar a partir del perfil de pH-solubilidad. El conocimiento del pKa es útil ya que se define la carga de la molécula en la solución a cualquier pH dado.

La determinación de las solubilidades acuosas se puede separar en tres etapas:

- a) Equilibrio de una solución saturada de un principio activo a una temperatura específica.
- b) Toma de una muestra de la solución saturada; filtración o centrifugación de la misma.
- c) Determinación analítica de la concentración del principio activo disuelta en la solución.

La presencia de impurezas más solubles que el principio activo de interés puede conducir a errores serios en los valores de solubilidad si se usa un ensayo no específico para determinar la cantidad disuelta. Ocasionalmente, los cambios en el principio activo no disuelto ocurren por la interacción con el disolvente. La formación de hidratos es un ejemplo común.

La estabilidad del principio activo en solución también se debe considerar en el diseño de una prueba de disolución. La estabilidad en medios de disolución puede limitar el rango de pH en el cual se puede optimizar una prueba de disolución. En general, la estabilidad del principio activo debe determinarse a 37 °C durante 2 horas para formulaciones de liberación inmediata y el doble del intervalo de dosis para formulaciones de liberación modificada. La estabilidad a 25 °C se debe evaluar durante al menos 24 horas para determinar si las muestras se pueden mantener durante la noche antes del análisis.

3.3.2.2. Evaluación del método de cuantificación

Para la evaluación del método de cuantificación para una prueba de disolución, es necesario considerar las características espectrales, cromatográficas, electroquímicas y químicas del principio activo.

3.3.2.2.1. Espectrofotometría UV/Vis

Ventajas	Desventajas
Rapidez	Los cambios frecuentes de formulación, que pueden ocurrir al principio del desarrollo, requieren de una revalidación frecuente para asegurar que no hay desviación provocada por interferencias espectrales (traslapándose espectros o luz dispersa).
Preparación sencilla de la muestra	-
Facilidad de automatización	-

3.3.2.2.2. Cromatografía de líquidos (CL)

La selectividad permitida por la CL se utiliza para eliminar la interferencia de los excipientes de la formulación. Es posible obtener tiempos cortos de corrida (menores a 5 minutos) con columnas analíticas cortas. El sistema ideal permite la inyección directa de un fluido de disolución dentro del sistema cromatográfico sin perturbaciones en la línea base que ocurren al tiempo de la elución del analito. En los casos en que esto no es posible, una adición concentrada de los componentes de la fase móvil al fluido de disolución antes de la inyección puede imitar suficientemente la fase móvil para producir una cromatografía aceptable. Un ejemplo de esto, sería un método cromatográfico de formación de pares iónicos en el cual una cantidad pequeña de un reactivo concentrado apareador de iones se añade a la muestra de disolución para minimizar las perturbaciones de la línea base.

3.3.2.3. Validación del método cuantitativo

3.3.2.3.1. Evaluación del filtro

Usualmente es necesario la filtración de los medios de disolución antes de la cuantificación del principio activo. Esta etapa permite la separación de las partículas de principio activo no disueltas y los excipientes insolubles. Típicamente, se utiliza un filtro desechable con un tamaño de poro entre 0.2 y 10 micras, el cual debe ser compatible con el medio de disolución y no debe alterar significativamente la concentración del principio activo en la solución.

En una evaluación típica de filtro, las soluciones de principio activo a las concentraciones mayores y menores esperadas (por ejemplo 10 y 110% del marbete) se preparan en el medio de disolución. Estas soluciones se filtran y recolectan porciones de filtrado de 2 a 5 ml para el análisis. Para determinar el volumen de filtrado que debe descargarse antes del análisis, se determina la concentración del principio activo en la solución no filtrada así como en cada alícuota filtrada de 5 ml. Los resultados de las porciones filtradas se deben acercar a los de la concentración original de la solución no filtrada con objeto de que un filtro se considere aceptable. Para compuestos ionizables, se puede requerir evaluar los medios en los extremos del rango fisiológico de pH.

3.3.2.3.2. Validación preliminar

Se debe llevar a cabo un estudio de validación preliminar para determinar la exactitud del método de cuantificación. A continuación se presenta un estudio combinado de linealidad y desviación de filtro y placebo:

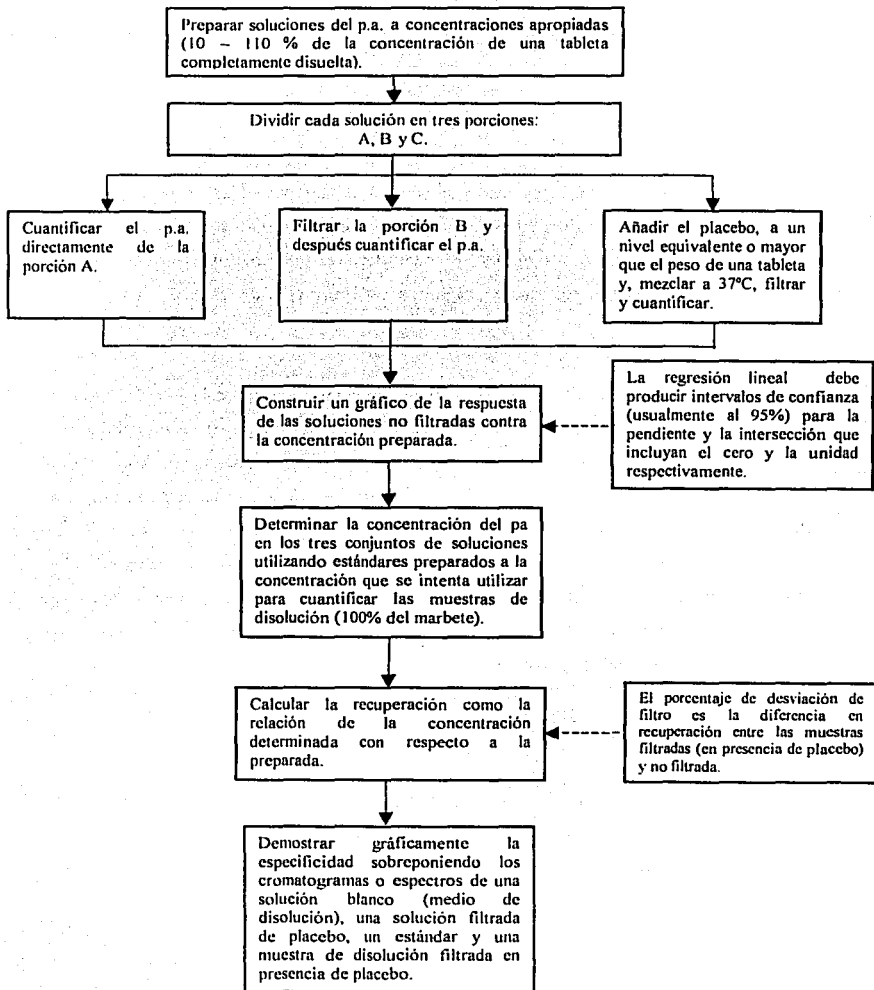


Fig. 3.3. Estudio combinado de linealidad y desviación de filtro y placebo.

3.3.2.4. Parámetros a investigar y selección de las condiciones de la prueba

La utilidad de una prueba de disolución se determina por su capacidad para discriminar entre formulaciones y su correlación con la biodisponibilidad *In Vivo*. En ausencia de datos de biodisponibilidad *In Vivo*, la selección de las condiciones iniciales de prueba se establecen con base en las propiedades fisicoquímicas del principio activo, el diseño de la formulación y la dosis pretendida. Después de que se ha identificado el método cuantitativo los parámetros principales que se necesitan investigar son los siguientes:

3.3.2.4.1. Aparato de disolución y velocidad de rotación

Existen siete aparatos oficialmente reconocidos por la USP⁷⁴. Los aparatos del 1 al 4 son para pruebas de disolución de tabletas. El aparato de canasta (1) se utiliza a menudo para pruebas de dosis no desintegrantes, tales como formulaciones de liberación prolongada⁷⁵ con una velocidad de agitación de 100 rpm⁷⁶. La paleta (2) se usa frecuentemente para formas de dosis desintegrantes y no desintegrantes a 50 rpm. Una ventaja establecida del cilindro recíprocante (3) es la facilidad con que se pueden efectuar los cambios de pH en función del tiempo. Este aparato es más aplicable a las formas de dosis no desintegrantes (liberación prolongada) o liberación retardada⁷⁷ (capa entérica). Las ventajas del aparato de celda de flujo de paso (4) son la capacidad de probar principios activos de solubilidad acuosa muy baja en el modo de circuito abierto y la capacidad de cambiar convenientemente el pH durante una prueba.

La FEUM (2000, pp. 245-248, 306-307) reconoce dos aparatos para la prueba de disolución de tabletas o cápsulas. Si se trata de formas farmacéuticas entéricas, la prueba de disolución no aplica y se debe utilizar la prueba de liberación controlada (prueba MGA0521).

⁷⁴ USP: United States Pharmacopeia

⁷⁵ Liberación prolongada: Liberación que logra mantener niveles de concentraciones plasmáticas del fármaco terapéuticamente activas. Sin embargo, estas no son constantes.

⁷⁶ R.P.M.: Revoluciones por minuto.

⁷⁷ Liberación retardada: Una forma farmacéutica de liberación retardada es aquella que libera el fármaco o fármacos en un tiempo diferente al que le sigue a la administración.

3.3.2.4.2. Medio de disolución

El medio y el volumen de disolución se seleccionan con base en los datos de solubilidad y la dosis en la que se satisfacen las condiciones destino. El criterio para las condiciones destino es que la solución saturada del principio activo sea igual o mayor que tres veces la concentración de una tableta completamente disuelta.

Para mejorar las posibilidades de correlación es apropiado elegir medios que contengan soluciones amortiguadoras sobre el rango fisiológico (pH 1 a 8) con o sin tensoactivos, dependiendo de las características de solubilidad del principio activo. Es apropiado investigar sobre un rango de condiciones de medios, particularmente cuando se buscan las condiciones que suministren la correlación IV/IV^{77} o una robustez⁷⁸ mejorada de la prueba. Sin embargo, los datos de solubilidad deben usarse como una guía para seleccionar racionalmente medios para la prueba. No es útil investigar la disolución en medios en los que la solubilidad es baja (comparables a menos de la concentración de una tableta completamente disuelta). Skoug (1996, pp. 8-15) comenta que la correlación IV/IV se obtiene con mayor probabilidad cuando se aproxima a la solubilidad saturada del principio activo.

3.3.2.4.3. Muestreo

Debido a que el comportamiento de la disolución de la formulación no se caracteriza completamente durante la etapa de evaluación preliminar de la disolución, los perfiles de disolución que consisten de tres o más puntos en tiempo se colectan comúnmente sobre un periodo de tiempo que cubre la disolución completa de la forma farmacéutica. A medida que se gana experiencia, el número de puntos en tiempo se reduce a aquél requerido para apoyar la especificación anticipada. La especificación para formas farmacéuticas de liberación inmediata es normalmente disuelta al 70% en un tiempo dado, entonces los límites apropiados de tiempo deben escogerse para cubrir al menos 50-100% del rango

⁷⁷ *In vitro/ In vivo*

⁷⁸ Una prueba de disolución será robusta cuando este validada y cumpla con los parámetros establecidos.

disuelto. Los perfiles de disolución con un número apropiado de intervalos de tiempo, para caracterizar la velocidad y extensión de la liberación del principio activo, se deben coleccionar a través del desarrollo para formas farmacéuticas orales. Las especificaciones para los productos de liberación prolongada requieren usualmente intervalos múltiples de tiempo.

El volumen de muestreo es usualmente de 10 a 15 ml, pero puede ser mucho menor si se utiliza muestreo automatizado.

A continuación se presenta una tabla que resume los parámetros de las pruebas de disolución y los rangos típicos:

Parámetro	Rango típico
Medio de disolución	Depende de las propiedades fisicoquímicas del principio activo
Medio de desgasificación	Si es necesario
Aparatos	Canasta rotatoria Paleta rotatoria Aparato de cilindro recíprocante Aparato para flujo de paso
Velocidad de agitación	50 rpm paleta 100 rpm canasta
Temperatura	37 °C
Método de muestreo: volumen	10-20 ml manual < 3 ml automatizado
Filtro	Filtro de membrana desechable, < 10 μ m tamaño de poro
Volumen del medio	500 a 900 ml
Método de detección	HPLC / Espectrofotometría/ Otro

Tabla 3.1. Parámetros de las pruebas de disolución.

3.3.2.5. Optimización de la prueba de disolución

Las condiciones de la prueba de disolución deben ser completamente optimizadas cuando se encuentren disponibles datos de biodisponibilidad humana para diversas formulaciones. En estudios de optimización, la composición del medio (pH, resistencia iónica,

concentración y tipo de tensoactivo) y/o la hidrodinámica (tipo de aparato y velocidad de rotación) se modifican con objeto de determinar sus efectos sobre la velocidad de disolución de los lotes seleccionados de tabletas. Generalmente se seleccionan para estos estudios dos o tres lotes que exhiban diferencias en la absorción *In Vivo* (si está disponible) o lotes que varíen en la composición de la formulación o los parámetros de manufactura.

El resultado de los estudios de optimización es importante. Primero porque se pueden cambiar las condiciones de prueba de disolución si las nuevas condiciones muestran ser predictivas de la biodisponibilidad *In Vivo*. Además, los datos generados permiten justificar la selección de las condiciones de prueba de disolución propuesta.

3.3.2.5.1. Objetivo

El objetivo de la optimización es identificar las condiciones de prueba que suministran la capacidad máxima de discriminación y la variabilidad mínima entre las formulaciones que difieren en las variables clave de manufactura.

3.3.2.5.2. Estrategia general de optimización

Se deben utilizar diseños experimentales. A continuación se sugiere un proceso de optimización en tres etapas:

- a. Los experimentos exploratorios se hacen con una formulación simple para investigar cuales parámetros, así como sus rangos, se incluirán en un diseño experimental formal. Por ejemplo, se puede investigar el pH en los extremos del rango fisiológico de pH (1 a 8), un valor alto y bajo para la concentración de tensoactivo o la resistencia iónica y una velocidad de rotación alta y baja.
- b. Se establece un diseño experimental formal con base en los experimentos exploratorios, incluyendo los factores más significativos que afectan la velocidad de disolución. En general un diseño experimental factorial fraccional se utiliza para reducir el número de

experimentos. También es deseable replicar el diseño en dos o tres formulaciones diferentes que se espera varíen en su velocidad de disolución.

- c. Siguiendo la recolección de los datos, se construyen modelos matemáticos para cada una de las velocidades de respuesta identificadas (por ejemplo, porcentaje disuelto en un tiempo dado). Estos modelos se pueden usar para predecir los valores de las variables de respuesta, a las condiciones de disolución no incluidas en el diseño experimental. Este proceso se conoce como verificación del modelo y debe corroborarse con resultados experimentales que soporten la validez de los modelos.

3.3.2.5.3. Grado de optimización

El grado de optimización depende de la probabilidad de desarrollo de una correlación IV/IV. Para tabletas de liberación inmediata que contienen principios activos de alta solubilidad acuosa, la probabilidad de obtener una correlación IV/IV es baja. En tales casos, la optimización puede simplemente consistir en recolectar perfiles de disolución entre pH 1 y 8 para demostrar una disolución rápida y consistente (por ejemplo de 80 a 85% en 15-20 minutos).

Otros casos que requerirán unos cuantos experimentos de optimización incluyen a lotes de tabletas de bioequivalentes en cualquiera de los estudios de biodisponibilidad conducidos durante el desarrollo. También para ciertas formas farmacéuticas de liberación prolongada en las que la velocidad de liberación es independiente de las condiciones de prueba (formas farmacéuticas del tipo de bomba osmótica).

Un conjunto más completo de experimentos de optimización se puede requerir para formas farmacéuticas de liberación inmediata que contengan un principio activo insoluble y para la mayoría de las formas farmacéuticas de liberación sostenida.

3.3.2.5.4. Caracterización topográfica

El comportamiento de la disolución como una función de los parámetros clave se debe caracterizar topográficamente. Por ejemplo, las gráficas de porcentaje disuelto-pH del medio-tiempo se utilizan para seleccionar las regiones críticas de pH para un posterior desarrollo.

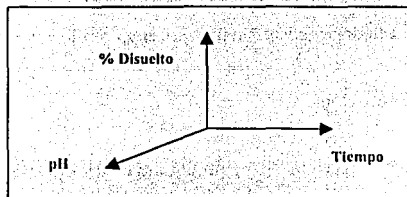


Fig. 3.4. Caracterización topográfica.

La caracterización topográfica es un proceso útil para determinar la relación entre las variables de fabricación críticas y una superficie de respuesta derivada de dos aspectos: (1) un perfil de disolución *In Vitro* y (2) un conjunto de datos de disponibilidad *In Vivo*.

3.3.3. Establecimiento de las especificaciones

La meta final en el desarrollo de una prueba de disolución es establecer especificaciones significativas de liberación de principios activos. Las correlaciones IV/IV, son importantes para alcanzar esta meta (ver aplicaciones de correlaciones IV/IV, sección 4.9.2.). Si no se cuenta con una correlación IV/IV se recomienda seguir los siguientes lineamientos (Guidance for Industry: Development of IV/IV correlations, 1997, s/p):

- El rango recomendado para cualquier especificación de disolución a cierto tiempo es $\pm 10\%$ de desviación del perfil de disolución promedio obtenido de los lotes empleados para estudios clínicos o de biodisponibilidad.
- En ciertos casos, se pueden permitir rangos mayores, siempre que no se exceda del 25%. Especificaciones mayores al 25% de desviación únicamente serán aceptables

basándose en evidencia que indique que los lotes, con perfiles de disolución promedio dentro de las especificaciones, son bioequivalentes.

- c. Las especificaciones deberán establecerse con lotes utilizados en estudios clínicos/biodisponibilidad. No se recomienda ampliar el rango de las especificaciones basándose en lotes ya escalados, de estabilidad u otros lotes para los que no se cuente con datos de biodisponibilidad.
- d. Se recomienda un mínimo de tres puntos en tiempo para fijar las especificaciones. Estos puntos deberán cubrir las etapas temprana, intermedia y final del perfil de disolución. El último punto deberá corresponder a un tiempo en el que por los menos el 80% del principio activo se haya disuelto. Si la máxima cantidad disuelta es menor a 80%, el último punto deberá ser el tiempo al que la meseta del perfil de disolución se haya alcanzado.

Las especificaciones típicas para formas farmacéuticas de liberación inmediata y prolongada se indican a continuación:

Liberación inmediata	Liberación prolongada	Razón
-	NMQ 20-25% en 1 hora	Asegura la descarga de una primera de dosis
-	NMQ 40% y NmaQ 60% en el tiempo especificado	Asegura una tasa de liberación consistente. Uno o dos límites laterales pueden ser necesarios.
NMQ 70% u 80% en el tiempo especificado (usualmente de 15 a 90 min)	NMQ 80% en el tiempo especificado (usualmente un intervalo de dosis entre 12-24 h)	Asegura la liberación completa del principio activo.

NMQ = no menor que; NmaQ = no mayor que; Skoug (1996).

Tabla 3.2. Especificaciones típicas para formas farmacéuticas de liberación inmediata y prolongada.

Si las características de liberación de la formulación pueden describirse como un proceso de orden cero en algún periodo de tiempo (por ejemplo 5%/h de 4 a 12 h), y el perfil de disolución se ajusta a una función lineal en tal periodo de tiempo, se puede establecer una

especificación de velocidad (Guidance for Industry: Development of IVIV correlations, 1997, s/p) de liberación para describir las características de disolución de la formulación. Una especificación de este tipo es adicional a la especificación establecida con base en la cantidad acumulada disuelta a un punto de tiempo seleccionado. Alternativamente, la especificación de velocidad de liberación puede ser la única especificación excepto cuando el principio activo no se disuelve más del 80%.

Para medicamentos que contienen principios activos que son sujetos de una limitada velocidad de disolución (tipo 2 con base en la clasificación biofarmacéutica), Skoug (1996) recomienda llevar a cabo un estudio de biodisponibilidad para validar el intervalo de especificación y/o justificar límites más amplios de aquellos medidos por los lotes usados en el desarrollo clínico del medicamento. Las tabletas con velocidades de disolución alteradas, que agrupan el intervalo de especificación deseado, se fabrican al variar la formulación clave o las variables del proceso dentro de rangos razonables. El estudio de biodisponibilidad se diseña usualmente para permitir una determinación de bioequivalencia entre los diferentes lotes de pruebas. Cuando no se satisfacen los criterios estrictos de bioequivalencia, se debe obtener una opinión médica con base en estudios de eficacia farmacodinámica o clínica y con respecto al significado terapéutico de la bioequivalencia.

Las especificaciones de disolución se establecen al considerar el siguiente conjunto de información: (1) perfiles de disolución para lotes usados en los siguientes estudios: bioestudio de especificaciones, clínico piloto y biodisponibilidad; (2) evaluación de la variabilidad en la prueba de disolución y la variabilidad probable de ocurrir en la manufactura; (3) evaluación del significado médico de las diferencias en farmacocinética; (4) consideración de las características específicas del medicamento (uso terapéutico, administración crónica vs aguda e índice terapéutico).

Las especificaciones deben asegurar que el medicamento ha sido fabricado mediante un proceso que está bajo control y resultará en una farmacocinética aceptable cuando se haya demostrado que existe una correlación. Si no se puede obtener una correlación IV/IV, la

prueba y la especificación sirven como una herramienta de control de calidad para monitorear la consistencia del proceso de manufactura.

3.3.4. Validación

Los puntos a considerar en la validación de una prueba de disolución son los siguientes (Skoug, 1996, p. 12):

Validación del atributo	Comentario
Especificidad	El método de detección debe estar libre de la interferencia del excipiente.
Exactitud (linealidad, inclinación del filtro y recuperación)	El método de detección debe ser lineal sobre el intervalo de concentración esperado (10-110% del marbete). Las pruebas de apropiabilidad del sistema para los métodos UV-Vis y cromatográfico también se identifican en esta etapa.
Precisión/robustez	La precisión del método analítico refleja como corresponden los resultados del análisis sobre un conjunto homogéneo de muestras. La robustez refleja la precisión del método analítico bajo condiciones diversas tales como aparato, día y/o operador. Las pruebas de precisión del método de disolución deben llevarse a cabo sobre al menos dos lotes de seis tabletas cada una durante 2 días. Se deben calcular el promedio de la corrida, así como las desviaciones estándar y estándar relativa.
Muestreo automático	La recuperación se debe evaluar para asegurar que el principio activo no se adsorbe al tubo flexible. También se deben comparar los perfiles de disolución obtenidos por muestreo automático y manual para asegurar que no hay desviación debido al sistema de muestreo automático.
Efecto de los gases disueltos	Los perfiles de disolución se comparan usando medios desaerados y no desaerados. El aire disuelto en los medios puede formar burbujas que a su vez pueden recubrir las tabletas. Esto es lo más probable que suceda a medida que el medio se calienta. Este recubrimiento de burbujas puede afectar la desintegración o disolución de la tableta, alterando la liberación del principio activo. Así, el efecto de desaireación sobre la velocidad de disolución se debe evaluar. Los métodos efectivos de desaireación incluyen filtración a vacío, burbujeo con helio, agua caliente colocada a vacío con o sin sonicación, uso de un dispositivo dosificador de un medio comercialmente disponible.
Estabilidad	Se debe determinar la estabilidad a temperatura ambiente del lote y de las soluciones estándar de trabajo.

Tabla 3.3. Validación de una prueba de disolución.

3.3.5. Perfiles de disolución

Se define como perfil de disolución a la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de una determinada forma farmacéutica. (NOM-177-SSA1-1998)

3.3.5.1. Comparación de los perfiles de disolución (Narvaéz, 2000, pp. 90-95)

Con base en la clasificación biofarmacéutica (ver sección 4.5.), la bioequivalencia se puede demostrar por métodos *In Vitro* para medicamentos de liberación inmediata que contengan principios activos altamente solubles y altamente permeables, siendo un método la comparación de perfiles de disolución.

La comparación de perfiles de disolución se puede llevar a cabo utilizando métodos dependientes del modelo, o bien, métodos independientes del modelo. Sin embargo, para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos la NOM-177-SSA1-1998 establece utilizar el método independiente del modelo denominado factor de similitud, mismo que ha sido establecido en las guías de la FDA.

3.3.5.1.1. Modelos independientes

El análisis estadístico para comparar perfiles de disolución es útil para estudiar diferentes condiciones, tales como diferentes características de una formulación, formas farmacéuticas diferentes que contienen el mismo principio activo (tabletas, cápsulas), por ejemplo.

En la literatura se reportan tres métodos para los que se ha demostrado su utilidad en el análisis estadístico de datos de disolución, los cuales son independientes de los modelos matemáticos: (1) factor de similitud, (2) modelo independiente multivariado y (3) análisis de variancia.

3.3.5.1.1.1. Factor de similitud

Moore y Flanner (1996, pp. 64-74) desarrollaron dos ecuaciones para comparar perfiles de disolución independientemente del modelo, una denominada factor de diferencia (f_1) y otra factor de similitud (f_2). Estas evalúan la diferencia entre el porciento de principio activo disuelto por unidad de tiempo para una formulación de prueba y una de referencia. Cada una de estas ecuaciones proporcionan un valor que describe la relación entre dos perfiles de disolución.

La ecuación de factor de similitud (f_2) fue adoptada en México por la Secretaría de Salud en la norma NOM-177-SSA1-1998 para comparar los perfiles de disolución de posibles medicamentos intercambiables que no requieran estudios *In Vivo*.

El factor de similitud (f_2) es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error cuadrado. Es una medición de la similitud en el porcentaje (%) de disolución entre las dos curvas. Se representa por la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{n=1}^{n-1} (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right]$$

Ecuación 3.20.

donde:

- f_2 = Factor de similitud
- n = Número de punto en el tiempo (tiempos de muestreo)
- R_t = Valor de disolución del lote de referencia en el tiempo t
- T_t = Valor de disolución del lote de prueba en el tiempo t

El procedimiento a seguir es el siguiente (NOM-177-SSA1-1998):

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

Para realizar el perfil de disolución, deben seleccionarse por lo menos cinco tiempos de muestreo (excepto el tiempo cero) que permitan caracterizar 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.

2. Calcular el factor de similitud mediante la ecuación 3.20. El coeficiente de variación del porcentaje disuelto debe ser menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes.

Para que los perfiles se consideren iguales el valor de f_2 debe ser de 50 a 100.

4. CORRELACIÓN *IN VITRO* / *IN VIVO*

Una correlación IV/IV es un modelo matemático predictivo, que describe la relación entre una propiedad *In Vitro* y una respuesta *In Vivo* relevante. (Guidance for Industry: development of IVIV correlations, 1997, s/p)

El subcomité de la USP en Biofarmacia la define como “el establecimiento de una relación entre una propiedad biológica o un parámetro derivado de una propiedad biológica producida por una forma de dosificación y una característica fisicoquímica de la misma forma de dosis”. (Skoug, 1996, p. 13)

4.1. Objetivo

El objetivo principal de desarrollar y evaluar una correlación IV/IV es establecer la prueba de disolución como un sustituto de los estudios de bioequivalencia en humanos, la cual permita reducir el número de estudios de bioequivalencia que se realizan durante la aprobación inicial del proceso y en cambios postprobatorios.

4.2. Parámetros más factibles a correlacionar (Atache, 1983, p. 116)

4.2.1. Propiedades biológicas

La propiedad biológica es usualmente un parámetro farmacocinético obtenido de la curva de concentración plasmática del fármaco (C_p) – tiempo, tales como:

- Concentración plasmática en función del tiempo.
- Concentración máxima alcanzada y tiempo correspondiente ($C_{p_{max}}$ y t_{max}).
- Area bajo la curva de C_p – tiempo a un tiempo finito después de una administración de dosis única.

- Área bajo la curva de C_p – tiempo a tiempo infinito (área total) después de una administración de dosis única.
- Área bajo la curva de C_p – tiempo entre dos administraciones consecutivas después del establecimiento de un equilibrio entre la absorción y eliminación del fármaco.
- Constante de absorción o tiempo de vida media de absorción.
- Cantidad excretada en la orina a un tiempo determinado.
- Excreción urinaria acumulada en función del tiempo.
- Porcentaje de absorción en función del tiempo por aplicación de los métodos de Wagner – Nelson o de Loo – Riegelman.

4.2.2. Características fisicoquímicas

- Tiempo necesario para la disolución de determinada proporción de la cantidad a disolver ($t_{50\%}$, $t_{90\%}$).
- Cantidad disuelta a un tiempo dado.
- Proporción disuelta en función del tiempo.
- Proporción que permanece sin disolverse en función del tiempo.
- Velocidad de disolución en función del tiempo.
- Constante de velocidad de disolución o tiempo de vida media de disolución.
- Velocidad intrínseca de disolución.
- Eficacia de disolución a un tiempo dado (superficie).

4.3. Técnicas de correlación

4.3.1. Deconvolución (Gibaldi, 1982, pp. 161, 163-166)

La deconvolución es un método modelo independiente para determinar velocidades de absorción, por lo que no requiere supuestos con respecto al número de compartimentos o bien a la cinética de absorción. Supone una distribución y eliminación lineal. Como el método de Loo-Riegelman, éste requiere datos obtenidos de una administración oral e

intravenosa en el mismo sujeto y supone que no existe ninguna diferencia en la farmacocinética (distribución y eliminación) del fármaco entre un estudio y otro.

Las concentraciones del fármaco se deben medir a los mismos tiempos en ambas administraciones, durante el tiempo en el cual el fármaco es absorbido después de la administración oral. Sin embargo, después de la fase de absorción no es necesario muestrear a intervalos de tiempo iguales. La exactitud del método depende del tamaño del intervalo de muestreo.

La fracción faltante por absorber, FR, en el tracto gastrointestinal después de cierto tiempo, expresada en términos del intervalo de muestreo, está dada por la siguiente ecuación:

$$(FR)_{n\Delta t} = \left(\frac{H_{(n+1)\Delta t}}{H_{\Delta t}} \right) - \sum_{j=1, i=n+1}^{i=2, j=n} \left(\frac{F_{i\Delta t}}{F_{\Delta t}} \right) FR_{(j-i)\Delta t}$$

Ecuación 4.1.

donde:

- (FR)_{nΔt} = Fracción faltante por absorber después del tiempo nΔt
- X_A = Variable que describe a la fracción que falta por absorber
- n = Número de intervalos de muestreo
- nΔt = Tiempo después de n intervalos de muestreo iguales a Δt
- H = Función que describe la curva de concentración plasmática de fármaco – tiempo, después de la administración oral
- F = Función que describe la curva de concentración plasmática de fármaco – tiempo, después de la administración intravenosa

F_{nΔt} puede estar dada por la concentración del fármaco en plasma a nΔt, o bien, por el área bajo la curva de concentración plasmática de fármaco – tiempo entre nΔt y (n-1)Δt. H_{nΔt} solamente se puede expresar en términos de concentración. Cuando H y F se expresan en términos de concentración de fármaco en plasma, el método se denomina punto a punto.

Deconvolución punto a punto

Considerando la situación en la que un principio activo es administrado intravenosamente y oralmente en dos ocasiones y que se obtienen muestras de sangre cada 15 minutos ($\Delta t = 15$) se tiene que la fracción que falta por absorber 15 minutos después de la administración oral está dada por:

$$(FR)_{\Delta t} = \left(\frac{Cp_{oral, 2\Delta t}}{Cp_{oral, \Delta t}} \right) - \left[\left(\frac{Cp_{i.v., 2\Delta t}}{Cp_{i.v., \Delta t}} \right) (FR)_0 \right]$$

Ecuación 4.2.

donde:

- $(FR)_{\Delta t}$ = Fracción faltante por absorber 15 minutos después de la administración oral
- $(FR)_0$ = Fracción faltante por absorber a $t = 0$ y es igual a 1
- $Cp_{oral, 2\Delta t}$ = Concentración del fármaco en plasma a los 30 minutos, después de la administración oral
- $Cp_{oral, \Delta t}$ = Concentración del fármaco en plasma a los 15 minutos, después de la administración oral
- $Cp_{i.v., 2\Delta t}$ = Concentración del fármaco en plasma a los 30 minutos, después de la administración intravenosa
- $Cp_{i.v., \Delta t}$ = Concentración del fármaco en plasma a 15 minutos, después de la administración intravenosa

La fracción que falta por absorber 30 minutos después de la administración oral está dada por:

$$(FR)_{2\Delta t} = \left[\frac{(Cp_{oral, 3\Delta t})}{(Cp_{oral, \Delta t})} \right] - \left[\frac{(Cp_{i.v., 2\Delta t})}{(Cp_{i.v., \Delta t})} (FR)_{\Delta t} \right] - \left[\frac{(Cp_{i.v., 3\Delta t})}{(Cp_{i.v., \Delta t})} (FR)_0 \right]$$

Ecuación 4.3.

donde $(FR)_{\Delta t}$ se obtiene de la ecuación 4.2.

4.3.2. Momentos estadísticos (Gibaldi, 1982, pp. 410-415)

Los momentos estadísticos son parámetros que describen las características del comportamiento de la concentración plasmática con respecto al tiempo (área, tiempo promedio de residencia, variancia del tiempo promedio de residencia) y de la velocidad de excreción urinaria. (Guidance for Industry: development of IVIV correlations, 1997, s/p)

La concentración plasmática de un fármaco con respecto al tiempo se puede relacionar con una curva de distribución estadística. Independientemente de la vía de administración, los primeros tres (de cero a dos) momentos estadísticos se definen como:

$$ABC = \int_0^{\infty} C_p dt$$

Ecuación 4.4.

$$MRT = \frac{\int_0^{\infty} t C_p dt}{\int_0^{\infty} C_p dt} = \frac{AUMC}{ABC}$$

Ecuación 4.5.

$$VRT = \frac{\int_0^{\infty} t^2 C_p dt}{\int_0^{\infty} C_p dt} = \frac{\int_0^{\infty} (t - MRT)^2 C_p dt}{ABC}$$

Ecuación 4.6.

donde:

ABC	=	Arca bajo la curva
MRT	=	Tiempo promedio de residencia.
VRT	=	Variación del tiempo promedio de residencia del fármaco en el cuerpo
AUMC	=	El ABC de un gráfico del producto de concentración y t^2 , desde tiempo cero hasta infinito es el área bajo el momento (primero) de la curva, AUMC.
t	=	Tiempo
Cp	=	Concentración plasmática

ABC, MRT y VRT se denominan momento cero, primero y segundo, respectivamente, de la curva de concentración plasmática – tiempo. Los momentos definidos anteriormente pueden ser calculados por integración numérica a partir de datos de concentración – tiempo, utilizando la regla de los trapecoides.

En el análisis farmacocinético únicamente se utilizan los momentos cero y primero, debido que momentos mayores están predispuestos a un nivel inaceptable de error computacional.

En el estudio farmacocinético de dosis única, la estimación del área bajo la curva de Cp – tiempo total es la suma de dos áreas parciales. El mismo procedimiento se deberá utilizar para estimar el AUMC total. El área bajo el momento (primero) de la curva del tiempo correspondiente al último muestreo hasta infinito es estimado como sigue:

$$\int_{t^*}^{\infty} t C_p dt = \left[\frac{t^* C_p^*}{K_{el}} \right] + \left[\frac{C_p^*}{K_{el}^2} \right]$$

Ecuación 4.7.

4.4. Niveles de correlación (Guidance for Industry: development of IV/IV correlations, 1997, s/p)

4.4.1. Nivel A

En el nivel A se establece una relación multipunto entre el perfil de disolución *In Vitro* y el perfil de absorción (entrada *In Vivo*). Es un modelo matemático predictivo de la relación entre la disolución/liberación *In Vitro* completa con respecto al tiempo y la respuesta *In Vivo* completa en el tiempo.

Generalmente la correlación de nivel A se estima por medio de un procedimiento en dos etapas: (1) deconvolución y (2) comparación de la fracción de fármaco absorbido con la fracción de fármaco disuelto.

Una correlación de este tipo frecuentemente es lineal. Representa una relación punto a punto entre la disolución *In Vitro* y la velocidad de entrada *In Vivo* (disolución *In Vivo* del fármaco a partir de la forma farmacéutica).

En una correlación lineal tanto la curva de disolución *In Vitro* como la curva de absorción del fármaco *In Vivo* deben ser directamente sobreponibles, o bien por medio de la utilización de un factor de escala.

Otros procedimientos alternos para desarrollar una correlación IV/IV de nivel A incluyen el método de la convolución, el cual permite modelar la relación entre la disolución *In Vitro* y la concentración plasmática en un solo paso. Las concentraciones plasmáticas predichas a partir del modelo deben ser directamente comparadas con aquellas observadas experimentalmente. En tales procedimientos, es recomendable contar con un tratamiento de referencia, pero la ausencia del mismo no impide el desarrollo de la correlación.

Independientemente del método empleado para el establecimiento de la correlación, el modelo deberá predecir la propiedad biológica *In Vivo* a cualquier tiempo a partir de los

datos *In Vitro*. En este contexto, el modelo establece la relación entre la disolución *In Vitro* de una forma farmacéutica de liberación modificada y una propiedad biológica, como la concentración plasmática o la cantidad de fármaco absorbida.

4.4.2. Nivel B

Establece la relación entre la media en el tiempo de disolución *In Vitro* con la media de los tiempos de residencia o disolución *In Vivo* (MDT, MRT). Es decir, es un modelo matemático predictivo de la relación entre parámetros resumidos que caracterizan el curso del tiempo *In Vitro* e *In Vivo*. Por ejemplo, el tiempo promedio de disolución *In Vitro* con el tiempo promedio de disolución *In Vivo* o con el tiempo promedio de residencia *In Vivo*, la constante de velocidad de disolución *In Vitro* con la constante de velocidad de absorción.

El nivel B de correlación IV/IV utiliza los principios del análisis del momento estadístico. Una correlación de nivel B no es considerada una correlación punto a punto, aunque se utilicen todos los datos obtenidos *In Vitro* e *In Vivo*. Así, no refleja la verdadera curva de concentraciones plasmáticas *In Vivo*, esto debido a que curvas *In Vivo* diferentes indican valores del tiempo promedio de residencia similares.

4.4.3. Nivel C

Establece la relación entre disolución *In Vitro* en un punto de tiempo simple con respecto a un parámetro farmacocinético. Es decir, es un modelo matemático predictivo de la relación entre la cantidad disuelta *In Vitro* a un tiempo particular (o el tiempo requerido para la disolución *In Vitro* de un porcentaje fijo de la dosis: $T_{50\%}$) y un parámetro resumido que caracteriza el curso del tiempo *In Vivo* ($C_{p_{max}}$, ABC, T_{max}).

El nivel C de correlación IV/IV establece una relación de punto único entre un parámetro de disolución y un parámetro farmacocinético. Estas correlaciones no reflejan el perfil completo de la curva de concentración plasmática – tiempo, siendo ésta el factor crítico que

define el desempeño de las formas farmacéuticas de liberación modificada. Sin embargo, puede ser útil en el desarrollo de la formulación.

4.4.4. Nivel C múltiple

Una correlación de nivel C múltiple relaciona uno o varios parámetros farmacocinéticos de interés con la cantidad disuelta de fármaco a varios tiempos del perfil de disolución *In Vitro*. La correlación se establece sobre el perfil de disolución completo con uno o más parámetros farmacocinéticos. Se relaciona la cantidad disuelta a varios tiempos con $C_{p_{max}}$, ABC u otro parámetro.

4.5. Sistema de clasificación biofarmacéutica (Devane, 1999, pp. 22-23)

El sistema de clasificación biofarmacéutica se desarrolló primeramente en el contexto de las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata. El sistema ha proporcionado un importante marco de referencia a partir del cual se han establecido nuevos lineamientos regulatorios. La necesidad de ampliar la clasificación para acomodar los productos de liberación modificada refleja tanto la complejidad adicional asociada con la forma farmacéutica, como el potencial de interacción con variables fisiológicas adicionales relacionadas con el ambiente del tracto gastrointestinal y el proceso de absorción.

Clase	Solubilidad	Permeabilidad	Probabilidad de correlación IV/IV
1 (diltiazem)	Alta	Alta	Baja
2 (nifedipina)	Baja	Alta	Alta
3 (insulina)	Alta	Baja	Baja
4 (taxol)	Baja	Baja	El fármaco es inapropiado para su administración oral.

Tabla 4.1. Sistema de clasificación biofarmacéutica.

4.6. Criterios para llevar a cabo una correlación IV/IV (Guidance for Industry: development of IV/IV correlations, 1997, s/p)

4.6.1. Generales

- a. Los estudios de biodisponibilidad para el desarrollo de la correlación IV/IV se deberán realizar con un número suficiente de sujetos para caracterizar adecuadamente el desempeño del fármaco, que puede oscilar entre 6-36. Se prefieren los estudios con diseño cruzado; sin embargo, también se puede utilizar estudios paralelos.
- b. Las correlaciones IV/IV generalmente se desarrollan en estado de ayuno. Si un fármaco no es tolerado en ayuno, los estudios se pueden conducir en estado de no ayuno.
- c. Cualquier método de disolución *In Vitro* se puede utilizar para obtener las características de disolución de la forma farmacéutica. Pero, el mismo sistema se deberá utilizar para todas las formulaciones que se prueben.
- d. El aparato de disolución que se prefiere es el 1 (canastilla) o 2 (paleta), utilizándolos a velocidades de rotación reconocidos en los compendios y farmacopeas: 100 rpm y 50/75 rpm, respectivamente. En otros casos, las propiedades de disolución de algunas formulaciones de liberación modificada podrán ser determinadas con el aparato 3 (cilindro recíprocante) o 4 (celda de flujo continuo).
- e. Se recomienda como medio inicial para el desarrollo de la correlación IV/IV un medio acuoso, ya sea agua o una solución amortiguadora que preferentemente no exceda un pH de 6.8. Para fármacos muy poco solubles, es apropiado la adición de un surfactante (1% de laurilsulfato de sodio). En general, medios no acuosos e hidroalcohólicos no se recomiendan a menos que en medios acuosos resulte imposible.
- f. Se deben determinar los perfiles de disolución de por lo menos 12 unidades de dosificación individuales de cada lote. Se debe seleccionar una distribución adecuada de los puntos de muestreo para caracterizar adecuadamente los perfiles. El coeficiente de variación para el promedio de los perfiles de disolución de cada lote único deberá ser menor al 10%.
- g. Si es posible, se recomienda establecer una correlación IV/IV de nivel A, ya que se considera más informativa. El nivel de correlación C múltiple es tan útil como el nivel

- A. Sin embargo, si es posible establecer un nivel C múltiple también es posible establecer un nivel A, el cual es preferible.
- h. Las correlaciones de nivel C puede ser útiles en etapas tempranas del desarrollo de la formulación cuando formulaciones piloto hayan sido seleccionadas
- i. Las correlaciones de nivel B son las menos útiles.

4.6.2. Nivel A

- a. La relación IV/IV debe establecerse consistentemente con dos o más formulaciones cuyas velocidades de liberación sean diferentes, con el fin de tener perfiles de absorción diferentes. Aunque las correlaciones IV/IV se pueden establecer con un mínimo de dos formulaciones con diferentes velocidades de liberación, se recomienda utilizar tres o más formulaciones. El uso de una sola formulación se puede considerar si la disolución *In Vitro* es independiente de las condiciones de la prueba de disolución (medio, agitación, pH).
- b. Idealmente, la comparación de las formulaciones se debe hacer en un estudio único con un diseño cruzado.
- c. Si una o más formulaciones no muestran la misma relación entre la disolución *In Vitro* y el desempeño *In Vivo* que el resto de las formulaciones, la correlación aún se puede utilizar dentro del rango de velocidades de liberación abarcadas por las formulaciones restantes.
- d. La metodología de la disolución *In Vitro* debe discriminar adecuadamente entre formulaciones. La prueba de disolución se puede realizar durante la etapa de búsqueda de la formulación, utilizando varios métodos. Una vez que el sistema discriminador este desarrollado, las condiciones de la disolución deberán ser las mismas para todas las formulaciones que se prueben en el estudio para el desarrollo de la correlación y deberán ser fijadas antes de que se evalúe la correlación.
- e. Durante las etapas tempranas del desarrollo de la correlación, pueden ser alteradas las condiciones de la disolución para intentar desarrollar una correlación 1 a 1 entre los perfiles de disolución *In Vitro* y los perfiles de disolución *In Vivo*.

4.7. Desarrollo de una correlación IV/IV (Añache, 1983, pp. 116-117; Guidance for Industry: development of IV/IV correlations, s/p)

La correlación entre la variable X obtenida *In Vitro* y la variable Y obtenida *In Vivo* puede ser estudiada en función de las ecuaciones clásicas del tipo:

$$Y = AX$$

$$Y = AX + B$$

$$Y = Y_0 e^{-kx}$$

La función $Y = f(X)$ debe ser elegida con base en un estudio de variancia⁸⁰ que conduzca al conocimiento del coeficiente de correlación, tal que la elección de X y Y permita tender hacia una correlación elevada.

4.7.1. Nivel A

1. Desarrollar formulaciones con diferentes velocidades de liberación, tales como baja, media y alta; o bien, con velocidad de liberación única si la disolución es una condición independiente.
2. Obtener los perfiles de disolución *In Vitro* y los perfiles de concentración plasmática *In Vivo* para tales formulaciones.
3. Estimar la absorción *In Vivo* o el curso de la disolución en el tiempo utilizando una técnica de deconvolución apropiada para cada formulación y sujeto, como el método de Wagner-Nelson o deconvolución numérica.
4. Establecer el modelo de la correlación IV/IV.

⁸⁰ Variancia: Media de las desviaciones cuadráticas de una variable aleatoria, referidos al valor medio de ésta.

4.7.2. Nivel C múltiple

Los pasos para su desarrollo son semejantes a los anteriores. Una correlación de nivel C múltiple deberá estar basada en por lo menos tres puntos en tiempo de la disolución, que cubran la etapa inicial, temprana y final del perfil de disolución.

4.8. Evaluación de una correlación IV/IV de nivel A (Guidance for Industry: development of IV/IV correlations, 1997, s/p)

Una correlación IV/IV deberá ser evaluada para demostrar la capacidad de predicción del desempeño *In Vivo* de un fármaco a partir de sus características de disolución *In Vitro*, entre un rango de velocidades de liberación/disolución *In Vitro* y cambios en la manufactura.

La evaluación se centra en la estimación del desempeño *In Vivo* o, inversamente, en el error de la predicción. Dependiendo de la aplicación de la correlación IV/IV y del índice terapéutico del fármaco, la evaluación del error de predicción puede hacerse interna o externamente.

La evaluación interna de la capacidad de predicción se basa en los datos iniciales utilizados para definir el modelo de la correlación IV/IV. La evaluación externa se basa en datos adicionales de pruebas. Mientras se cuente con menor cantidad de datos disponibles en el desarrollo inicial de la correlación IV/IV y en la evaluación de la capacidad de predicción, se necesita mayor cantidad de datos adicionales para definir completamente la capacidad de predicción. Por esto, la combinación de 3 o más formulaciones con diferentes velocidades de liberación se considera óptima.

Otro factor significativo es el rango de las velocidades de liberación estudiadas. Estas, medidas como porcentaje disuelto, para cada formulación estudiada, deberán diferir una de otra en un 10%. Esto con el fin de obtener perfiles *In Vivo* que muestren una diferencia

comparable. Por ejemplo, un 10% de diferencia en los parámetros farmacocinéticos de interés ($C_{p_{max}}$, ABC) entre cada formulación.

4.8.1. Consideraciones para la experimentación

4.8.1.1. Propiedades de la forma farmacéutica

A) Disolución independiente de las condiciones experimentales

Si la disolución *In Vitro* muestra ser independiente de las condiciones de la prueba de disolución y si el perfil de disolución *In Vitro* tiende a ser igual al perfil de absorción *In Vivo* o al perfil de disolución *In Vivo*, entonces, los resultados obtenidos de una sola formulación (velocidad de liberación única) serán suficientes.

Se recomienda la evaluación de los datos de esta formulación y la evaluación de datos adicionales, según se considere apropiado, con el propósito de estimar la capacidad de predicción interna y/o externamente.

B) Disolución dependiente de las condiciones experimentales

Para la estimación de la capacidad de predicción interna y/o externa, se recomienda la evaluación de datos obtenidos a partir de dos o más formulaciones con diferentes velocidades de liberación.

4.8.1.2. Capacidad de predicción interna y externa

A) Estimación interna del error en la capacidad de predicción

Este aspecto evalúa que tan bien el modelo describe los datos utilizados en la definición de la correlación IV/IV. El método es apropiado para todos los casos. Si en el desarrollo del modelo de la correlación IV/IV se utilizaron formulaciones con tres o más velocidades de

liberación diferentes, no se necesitará de otras evaluaciones más allá de esta estimación inicial del error en la predicción, siempre que el fármaco posea un índice terapéutico no estrecho.

De cualquier forma, depende de los resultados obtenidos en el cálculo del error en la predicción por el método interno, para decidir si es apropiado determinar el error en la predicción por el método externo.

Si únicamente se utilizarán dos formulaciones con diferentes velocidades de liberación, se recomienda evaluar el error en la predicción por el método externo, para que se realice una evaluación completa y posteriormente se pueda aplicar la correlación.

B) Estimación externa del error en la capacidad de predicción

El método externo evalúa que tan bien el modelo predice datos cuando se utilizan datos adicionales diferentes a los utilizados para definir la correlación. Esta evaluación es apropiada únicamente cuando se utilizan dos formulaciones con diferentes velocidades de liberación para el desarrollo de la correlación. También es apropiada para fármacos con índices terapéuticos estrechos.

Los datos adicionales para el cálculo externo del error en la predicción deberán tener características diferentes con respecto a los utilizados en el desarrollo de la correlación. Si no se cuenta con una formulación, se pueden utilizar datos de otras formulaciones. En ambos casos, deberán estar disponibles datos de biodisponibilidad.

A continuación se presenta, en orden decreciente de preferencia, las formulaciones que deberán usarse para estimar externamente el error en la predicción:

1. Una formulación con diferente velocidad de liberación que aquellas utilizadas en el desarrollo de la correlación. La velocidad de liberación de la formulación de prueba puede estar dentro o fuera del rango utilizado para definir la correlación.

2. Una formulación con velocidad de liberación igual o similar, pero que en la manufactura del lote este involucrado un cambio (composición, proceso, equipo, sitio de manufactura).
3. Una formulación con velocidad de liberación igual o similar, pero obtenida de otro lote sin cambios en la manufactura.

4.8.1.3. Propiedades farmacológicas del fármaco

A) Fármacos con índice terapéutico estrecho

Si un modelo de correlación *IV/IV* va a ser utilizado para estimar el desempeño *In Vivo* de formulaciones que contengan fármacos con índices terapéuticos estrechos, la capacidad de predicción externa deberá ser evaluada.

B) Fármacos con índice terapéutico no estrecho

Es recomendable evaluar la capacidad de predicción externa, pero no se considera tan importante como para fármacos con índice terapéutico estrecho.

4.8.2. Métodos

El objetivo de la evaluación de la correlación *IV/IV* es estimar la magnitud del error en la predicción de resultados de biodisponibilidad *In Vivo* a partir de datos de disolución *In Vitro*.

4.8.2.1. Capacidad de predicción interna

Todas las correlaciones *IV/IV* deberán ser evaluadas con respecto a su capacidad de predicción interna. Se recomienda el uso del modelo para predecir el perfil de concentración plasmática (o $C_{p_{max}}$ y/o ABC para un nivel C múltiple) de cada formulación a partir de sus respectivos resultados de disolución. Este se debe realizar para cada

formulación utilizada en el desarrollo del modelo. Después, la biodisponibilidad predicha es comparada con la biodisponibilidad observada para cada formulación. Así, se hace una determinación del error en la capacidad de predicción.

Criterios:

- El promedio del porcentaje de error (%PE) en la capacidad de predicción absoluto de 10% o menos para $C_{p_{max}}$ y ABC establece la capacidad de predicción de las correlaciones. Además, el % PE de cada formulación no debe exceder el 15%.
- Si el criterio anterior no se cumple, es necesario evaluar la capacidad de predicción externa para determinar la factibilidad de la correlación de ser utilizada como sustituto en bioequivalencia.

4.8.2.2. Capacidad de predicción externa

Si una correlación se utiliza como sustituto de estudios de bioequivalencia, es indispensable que la correlación sea capaz de predecir el desempeño *In Vivo* de lotes subsecuentes del medicamento. Por esto, es importante establecer la capacidad de predicción externa de la correlación IV/IV. Esto involucra el utilizar la correlación para predecir el desempeño *In Vivo* de una formulación con biodisponibilidad conocida que no haya sido utilizada en el desarrollo del modelo.

Criterios:

- % PE de 10% o menor para $C_{p_{max}}$ y ABC establece la capacidad de predicción de la correlación IV/IV.
- % PE entre 10-20 % indica una capacidad de predicción no confiable y requiere utilizar datos adicionales.
- % PE mayor a 20% generalmente indica una capacidad de predicción inadecuada, a menos que sea justificada.

Con excepción de los fármacos con índice terapéutico estrecho, la capacidad de predicción externa puede ser omitida durante el proceso de evaluación si la capacidad de predicción interna indica un % PE aceptable.

4.9. Aplicaciones (Guidance for Industry: development of IVIV correlations, 1997, s/p)

4.9.1. Omisión de estudios *In Vivo* para cambios en la fabricación del medicamento

4.9.1.1. Omisión sin contar con una correlación IV/IV

Es posible la aprobación de formulaciones con concentraciones menores sin una correlación IV/IV para aquellas formulaciones que consistan en gránulos dentro de cápsulas, siendo la única diferencia en la concentración el número de gránulos, siempre que se encuentren datos de biodisponibilidad disponibles para la concentración mayor.

También es posible realizar los cambios indicados en la SUPAC-MR⁸¹ sin la presencia de una correlación, siempre que:

- Todas las concentraciones sean cualitativamente las mismas.
- Los perfiles de disolución *In Vitro* de las formulaciones de todas las concentraciones sean similares.
- Todas las formulaciones tengan el mismo mecanismo de liberación.
- La bioequivalencia haya sido demostrada para la formulación de mayor concentración (comparación del medicamento antes y después del cambio).
- La proporcionalidad de la dosis haya sido demostrada.

⁸¹ Ver SUPAC-MR

4.9.1.2. Omisión de estudios *In Vivo* para fármacos con índice terapéutico no estrecho

A) Dos formulaciones con diferentes velocidades de liberación

Se puede permitir la omisión del estudio *In Vivo* para un medicamento de liberación prolongada, si se utiliza una correlación desarrollada con dos formulaciones en los siguientes casos:

- Cambios en el sitio de manufactura de nivel 3⁸²
- Cambios en los excipientes no controladores de la liberación de nivel 3, con la excepción de la remoción completa o reemplazo de excipientes.

B) Tres formulaciones con diferentes velocidades de liberación

Se puede permitir la omisión del estudio *In Vivo* para un medicamento de liberación prolongada, si se utiliza una correlación IV/IV desarrollada con tres formulaciones, o bien con dos formulaciones pero evaluada con el método de capacidad de predicción externa, en los siguientes casos:

- Cambios en el proceso de manufactura de nivel 3.
- Remoción completa o reemplazo de excipientes no controladores de la liberación.
- Cambios en excipientes controladores de la velocidad de liberación de nivel 3.

C) Concentraciones menores

Si una correlación se desarrolla con la formulación de concentración mayor, la omisión para cambios realizados en la formulación de concentración mayor y en cualquier otra de menor concentración puede ser permitida, si tales concentraciones son proporcionales en

⁸² Ver SUPAC-MR.

composición y cualitativamente las mismas, los perfiles de disolución *In Vitro* son similares para todas las concentraciones, y si todas las formulaciones tienen el mismo mecanismo de liberación.

Para los tres casos anteriores, se recomienda que la diferencia en los promedios precedidos de $C_{p_{max}}$ y ABC no sea mayor a 20% del producto de referencia.

D) Aprobación de nuevas concentraciones

La omisión del estudio *In Vivo* es aplicable para concentraciones menores a la concentración mayor, que se encuentren dentro del rango de dosis que ha sido establecida como seguro y efectivo, siempre que:

- La nueva concentración sea proporcional en composición y cualitativamente la misma.
- Tenga el mismo mecanismo de liberación.
- Tenga un perfil de disolución *In Vitro* similar.
- Sea fabricada utilizando el mismo tipo de equipo y el mismo proceso en el mismo lugar donde se fabrican las otras formulaciones con biodisponibilidades conocidas.

E) Aprobación de nuevas concentraciones para productos genéricos

Para que productos genéricos aprueben la omisión anterior, deberá existir alguna de las situaciones siguientes:

- La bioequivalencia ha sido establecida para todas las concentraciones del producto de referencia.
- La proporcionalidad de dosis ha sido establecida para el producto de referencia y todas las concentraciones del producto de referencia son proporcionales en composición y cualitativamente las mismas, tienen el mismo mecanismo de liberación y los perfiles de disolución son semejantes.

- La bioequivalencia ha sido establecida entre el producto genérico y el de referencia con la concentración mayor y menor. Y para el producto de referencia todas las concentraciones son proporcionales en composición y cualitativamente las mismas, tienen el mismo mecanismo de liberación y los perfiles de disolución son semejantes.

La diferencia en el promedio predicho de $C_{p_{max}}$ y ABC no deberá ser mayor a 10%, basándose en perfiles de disolución de las formulaciones de mayor y menor concentración.

F) Cambios en excipientes controladores de la liberación

Los cambios en excipientes controladores de la liberación en la formulación debe estar dentro del rango establecido para la correlación.

4.9.1.3. Omisión de estudios *In Vivo* para fármacos con índice terapéutico estrecho

Si una correlación IV/IV fue evaluada con el método externo, se pueden permitir las siguientes omisiones, siempre que la correlación haya sido desarrollada por los menos con dos formulaciones de diferentes velocidades de liberación:

- Se puede omitir un estudio *In Vivo* para un medicamento de liberación prolongada que sufra: (a) cambios en el proceso de nivel 3, (b) remoción completa o reemplazo de los excipientes no controladores de la liberación y (c) cambios en excipientes controladores de la liberación de nivel 3.
- Si la correlación IV/IV se desarrolló con la formulación de mayor concentración, la omisión del estudio *In Vivo* será posible para cambios hechos en la formulación de mayor concentración y cualquier concentración menor, si las concentraciones son proporcionales en composición y cualitativamente las mismas, los perfiles de disolución son semejantes y todas las formulaciones tienen el mismo mecanismo de liberación.

La diferencia en los promedios predichos de $C_{p_{max}}$ y ABC no debe ser mayor a 20% con respecto al producto de referencia.

A) Aprobación de nuevas concentraciones

- La omisión del estudio *In Vivo* es aplicable para concentraciones menores a la mayor, dentro del rango de dosificación que se ha establecido como seguro y efectivo, siempre que la nueva concentración sea proporcional en composición y cualitativamente la misma, los perfiles de disolución sean semejantes y tenga el mismo mecanismo de liberación, se fabrique utilizando el mismo equipo y proceso y en el mismo sitio que las otras formulaciones de las que se tengan datos de biodisponibilidad.

B) Productos genéricos

Para productos genéricos se deberá cumplir alguna de las siguientes situaciones:

- La bioequivalencia ha sido establecida para todas las concentraciones del producto de referencia.
- La proporcionalidad de dosis ha sido establecida para el producto de referencia y todas las concentraciones del producto de referencia son proporcionales en composición y cualitativamente las mismas, tienen el mismo mecanismo de liberación y los perfiles de disolución son semejantes.
- La bioequivalencia ha sido establecida entre el producto genérico y el de referencia con la concentración mayor y menor. Y para el producto de referencia todas las concentraciones son proporcionales en composición y cualitativamente las mismas, tienen el mismo mecanismo de liberación y los perfiles de disolución son semejantes.

C) Cambios en excipientes controladores de la liberación

Los cambios deberán estar dentro del rango establecido en la correlación.

4.9.1.4. Omisión de estudios *In Vivo* cuando la disolución es independiente

Las omisiones presentadas para fármacos con índice terapéutico estrecho y no estrecho se pueden permitir si existe una correlación *IV/IV* establecida con una formulación. También se puede permitir la omisión del estudio *In Vivo* si la disolución se realiza en el medio indicado en la Farmacopea y en tres medios más (agua, HCl 0.1N, solución amortiguadora pH = 6.8) y se cumplen las siguientes condiciones:

- La disolución *In Vitro* muestra ser independiente de las condiciones de la prueba de disolución después de que el cambio es hecho en la fabricación del medicamento.
- Se comparan los perfiles de disolución.

La diferencia en el promedio predicho de $C_{p_{max}}$ y ABC no deberá ser mayor a 20%, con respecto al producto de referencia.

4.9.2. Establecimiento de las especificaciones de una prueba de disolución

Las especificaciones de disolución *In Vitro* generalmente deben basarse en el desempeño de los lotes empleados en estudios de biodisponibilidad y clínicos. Tales especificaciones frecuentemente deben ser ampliadas para que lotes escalados y lotes sometidos a estudios de estabilidad cumplan con las especificaciones asociadas con los lotes de estudios de biodisponibilidad u clínicos.

Una correlación *IV/IV* añade relevancia *In Vivo* a las especificaciones de disolución *In Vitro*, más allá del control de calidad entre lotes. Así, la prueba de disolución *In Vitro* se convierte en un predictor magnífico del desempeño *In Vivo* de la formulación. Entonces, las especificaciones de disolución *In Vitro* se utilizan para minimizar la posibilidad de liberar lotes que tengan un desempeño *In Vivo* diferente.

Correlación de nivel A establecida

- Las especificaciones deben establecerse con base en el promedio de los datos.
- Se recomienda un mínimo de tres puntos para establecer la especificación. Estos deberán cubrir las etapas temprana, intermedia y final del perfil de disolución. El último punto debe ser aquel en el que por lo menos el 80% del fármaco se haya disuelto. Si la cantidad máxima disuelta es menor al 80%, entonces el último punto debe ser el tiempo en el que se haya alcanzado la meseta del perfil de disolución.
- El perfil de concentración plasmática – tiempo se calcula utilizando una técnica de modelado apropiada (deconvolución) y se determinan los lotes que presentan una diferencia máxima de 20% en los valores de $C_{p_{max}}$ y ABC predecidos. Estos son los lotes con las velocidades de liberación mayor y menor permitidas por las especificaciones de la disolución.
- Una correlación permite establecer especificaciones de disolución más amplias. Esto dependerá de las predicciones de la correlación IV/IV (20% de diferencia en los valores predecidos de $C_{p_{max}}$ y ABC).

Correlación de nivel C establecida

Se puede utilizar para establecer la especificación de tal forma que no haya más de 20% de diferencia en los valores de ABC y $C_{p_{max}}$ predecidos en el único punto. El rango máximo recomendado en cualquier punto de tiempo debe ser de $\pm 10\%$ de la desviación obtenida del promedio de los perfiles de disolución de los lotes de estudios de biodisponibilidad y clínicos. Desviaciones razonables de $\pm 10\%$ son aceptables si el rango en cualquier punto de tiempo no excede el 25%.

Correlación de nivel C múltiple establecida

Si una correlación de nivel C múltiple ha sido establecida, las especificaciones se establecen a cada punto de tiempo, de tal forma que exista una diferencia máxima de 20% en los

valores predcidos de $C_{p_{max}}$ y de ABC. El último punto de tiempo debe ser aquel en el que por lo menos el 80% del fármaco se haya disuelto.

4.10. Situaciones en las que no se recomienda utilizar una correlación

IV/IV (Guidance for Industry: development of IV/IV correlations, 1997, s/p)

- a. Aprobación de una nueva formulación de un medicamento de liberación prolongada, cuando esta nueva formulación tenga un mecanismo de liberación diferente.
- b. Aprobación de concentraciones de dosificación mayores o menores que aquellas que han mostrado ser seguras y efectivas en los ensayos clínicos.
- c. Aprobación de un producto de liberación prolongada de otro fabricante, aunque tenga el mismo mecanismo de liberación.
- d. Aprobación de un cambio en una formulación que involucre excipientes no controladores de la liberación que puedan afectar significativamente la absorción del principio activo.

5. BIOEQUIVALENCIA

En el presente capítulo se abordarán los estudios de bioequivalencia farmacocinéticos (Guidance for Industry: BA and BE Studies for Orally Administered Drug Products, 1999, s/p) *In Vivo* para formas farmacéuticas cuyo principio activo se absorbe a la circulación sistémica y que son administradas por vía oral.

5.1. Tipos de equivalencias

5.1.1. Equivalencia química

La equivalencia química corresponde a la incorporación, en dos medicamentos destinados a una vía de administración común, de una dosis nominal idéntica del mismo principio activo. En general, la forma farmacéutica de estos medicamentos es parecida (por ejemplo, cápsulas y comprimidos) y cumplen con las mismas normas físico – químicas oficiales (por ejemplo, valoración del principio activo). (Añache, 1983, p. 89)

5.1.2. Equivalencia farmacéutica

La equivalencia farmacéutica corresponde a la incorporación, en dos formas farmacéuticas de la misma especie, de una dosis nominal idéntica del mismo principio activo. Estos equivalentes deben satisfacer por otra parte, el conjunto de las normas oficiales presentadas o susceptibles de ser establecidas a nivel de la farmacopea (por ejemplo, cinética de liberación *In Vitro* del principio activo). (Añache, 1983, p. 89)

5.1.3. Alternativas farmacéuticas

Productos que contienen la misma molécula terapéutica pero en diferentes sales, con efectos terapéuticos y perfiles de reacciones adversas similares, cuando se administran a pacientes en dosis terapéuticamente equivalentes y cumplen con las pruebas de control de calidad. (López, 1999, p. 167)

5.1.4. Equivalencia farmacológica

La equivalencia farmacológica corresponde a la incorporación en dos medicamentos de moléculas químicamente distintas, pero que conducen a una misma actividad intrínseca que indica la presencia *In Vivo* de un mismo sustrato molecular activo. (Añache, 1983, p. 89)

5.1.5. Equivalencia clínica o terapéutica

La equivalencia clínica corresponde a medicamentos equivalentes farmacológicos, químicos, farmacéuticos alternativas farmacéuticas que conducen, con una posología idéntica, a la misma eficacia terapéutica controlada (o a la misma toxicidad) en un mismo individuo. (Añache, 1983, p. 89)

5.1.6. Equivalencia biológica

En el Encuentro de Armonización Internacional en Barcelona, 1991, se estableció la siguiente definición para productos bioequivalentes:

“Dos productos farmacéuticos son considerados ser bioequivalentes cuando sus biodisponibilidades, a partir de una misma dosis molar, son tan similares que tienen pocas probabilidades de producir diferencias clínicas relevantes en los efectos terapéuticos o adversos.” (Garduño, 1999, s/p)

En la norma NOM-177-SSA1-1998, se define a los productos bioequivalentes como:

“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”.

5.2. Objetivo de los estudios de bioequivalencia

El objetivo de los estudios de bioequivalencia es demostrar la intercambiabilidad de medicamentos.

5.3. Métodos para documentar la bioequivalencia (Guidance for Industry: BA and BE Studies, 1999, s/p)

5.3.1. Estudios farmacocinéticos

Las definiciones de biodisponibilidad y bioequivalencia, expresadas en términos de velocidad y grado de absorción del principio activo, enfatizan el uso de medidas farmacocinéticas en matrices biológicas accesibles, como sangre, plasma y/o orina, que indiquen la liberación del principio activo a partir del medicamento (formulación) hacia la circulación sistémica. Esto se basa en una relación predeterminada entre la seguridad y eficacia con la concentración del fármaco o producto de biotransformación en la circulación sistémica.

En un estudio típico se utiliza un diseño cruzado. En este tipo de estudio se parte del supuesto que la depuración, el volumen de distribución aparente y la absorción (determinadas por variables fisiológicas: vaciado gástrico, motilidad, etc) presentan menor variabilidad en comparación con la variabilidad debida a las formulaciones. Así, se puede determinar la diferencia entre dos productos debido a factores de formulación.

Shrikant (1991) comenta que estos estudios son aplicables a formas farmacéuticas diseñadas para entregar el principio activo a la circulación sistémica. Estos estudios basados en la excreción urinaria únicamente son apropiados si este es el mecanismo de eliminación más significativo.

5.3.2. Estudios farmacodinámicos

Los métodos farmacodinámicos validados pueden ser utilizados para garantizar la calidad de un producto (biodisponibilidad) y la bioequivalencia. Sin embargo, generalmente no se aplican en medicamentos administrados por vía oral; ya que en este caso, el principio activo se absorbe a la circulación sistémica.

De acuerdo con Shrikant (1991) estos estudios son aplicables a formas farmacéuticas que no están diseñadas para entregar el principio activo a la circulación sistémica.

5.3.3. Estudios clínicos comparativos

Los ensayos clínicos en humanos bien controlados resultan útiles para medir la calidad de un producto (biodisponibilidad) y establecer la bioequivalencia. Sin embargo, estos estudios en general se consideran insensitivos y deben ser evitados en lo posible. Se pueden utilizar para establecer la bioequivalencia entre medicamentos administrados por vía oral cuando la cuantificación del fármaco en un fluido biológico accesible o los estudios farmacodinámicos resultan imposibles.

5.3.4. Estudios *In Vitro*

Bajo ciertas condiciones, la bioequivalencia se puede establecer por metodologías *In Vitro*. Para fármacos altamente solubles, altamente permeables, rápidamente disueltos y administrados por vía oral, la bioequivalencia se puede establecer por medio de pruebas de disolución *In Vitro*. También, estas pruebas son adecuadas para ciertos cambios⁸³ post – aprobatorios.

De acuerdo con Shrikant (1991), estos estudios son apropiados para formas farmacéuticas diseñadas para entregar el principio activo a la circulación sistémica, únicamente cuando los métodos analíticos u otras pruebas no puedan ser desarrollados para permitir el uso de

⁸³ Ver SUPAC-MR

estudios farmacocinéticos o farmacodinámicos. También son apropiados para determinar la bioequivalencia de formas farmacéuticas diseñadas para entregar el principio activo localmente, como las preparaciones tópicas para la piel, ojos, membranas mucosas, formas farmacéuticas orales sólidas cuyo principio activo no se absorba a la circulación sistémica, broncodilatadores administrados por inhalación, si tanto el inicio como la duración de la actividad farmacológica esta definida.

5.4. Casos en los cuales se requieren estudios de bioequivalencia

5.4.1. Aprobación de medicamentos genéricos intercambiables (Acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables, 2000)

En la NOM-177-SSA1-1998 se define como medicamento genérico intercambiable a 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 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, y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, y se identifica con su denominación genérica.

Los criterios que deberán tomarse en cuenta para determinar el tipo de prueba que deberá aplicarse para considerar a un medicamento como genérico intercambiable, son los siguientes:

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

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

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

II. Los medicamentos que deberán someterse a pruebas de bioequivalencia, son:

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

- i. Los medicamentos que sean de administración tópica de efecto no sistémico, cuya absorción sea riesgosa, los cuales deberán demostrar mediante un estudio de biodisponibilidad su no absorción, y
- j. Los antibióticos en presentación sólida con vía de administración oral, que previamente a la prueba de bioequivalencia deberán realizar, como parte de las pruebas de control de calidad, un estudio de concentración mínima inhibitoria.

Generalmente, los estudios de bioequivalencia *In Vivo* son omitidos para soluciones bajo el supuesto de que la liberación del principio activo a partir de la forma farmacéutica es evidente por la naturaleza de esta última y que la solución no contiene ningún componente que significativamente afecte la absorción del fármaco.

Para estudios de bioequivalencia, enfocados en la liberación del principio activo a partir de la forma farmacéutica y en su absorción a la circulación sistémica, se debe realizar un estudio farmacocinético de dosis única en ayunas. Los estudios de bioequivalencia *In Vivo* deben ser complementados con los perfiles de disolución de todos los niveles de concentración del producto de referencia. El estudio se debe conducir entre el producto de prueba y el producto de referencia listado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables.

Para productos de liberación inmediata administrados oralmente, generalmente la bioequivalencia se establece por mediciones de la concentración plasmática máxima (mediciones de pico) y área bajo la curva (exposición total o parcial).

Los productos de liberación modificada incluyen productos de liberación retardada⁸⁴ y prolongada⁸⁵. Para los productos de liberación retardada, las pruebas de disolución *In Vitro* deben documentar que son estables bajo condiciones ácidas y que liberan el principio activo únicamente en medio neutro.

⁸⁴ Una forma farmacéutica de liberación retardada es aquella que libera el principio activo en un tiempo diferente al que le sigue a la administración.

⁸⁵ Liberación que logra mantener niveles de concentraciones plasmáticas del fármaco terapéuticamente activas. Sin embargo, éstas no son constantes.

En los E.U.A., se recomiendan estudios de dosis única, por duplicado, en condiciones de ayuno comparando la formulación de mayor concentración del producto de referencia con el de prueba. También, se recomienda un estudio evaluando el efecto del alimento comparando la formulación de mayor concentración del producto de prueba con el de referencia. Debido a que un estudio de dosis única es considerado más sensitivo para evaluar la liberación del principio activo de la forma farmacéutica y su absorción a la circulación sistémica, en general los estudios de dosis múltiple no se recomiendan, aun cuando se presenten cinéticas no lineales. Sin embargo, la NOM-177-SSA1-1998 establece que será necesario realizar estudios de dosis múltiple para medicamentos de liberación modificada y para fármacos que presenten cinéticas no lineales.

5.4.2. Cambios post aprobatorios y en el escalamiento (Guidance for Industry, SUPAC-MR, 1997, s/p)

A) Cambios en excipientes no controladores de la liberación de nivel 3

a) Definición del nivel

Los cambios de nivel 3 son aquellos que probablemente provoquen un impacto significativo en la calidad y desempeño de la formulación.

Ejemplo:

Cambios en los excipientes no controladores de la liberación fuera de los límites listados en la tabla 5.1. El peso total de la forma de farmacéutica puede encontrarse dentro o fuera del límite de la aplicación aprobada originalmente.

b) Documentación para bioequivalencia

Estudio de bioequivalencia de dosis única. El estudio de bioequivalencia se podrá omitir si se cuenta con una correlación IV/IV establecida.

Excipiente no Controlador de la Liberación	Porcentaje de Excipiente (P/P) por Peso Total de la Forma de Dosificación Final
Diluyente	± 10
Desintegrante	
Almidón	± 6
Otro	± 2
Aglutinante	± 1
Lubricante	
Estearato de Ca o Mg	± 0.5
Otro	± 2
Antiadherente	
Talco	± 2
Otro	± 0.2
Recubrimiento de película	± 2

Tabla 5.0. Cambios en excipientes no controladores de la liberación.⁸⁶

B) Cambios en los excipientes controladores de la liberación de nivel 2

a) Definición del nivel

Los niveles de cambio 2 son aquellos que pueden causar un impacto significativo en la calidad y desempeño de la formulación. La documentación para las pruebas de nivel 2 varía dependiendo si el índice terapéutico del producto es o no estrecho.

⁸⁶ Estos porcentajes están basados en la suposición de que el principio activo (fármaco) en el medicamento está formulado para una potencia del 100%, según la concentración indicada en el marbete. El efecto aditivo total de todos los cambios en los excipientes no controladores de la liberación no deberá variar en más de 10%. El peso total de la forma farmacéutica puede encontrarse dentro o fuera del límite establecido en la aplicación aprobada originalmente.

Ejemplos:

- Un cambio en el grado técnico o en las especificaciones de los excipientes controladores de la liberación.
- Cambios en los excipientes controladores de la liberación, expresados como el porcentaje (P/P) del total de los excipientes controladores de la liberación presentes en la formulación, mayores a los listados para el nivel 1, pero menores o iguales al 10% (P/P) del contenido total de excipientes controladores de la liberación en una forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada.

b) Definición del nivel 1

Los niveles de cambio 1 son aquellos que difícilmente provocarían un impacto detectable en la calidad y desempeño de la formulación.

Ejemplos:

Cambios en los excipientes controladores de la liberación, expresados como porcentaje (P/P) del total de excipientes controladores de la liberación en la formulación menores o iguales al 5% (P/P) del total de excipientes controladores de la liberación contenidos en la forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada.

El principio activo (fármaco) en el producto está formulado para una potencia del 100% de acuerdo con su concentración indicada en el marbete. El efecto aditivo total de todos los cambios en los excipientes controladores de la liberación no deberá ser mayor al 5% p/p del total de excipientes controladores de la liberación presentes en la formulación originalmente aprobada. El peso total de la forma farmacéutica deberá encontrarse dentro del límite de la aplicación originalmente aprobada.

c) Documentación para bioequivalencia

- Fármacos con índices terapéuticos no estrechos

Ninguna

- Fármacos con índices terapéuticos estrechos

Estudio de bioequivalencia de dosis única. El estudio de bioequivalencia puede ser omitido si se cuenta con una correlación IV/IV establecida. Los cambios en los excipientes controladores de la liberación en la formulación deberán encontrarse dentro del límite para excipientes controladores de la liberación de la correlación establecida.

C) Cambios en los excipientes controladores de la liberación de nivel 3

a) Definición del nivel

Los cambios de nivel 3 son aquellos que con seguridad provoquen un impacto significativo en la calidad y desempeño de la formulación, afectando los índices terapéuticos del fármaco.

Ejemplos:

- Adición o supresión de excipientes controladores de la liberación (polímeros o plastificantes controladores de la liberación).
- Cambios en los excipientes controladores de la liberación, expresados como porcentajes (P/P) del total de excipientes controladores de la liberación presentes en la formulación, mayores a aquellos listados anteriormente en el nivel de cambio 2 (mayores al 10% P/P del contenido total de excipientes controladores de la liberación en la forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada). El peso total de la forma farmacéutica puede estar dentro o fuera del límite de la aplicación originalmente aprobada.

b) Documentación para bioequivalencia

Un estudio de bioequivalencia de dosis única. El estudio de bioequivalencia puede ser omitido en la presencia de una correlación IV/IV establecida. Los cambios en los excipientes controladores de la liberación en la formulación deberán estar dentro del límite establecido por la correlación establecida para excipientes controladores de la liberación.

D) Cambio del sitio de manufactura de nivel 3**a) Definición del nivel**

Los cambios de nivel 3 consisten en cambiar el sitio de fabricación a un campus diferente. Se entiende por campus diferente aquella ubicación que no se encuentra en un sitio contiguo a la ubicación original, así como también se aplica a las instalaciones que no se encuentran en manzanas adyacentes. Para calificar un cambio como de nivel 3, el equipo, los procedimientos normalizados de operación (PNO), las condiciones ambientales y controles deberán ser los mismos que se empleaban en el proceso de fabricación en la ubicación antigua.

b) Documentación para bioequivalencia

Estudio de bioequivalencia de dosis única. El estudio de bioequivalencia puede ser omitido si se cuenta con una correlación IV/IV establecida.

E) Cambios en el proceso de manufactura de nivel 3**a) Definición del nivel**

Esta categoría incluye a los cambios en el tipo de proceso utilizado en la manufactura del producto, tales como un cambio de granulación húmeda a compresión directa de un polvo seco.

b) Documentación para bioequivalencia

Estudio de bioequivalencia de dosis única. El estudio de bioequivalencia puede ser omitido si cuenta con una correlación IV/IV establecida.

5.5. Parámetros que se evalúan en un estudio de bioequivalencia farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos directos (constantes de velocidad, perfiles de velocidad) e indirectos (tiempo máximo, tiempo promedio de absorción, tiempo promedio de residencia) están limitados en su capacidad para determinar la velocidad de absorción. Por esto, se recomienda utilizar parámetros farmacocinéticos que midan la exposición sistémica. Es decir, emplear los parámetros de concentración plasmática máxima y área bajo la curva en términos de su capacidad para determinar la exposición. Si los parámetros farmacocinéticos de exposición sistémica son confiables, entonces reflejarán velocidades y grados de absorción comparables. (Guidance for Industry, BA and BE Studies, 1999, s/p)

5.5.1. Concentración plasmática máxima

A medida que el principio activo se absorbe, aparecen concentraciones crecientes del fármaco en muestras sucesivas de la matriz biológica, hasta que se alcanza una concentración plasmática máxima. Esta concentración representa el momento en que la velocidad de absorción y la velocidad de eliminación del fármaco se han igualado.

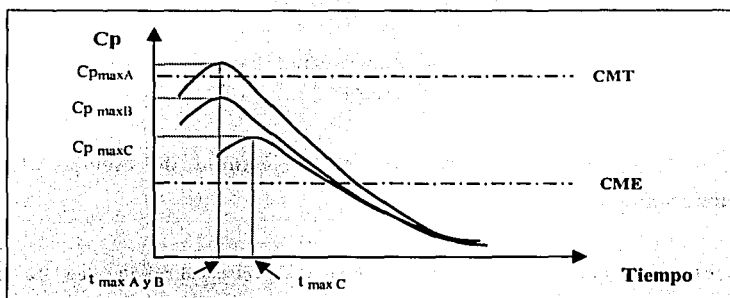


Fig. 5.1. Concentración plasmática en función del tiempo.

En la figura anterior se puede observar que el fármaco contenido en la formulación A se encuentra más rápido en circulación sistémica que el C, por lo que producirá más rápido el efecto terapéutico. Asimismo, se absorbe una mayor cantidad de éste, con respecto a B. Sin embargo, esta formulación no es segura, debido a que las concentraciones del fármaco alcanzan la concentración mínima tóxica. La formulación que contiene el fármaco C se absorbe en forma más lenta que la B, esto se refleja en que el fármaco de la formulación C alcanza una concentración plasmática máxima menor que B y en un mayor tiempo. Si se considera a B como el medicamento de referencia, se concluye que el medicamento A no podrá ser intercambiable con B; para C se deberán considerar los intervalos de confianza.

La concentración plasmática máxima deberá determinarse midiéndola directamente de los datos, sin interpolación.

5.5.2. Tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima

Como su nombre lo indica es el tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima. Por medio de este parámetro y el anterior se estima la velocidad de absorción del fármaco, a partir de su liberación de la forma farmacéutica. Se deberá obtener directamente de la curva de C_p - tiempo obtenida.

5.5.3. Área bajo la curva

El área bajo la curva del perfil concentración sérica, sanguínea o plasmática - tiempo se le puede considerar representativa de la cantidad de fármaco absorbido, después de la administración de una sola dosis. Se expresa en [(cantidad) / (volumen • tiempo)].

A) Exposición total

Para estudios de dosis única, las mediciones de exposición total serán:

- Área bajo la curva de C_p - tiempo, desde tiempo cero a hasta tiempo t (ABC_{0-t}), donde t es el último punto de tiempo cuya concentración correspondiente es medible.
- Área bajo la curva de C_p - tiempo, desde tiempo cero hasta tiempo infinito ($ABC_{0-\infty}$), donde $ABC_{0-\infty} = ABC_{0-t} + C_{p_t} / K_{el}$, donde C_{p_t} es la concentración de fármaco a un tiempo t y K_{el} es la constante de velocidad de eliminación obtenida de acuerdo con un método apropiado.

Para un estudio que se lleve a cabo en estado constante, la medición de la exposición total deberá ser el área bajo la curva de C_p - tiempo, desde tiempo cero hasta el tiempo final del intervalo de dosificación en estado constante ($ABC_{0-\tau}$), donde τ es el intervalo de dosificación.

B) Exposición temprana

En un estudio de bioequivalencia, la exposición temprana se puede determinar midiendo el área parcial bajo la curva del perfil C_p – tiempo; es decir, desde t_0 hasta t_{max} . Para establecer la bioequivalencia, se obtiene el área parcial de la formulación de referencia en cada sujeto. Se debe recolectar un mínimo de dos muestras antes del tiempo máximo para poder estimar adecuadamente el área.

5.5.4. Parámetros a obtener en un estudio de dosis múltiple

Los siguientes datos farmacocinéticos deberán ser reportados para la evaluación de la bioequivalencia de los productos genéricos:

- Concentración del fármaco en sangre individuales y promedio
- Niveles de concentraciones inferiores individuales y promedio (C_{pmin})
- Niveles de concentraciones máximos individuales y promedio (C_{pmax})
- Se recomienda el cálculo del ABCinterdosis en estado estacionario (el ABCinterdosis es el ABC durante un intervalo de dosis en estado estacionario)
- Porcentaje de fluctuación individual y promedio ($100 \cdot ((C_{pmax} - C_{pmin}) / C_{pmin})$)
- Tiempo máximo de la concentración máxima individual y promedio (t_{max}).

5.6. Cronología de un estudio de bioequivalencia farmacocinético

5.6.1. Fase *In Vitro* (López, 1999, pp. 165-166)

5.6.1.1. Identidad

Esta prueba consiste en asegurarse de que el principio activo es realmente el descado en la forma farmacéutica. Es aconsejable emplear técnicas espectroscópicas, cromatográficas o

de infrarrojo para identificar enantiómeros. Para identificar el principio activo en el medicamento siempre deberá ser con base en las técnicas indicadas en la FEUM⁸⁷.

5.6.1.2. Pureza

El principio activo no deberá encontrarse mezclado con otras sustancias; los límites de aceptación de impurezas para cada principio activo se presentan en la FEUM. La empresa farmacéutica interesada en producir el genérico intercambiable se debe hacer cargo de verificar que el proveedor le entregue productos que cumplan con estas características. Además, es importante recordar que en la forma farmacéutica no debe haber sustancias contaminantes ni productos de degradación. No obstante, en caso de degradación del principio activo se deberá identificar tales productos.

5.6.1.5. Uniformidad de masa

Se aplica a formas farmacéuticas sólidas, como tabletas, cápsulas, granulados, supositorios y grageas. Se debe verificar que el peso individual de cada una sea semejante con los otros del mismo lote. Las desviaciones permisibles se deben ajustar a las indicaciones de la FEUM.

5.6.1.6. Uniformidad de contenido

El principio activo debe estar distribuido regularmente en toda la forma farmacéutica. Es recomendable realizar estas pruebas en tabletas, cápsulas, granulados, sólidos, preparaciones de uso parenteral, supositorios y grageas.

5.6.1.7. Disolución

En su definición más simple, es el proceso por el cual un soluto sólido de relativa poca solubilidad entra en solución y el tiempo en que sucede esto. Como ya se mencionó

⁸⁷ FEUM: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

anteriormente, es una prueba que esta muy relacionada con la bioequivalencia de medicamentos.

5.6.1.7. Estabilidad

Es la propiedad de un principio activo contenido en una forma farmacéutica y esta en un envase, para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso, las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas dentro de los límites especificados. Incluye diversos estudios, para el caso de sólidos: estudios organolépticos, contenido del principio activo o potencia biológica, productos de degradación, humedad, dureza, friabilidad, disolución, licuefacción; para el caso de semisólidos y líquidos: estudios organolépticos, contenido del principio activo o potencia biológica, productos de degradación, humedad, disolución, pH, viscosidad, resuspendibilidad, pérdida de peso, homogeneidad, tamaño de partícula, contenido de conservador, hermeticidad.

5.6.2. Fase *In Vivo*

5.6.2.1. Estudio clínico

Con base en la NOM-177-SSA1-1998, la unidad clínica debe contar con:

A) Responsable sanitario

Debe cubrir los requisitos y cumplir con las obligaciones que señalan la Ley General de Salud y el Reglamento de Insumos para la Salud, además de verificar que se cumplan las Buenas Prácticas Clínicas.

B) Coordinador del estudio

Debe ser un médico con la capacitación o experiencia que le permita asumir la responsabilidad de la realización de las pruebas y análisis. Es el responsable del estudio, así

como de elaborar o en su caso revisar el protocolo del estudio y asegurar la factibilidad del mismo tomando en cuenta las instalaciones y el personal disponible. Debe sancionar el programa de actividades y el desarrollo del estudio bajo los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas que incluya al menos las siguientes acciones:

- Asegurarse que el protocolo está autorizado por las autoridades competentes.
- Verificar la obtención de la carta de consentimiento informado de cada sujeto que participe en el estudio.
- Verificar que el personal que tome parte en el estudio se apegue a lo establecido en el protocolo.
- Definir las actividades concretas y responsabilidades del personal que realiza el estudio.
- Verificar que se registren y reporten los eventos adversos.
- Informar al responsable sanitario, al Centro Nacional de Farmacovigilancia y, en su caso, a la empresa o institución que solicite el estudio, de cualquier evento adverso no esperado o cualquier suceso que ponga en riesgo la salud y bienestar de los sujetos.
- Verificar el registro completo y oportuno de las actividades y mediciones durante la realización del estudio.
- Verificar el registro oportuno y la fidelidad de la transcripción de los datos en los reportes de caso.
- Verificar que los voluntarios cumplan con los criterios de inclusión y que no estén comprometidos en algún criterio de exclusión.
- Vigilar el estado físico de los voluntarios durante y después del estudio y realizar un seguimiento posterior en caso necesario.
- Elaborar un informe final y justificar las desviaciones que se hayan hecho al protocolo.

C) Responsable de aseguramiento de calidad

El responsable del aseguramiento de la calidad debe ser independiente del coordinador del estudio y de la realización de las pruebas y análisis; debe tener las siguientes características: (1) ser un profesional del área de la salud; (2) tener conocimientos en el área

de regulación sanitaria y (3) contar con el entrenamiento o experiencia que aseguren el desempeño apropiado de sus actividades. Tiene las siguientes funciones:

- Realizar una evaluación previa al estudio para verificar que la unidad clínica dispone de las instalaciones, equipo, personal, materiales, procedimientos y documentación requeridas para éste.
- Observar y vigilar la realización del estudio.
- Efectuar el seguimiento del estudio y verificar que: (1) la selección de los sujetos se realizó de acuerdo con el protocolo; (2) se obtuvo la carta de consentimiento informado de los sujetos que participen en el estudio; (3) el coordinador realice el estudio de acuerdo con el protocolo y que documente las modificaciones si las hay; (4) cumple con las Buenas Prácticas Clínicas; (5) la administración de los medicamentos de prueba y de referencia, toma de muestra y evaluación de los sujetos, se lleva a cabo en los tiempos establecidos en el protocolo, y en caso de existir desviaciones éstas se documenten; (6) los datos se registren oportunamente en los formatos de los reportes de casos; (7) los eventos adversos se documenten en los formatos de los reportes de caso y que se informen oportunamente y (8) que el manejo y almacenamiento de muestras se realice de acuerdo con los procedimientos establecidos.
- Asegurar que los documentos que se generen durante el estudio incluyan la fecha, el nombre del estudio, el número de la página y, en su caso, las desviaciones al mismo, así como las acciones recomendadas y ejecutadas para resolver el problema.
- Asegurar que los datos registrados sean precisos, completos y verificables a partir de los documentos fuente.
- Informar al coordinador del estudio y al responsable sanitario cualquier anomalía que comprometa la confiabilidad o la veracidad de los resultados del estudio.
- Elaborar un informe final de aseguramiento de calidad del estudio.

5.6.2.1.1. Protocolo

De acuerdo con la NOM-177-SSA1-1998, "cada protocolo de un estudio clínico, debe cumplir con lo señalado en la Ley General de Salud y en el Reglamento de la Ley General

de Salud en Materia de Investigación para la Salud; cada protocolo debe ser revisado y aprobado por el coordinador general o investigador principal, ser sometido a los comités de ética y de investigación de la institución responsable del estudio”.

5.6.2.1.1.1. Formato de protocolo (NOM-177-SSA1-1998)

1. Página frontal

- Título del protocolo
- Nombre del fármaco
- Número de identificación (si es aplicable)
- Autor del protocolo
- Nombre del patrocinador
- Nombre del responsable del aseguramiento de la calidad
- Nombre del investigador
- Sitio donde se realizará el estudio
- Domicilio del establecimiento
- Fecha del protocolo
- Firma del investigador y del patrocinador o de su representante

2. Tabla de contenido

3. Introducción

Debe incluir una descripción de los estudios ya existentes, tanto clínicos como farmacocinéticos, que involucren al fármaco y a los medicamentos a estudiar y que sean relevantes para el estudio.

4. Objetivo

Se debe señalar una breve descripción del objetivo y metas del estudio.

5. Diseño experimental

Debe ser un resumen de los aspectos operacionales del estudio, y debe incluir, por lo menos, los siguientes puntos:

- Tipo de estudio
- Número de voluntarios
- Medicamento de prueba y de referencia (justificación y apego a las definiciones)

- Duración del tratamiento
- Estudios de laboratorio
- Tipo de fluidos biológicos a obtener
- Frecuencia de toma de muestras

6. Selección de sujetos

Se debe describir un listado completo de los criterios de inclusión y de exclusión, así como de los procedimientos de selección de los voluntarios, revisión física y estudios de laboratorio y gabinete.

7. Diseño del estudio

Se deben describir los procedimientos que se realicen a los voluntarios durante el estudio, el programa y horario en que se efectúen, así como el horario de muestreo.

8. Análisis estadístico

Se debe señalar el tipo de datos por analizar, los parámetros farmacocinéticos que se obtendrán y los métodos estadísticos que se emplearán para el análisis de la bioequivalencia (criterios de aceptación de las pruebas o métodos estadísticos).

9. Eventos adversos

Se deben describir los procedimientos para detectar, evaluar y manejar los eventos adversos de cualquier tipo y severidad.

10. Retiro de voluntarios del estudio

Debe incluirse una descripción de las condiciones en las cuales los voluntarios pueden retirarse o ser retirados del estudio y, en su caso, deben incluirse también los procedimientos para reemplazarlos.

11. Manejo de medicamentos

Debe realizarse una descripción acorde con las Buenas Prácticas Clínicas, de la manera en que los medicamentos se administran a los voluntarios y de los esquemas de selección al azar, así como de códigos, etiquetado, almacenamiento, retención y resguardo de muestras de medicamento para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

12. Formas de reporte de casos

Deben incluir la descripción y las instrucciones para consignar los datos. Anexar formato y las instrucciones para su llenado.

13. Carta de consentimiento informado

Anexar un formato para obtener el consentimiento, que esté de acuerdo con lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y las Buenas Prácticas Clínicas.

14. Suspensión del estudio

Deben definirse las condiciones en que un estudio puede suspenderse. Debe integrarse la declaración de que el estudio puede terminarse en cualquier momento, así como la descripción de las acciones que pueden seguir a esta situación.

15. Documentación

Debe contener una lista de documentos y datos que se obtendrán durante el estudio.

16. Flujograma y cronograma

Debe consistir en una descripción gráfica o tabular de los procedimientos y tiempos que se necesitan para realizar el estudio.

17. Referencias y bibliografía

Se debe incluir la ficha bibliográfica de cada una de las referencias señaladas en el protocolo, así como de otras fuentes de información.

El protocolo se debe acompañar con las cartas de aprobación de los comités correspondientes.

5.6.2.1.2. Selección de sujetos

De acuerdo con la NOM-177-SSA1-1998, los sujetos que participen en los estudios de bioequivalencia deberán cumplir con las siguientes características:

- Clínicamente sanas, lo que se determina por medio de la historia clínica, pruebas de laboratorio y de gabinete: examen general de orina, química sanguínea, biometría hemática, transaminasas hepáticas, prueba de la hepatitis B, VIH, radiografía del tórax y electrocardiograma, como mínimo. Si se requieren pruebas especiales para demostrar el estado de salud, éstas deberán justificarse en el protocolo.
- Que no presenten sensibilidad al fármaco bajo estudio.
- Tener edades entre 18 y 55 años.

- Peso \pm 10 % del peso ideal para su altura y constitución
- Si existe diferencia farmacocinética entre sexos documentada, deben incluirse voluntarios de un solo sexo.
- No tener antecedentes de drogadicción o de abuso de alcohol, café, tabaco o bebidas de cola.
- No estar bajo la administración de medicamentos concomitantes.
- Firmar una carta de aceptación y consentimiento informado para participar en el estudio.

Los sujetos participantes deberán ser remunerados en función del riesgo y tiempo empleado para el estudio.

5.6.2.1.3. Diseño estadístico del estudio

De acuerdo con la NOM-177-SSA1-1998, el estudio clínico debe realizarse mediante un diseño cruzado; sin embargo, si esto no es posible, se puede emplear otro tipo de diseño justificando su uso en el protocolo. En este tipo de diseño, los sujetos se asignan de manera aleatoria, a cada uno de dos grupos diferentes, cada uno con una secuencia de administración. A los sujetos de cada grupo se les administran los dos medicamentos, con una secuencia diferente, en dos periodos de administración. En un primer período de administración, a los sujetos de un grupo se les administra el medicamento de prueba, después de un periodo de lavado, en un segundo periodo de administración, se les administra el medicamento de referencia. Simultáneamente; a los sujetos del segundo grupo se les administra el medicamento de referencia, después de un periodo de lavado, en un segundo periodo de administración, se les administra el medicamento de prueba.

En cada periodo de administración, para cada sujeto y medicamento, se deben obtener los parámetros farmacocinéticos, que resulten de los datos de concentración plasmática - tiempo.

A continuación se presenta una figura que esquematiza un diseño estadístico cruzado 2X2:

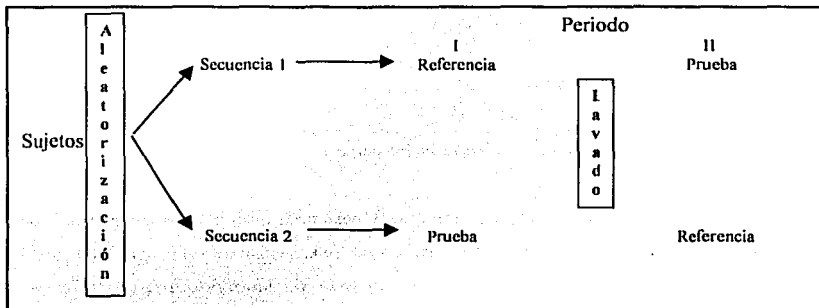


Fig. 5.2. Diseño estadístico cruzado 2X2.

Si el número de sujetos asignados a cada secuencia es el mismo y el número de sujetos en cada secuencia es también el mismo, al término del estudio, se tiene un diseño balanceado.

Sin embargo, un diseño de este tipo es pobre en ciertos aspectos. No permite la estimación de las interacciones y el análisis no permite hacer ajustes debido a las alteraciones en el metabolismo y en el estado del sistema debido a la exposición al fármaco. Asimismo, tampoco permite la evaluación de la variancia intra – sujeto de las dos formulaciones. Así, se pueden llevar a cabo experimentos con diseños estadísticos que empleen más de dos periodos para evaluar dos formulaciones. Un diseño con tres periodos utiliza las secuencias: ABB y BAA. Un diseño más extenso puede utilizar las secuencias: ABA, ABB, BAB y BAA. Estos diseños permiten la estimación de las alteraciones en el metabolismo y en el estado del sistema, así como la variabilidad intra – sujetos. (Metzler, 1991, pp. 63-64)

5.6.2.1.4. Consideraciones especiales (Guidance for Industry, BA and BE studies, 1999, s/p)

5.6.2.1.4.1. Compuesto a cuantificar

5.6.2.1.4.1.1. Fármaco vs producto de biotransformación

En general, se recomienda la cuantificación del fármaco. Esto debido a que el perfil de concentración plasmática – tiempo del fármaco es más sensitivo a los cambios en el desempeño de la formulación. El perfil del producto de biotransformación refleja la formación, distribución y eliminación del mismo.

A continuación se presentan excepciones a esta recomendación:

- Se prefiere cuantificar el producto de biotransformación cuando las concentraciones del fármaco son muy pequeñas que no permiten la confiabilidad en su cuantificación en sangre, plasma o suero.
- Algunas veces se puede formar un producto de degradación en el lumen del tracto gastrointestinal o bien un producto de biotransformación después de la absorción como resultado del metabolismo en la pared del intestino o metabolismo prehepático. Si este producto de degradación o de biotransformación contribuye en forma significativa a la seguridad y/o eficacia, deberá ser medido para garantizar la bioequivalencia, además de medir al fármaco.

5.6.2.1.4.1.2. Enantiómeros vs mezcla racémica

Se recomienda la cuantificación de la mezcla racémica. Sin embargo, se deberá cuantificar a los enantiómeros individualmente cuando:

- Los enantiómeros exhiban características farmacodinámicas diferentes.
- Los enantiómeros exhiban diferente farmacocinética.
- La actividad primaria resida en uno de los enantiómeros, siendo éste el enantiómero que posea menos del 20% del total del área bajo la curva, y se presente un proceso de absorción no lineal, al menos para uno de los enantiómeros (éste expresado como un cambio en la razón de concentraciones de los enantiómeros debido a un cambio en la velocidad de entrada de uno de los enantiómeros).

5.6.2.1.4.1.3. Mezclas complejas como fármaco

Algunos medicamentos pueden contener mezclas complejas como principio activo (mezcla de múltiples compuestos de origen sintético o natural). Algunos o todos los componentes de la mezcla pueden no estar caracterizados, con respecto a su estructura química o actividad biológica. No es necesario la cuantificación de todos los compuestos activos o potencialmente activos para documentar la bioequivalencia.

Los estudios farmacocinéticos deberán basarse en un número pequeño de estándares para la velocidad y el grado de absorción. Los criterios para la selección de los estándares incluyen los siguientes:

- Cantidad de compuesto estándar en la tableta.
- Concentraciones de compuesto estándar en plasma o sangre con respecto a otros compuestos de la mezcla.
- Actividad biológica.

Cuando los estudios farmacocinéticos no son posibles para evaluar la velocidad y el grado de absorción de una mezcla compleja, se preferirán las evaluaciones *In Vitro*. Si no se cuenta con compuestos disponibles para cuantificar *In Vivo* o *In Vitro*, se recomiendan los estudios farmacodinámicos y clínicos.

5.6.2.1.4.2. Fármacos con tiempos de vida media largos

Se recomienda realizar un estudio cruzado de dosis única, sin réplica, con un periodo de lavado adecuado. Si este diseño es problemático, entonces se puede utilizar un diseño paralelo⁸⁸. Los tiempos para la recolección de las muestras deben garantizar que se cubra el tránsito gastrointestinal de la forma farmacéutica (dos o tres días aproximadamente) y la absorción del fármaco. Si la distribución y eliminación del fármaco son similares para ambos medicamentos, lo que indica baja variabilidad intra-inter sujeto, la concentración plasmática máxima y el ABC parcial (exposición temprana) caracterizarán adecuadamente la velocidad y el grado de absorción. Cuando la variación es alta, el ABC parcial se debe obtener de una cantidad similar parcial para cada curva de C_p – tiempo de cada sujeto.

5.6.2.1.4.3. Estudio piloto

En un estudio de bioequivalencia, algunas veces, el primer punto de la curva de C_p – tiempo, que se construye a partir de mediciones en plasma, es el mayor, indicando que la concentración plasmática máxima es desconocida debido a un muestreo temprano insuficiente. Un estudio piloto, adecuadamente conducido, puede evitar este problema. La recolección de una muestra entre los primeros 5 – 15 minutos después de la administración, seguidos de dos muestras más en la primera hora puede ser suficiente para obtener la concentración plasmática máxima. Si se sigue este esquema, los datos deben ser considerados adecuados, aún cuando el primer punto sea el mayor.

5.6.2.1.4.4. Fármacos de acción local

La bioequivalencia se puede establecer empleando estudios clínicos seguros y eficaces y/o estudios *In Vitro* adecuadamente diseñados y validados. Para garantizar una seguridad comparable, los estudios adicionales con y sin alimento pueden ayudar a entender el grado de exposición sistémica que ocurre después de la administración.

⁸⁸ Este tipo de diseño se puede consultar en la siguiente fuente: Shein-Chung C, (1992). Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies.

5.6.2.1.5. Diseño experimental del estudio

5.6.2.1.5.1. Estudio de dosis única (Guidance oral extended release dosage forms, s/p; NOM-177-SSA1-1998)

5.6.2.1.5.1.1. Objetivo

Comparar la velocidad y el grado de absorción de un fármaco contenido en un medicamento genérico con la velocidad y el grado de absorción del mismo fármaco contenido en un medicamento de referencia, cuando se administran en dosis iguales.

5.6.2.1.5.1.2. Diseño

El diseño del estudio es de dosis única, de dos tratamientos, de dos periodos, de dos secuencias cruzadas, con un periodo adecuado de lavado, que usualmente es igual a por lo menos 10 veces el tiempo de vida media de eliminación del fármaco, entre las dos fases del estudio.⁸⁹ Igual número de sujetos deberán ser asignados aleatoriamente a las dos posibles secuencias de administración.

5.6.2.1.5.1.3. Instalaciones

Las unidades clínicas deben tener el número de camas necesario de acuerdo al número de sujetos participantes en el estudio; así como: un lugar de recreación; comedor; baños; consultorios; área de enfermería, de toma de muestras, de almacenamiento de muestras; instalaciones para el médico de guardia; un área de archivo y un área para urgencias médicas.

⁸⁹ En la NOM-177-SSA1-1998 se establece 7 tiempos de vida media.

5.6.2.1.5.1.4. Tamaño de la muestra

El solicitante deberá inscribir a un número suficiente de sujetos para asegurar resultados estadísticos adecuados. Se recomienda que un mínimo de 24 sujetos se empleen en este estudio. Se requerirá un número mayor de sujetos para un fármaco que exhiba una alta variabilidad intrasujetos en la medida de la velocidad y grado de absorción. En la NOM-177-SSA1-1998 se establece que el tamaño de la muestra no debe ser inferior a 24 sujetos considerando ambas secuencias, o debe satisfacer el requerimiento en relación con una diferencia por detectar de un $\pm 20\%$ con respecto a la media del medicamento de referencia, asociado a un error de tipo 1 (α^{90}) de 0.05 y una potencia mínima de 0.8 ($1-\beta^{91}$). Un tamaño de muestra inferior a 24 sujetos debe justificarse científicamente.

5.6.2.1.5.1.5. Conducción del estudio

Después de un ayuno durante la noche de por lo menos 10 horas, se les administrará a los sujetos una dosis única del medicamento de prueba o de referencia con 250 ml de agua. Los sujetos deberán continuar en ayuno durante las cuatro horas posteriores a la administración del tratamiento de prueba o de referencia.

Restricciones:

Los voluntarios del estudio deberán acatar las siguientes restricciones:

- a. No se deberá consumir alcohol, alimentos que contengan xantinas o bebidas durante las 48 horas anteriores a la administración de la dosis y hasta después de que la última muestra de sangre sea recolectada.
- b. Los sujetos no deberán tomar medicamentos prescritos desde dos semanas antes del inicio del estudio, así como tampoco medicamentos que se expendan sin receta médica desde una semana antes del inicio del estudio, y hasta después de que el estudio sea terminado.

⁹⁰ Error tipo 1: Riesgo de rechazar lo correcto.

⁹¹ Error tipo 2: Riesgo de no rechazar lo que verdaderamente es falso.

- c. No se permite beber agua desde una hora antes de la administración de la dosis hasta una hora después de la administración de la dosis, exceptuando la que se requiera para la administración de la misma.
- d. Todas las comidas que se ingieran durante el estudio deberán ser estandarizadas.

5.6.2.1.5.1.6. Toma de muestras de sangre y tiempos de muestreo

Adicionalmente de la muestra pre-dosis (muestra antes de la dosis), las muestras de sangre venosa deberán ser recolectadas después de la administración de la dosis, de tal forma de que se obtengan por los menos de 3 a 4 puntos de tiempo de muestreo en la parte ascendente de la curva concentración-tiempo, 3 a 5 puntos alrededor de $C_{p_{max}}$ y de 4 a 6 puntos en la parte descendente de la misma curva (fase de eliminación). De acuerdo con la NOM-177-SSA1-1998, el muestreo debe realizarse por un periodo que permita cubrir por lo menos el 80% del área bajo la curva de concentración plasmática - tiempo: cuatro tiempos de vida media en el caso de plasma y 7 tiempos de vida media en el caso de orina.

5.6.2.1.5.1.7. Manejo de muestras

La matriz biológica (plasma, suero, sangre) deberá ser inmediatamente refrigerada después de la recolección, o si es necesario centrifugada. Las muestras deberán mantenerse en refrigeración hasta que sean analizadas. En la NOM-177-SSA1-1998 se establece que las muestras deben manejarse de acuerdo a un procedimiento normalizado de operación establecido previamente. También, que se debe contar con equipo para almacenamiento, que sea apropiado para la cantidad de muestras y condiciones de almacenamiento, que asegure su identidad e integridad durante su periodo de estabilidad; así como, con mecanismos para el registro y control de la temperatura durante el periodo de almacenamiento de las muestras.

5.6.2.1.5.1.8. Transportación de muestras

Con base en la NOM-177-SSA1-1998, el transporte de las muestras biológicas debe llevarse a cabo de acuerdo con un PNO que considere el tipo de contenedor, registros de condiciones de transporte (temperatura, humedad y tiempo) y correcta identificación. La recepción de muestras biológicas en el laboratorio químico también necesita de un PNO, donde se indiquen los aspectos que se deben revisar: número, integridad de contenedores, identificación, estado físico de la muestra (congelada, descongelada, hemolizada).

5.6.2.1.5.1.9. Monitoreo del estudio

De acuerdo con la NOM-177-SSA1-1998, durante la realización debe haber vigilancia médica de acuerdo con lo que se establezca en el protocolo y con las características del medicamento en estudio.

5.6.2.1.5.1.10. Reporte clínico y reacciones adversas

Las historias médicas de los sujetos, los reportes de las exámenes físicos y todos los incidentes de reacciones adversas (tipo y magnitud) a las formulaciones del estudio deberán ser reportados.

5.6.2.1.5.1.11. Informe

La NOM-177-SSA1-1998 establece que debe elaborarse un informe del estudio, el cual debe contener:

- Descripción de los medicamentos
- Documentación completa del protocolo
- Todos los datos individuales
- Gráficas y tablas con interpretación
- Observaciones procedentes sobre la realización del estudio
- Evaluación del estudio de bioequivalencia
- Conclusiones del estudio
- Firma autógrafa del responsable del estudio
- Nombres y datos de los investigadores responsables
- Lugar en que se efectuó el estudio
- Periodo en el que se llevó a cabo
- Resultados especificando el sistema de cálculo de los parámetros farmacocinéticos (por ejemplo, ABC por regla de trapezoides)
- Justificación de la falta de cualquier dato
- Justificación del modelo farmacocinético y el procedimiento de su cálculo de los resultados si se utiliza un modelo farmacocinético
- Cromatogramas de la validación del método
- Informe de la validación analítica

5.6.2.1.5.2. Estudio de dosis múltiple en Estado Estacionario

5.6.2.1.5.2.1. Objetivo

Documentar que el valor constante del estado estacionario y el grado de absorción de un fármaco contenido en un medicamento de prueba es similar al valor constante y grado de absorción del mismo fármaco contenido en un medicamento de referencia, cuando ambos contienen la misma cantidad de principio activo en la formulación.

5.6.2.1.5.2.2. Situaciones en las cuales es necesario que se lleve a cabo

Algunas veces la estimación de la biodisponibilidad de un fármaco, después de la administración de una dosis única, resulta difícil. Esto debido a que la dosis usual de algunos fármacos producen concentraciones plasmáticas muy pequeñas después de una administración, lo que hace imposible determinar los valores de las mismas. Las concentraciones plasmáticas del fármaco en el estado constante comúnmente son considerablemente mayores. (Gibaldi, 1982, p. 176)

Con base en la NOM-177-SSA1-1998, en las siguientes situaciones es necesario llevar a cabo estudios con dosis múltiples: (1) si existen problemas de sensibilidad del método analítico; (2) si la variabilidad intraindividual de los parámetros farmacocinéticos es estadísticamente significativa; (3) en caso de que la farmacocinética sea dosis o tiempo dependiente; (4) En el caso de medicamentos de liberación modificada.

5.6.2.1.5.2.3. Diseño

El diseño del estudio es de dosis múltiple, de dos tratamientos, de dos periodos, de dos secuencias, cruzado, con un adecuado periodo de lavado entre las dos fases del estudio. Igual número de sujetos deberán ser asignados aleatoriamente a las dos posibles secuencias de administración.

5.6.2.1.5.2.4. Conducción del estudio

Los productos de liberación modificada que se administren una vez al día deberán ser dosificados después de una noche de ayuno de por los menos 10 horas; los sujetos deberán continuar con el ayuno durante las 4 horas posteriores a la administración de la dosis. Para los productos de liberación modificada que se administren cada 12 horas, la dosis matutina deberá administrarse después de una noche de ayuno de por lo menos 10 horas. Los sujetos deberán continuar con el ayuno durante cuatro horas después de haber ingerido la dosis. La dosis vespertina deberá ser administrada después de un ayuno de por lo menos 2 horas; los sujetos deberán continuar el ayuno durante 2 horas más después de haber ingerido la dosis vespertina. Cada dosis deberá administrarse con 250 ml de agua.

5.6.2.1.5.2.5. Toma de muestras y tiempos de muestreo

Por lo menos tres concentraciones mínimas (C_{pmin}), en tres días consecutivos, deberán determinarse para asegurarse de que los sujetos se encuentren en estado estacionario antes de la medición de la velocidad y el grado de absorción posterior a la administración de la dosis única en un intervalo de dosis en estado estacionario. Las tres muestras consecutivas mínimas deberán recolectarse en el mismo tiempo del día y deberán ser comparables. Para productos de fármacos de liberación modificada que se administren más de una vez cada 24 horas, la determinación de los niveles mínimos justo antes de la administración de dos dosis consecutivas no se recomienda. Esto debido a que puede ocurrir una diferencia en los valores mínimos, debido al ritmo circadiano independientemente de que el estado estacionario se alcance o no. Las muestras de sangre deberán ser recolectadas adecuadamente en tiempos apropiados durante el intervalo de dosificación en estado estacionario, lo cual permitirá la estimación del área total bajo la curva de concentración-tiempo, concentración plasmática máxima (C_{pmax}) y tiempo máximo (t_{max}).

5.6.2.1.5.3. Estudio de Dosis Única considerando la influencia de la dieta

5.6.2.1.5.3.1. Objetivo

Documentar que la velocidad y grado de absorción de un fármaco contenido en un medicamento genérico son equivalentes a la velocidad y grado de absorción del mismo fármaco contenido en un medicamento de referencia, cuando ambos productos se administran inmediatamente después de una comida ⁹² alta en grasa; así como determinar el efecto de una alta cantidad de grasas en la comida en la biodisponibilidad del medicamento genérico.

5.6.2.1.5.3.2. Diseño

El diseño del estudio es de una dosis única, de tres tratamientos, cruzado de tres periodos con un adecuado periodo de lavado entre las tres fases del estudio. Igual número de sujetos deberán ser aleatoriamente asignados a cada una de las seis series de administración.

5.6.2.1.5.3.3. Tamaño de la muestra

Un mínimo de 18 sujetos deberán ser inscritos en el presente estudio. ⁹³

5.6.2.1.5.3.4. Conducción del estudio

Cada sujeto deberá recibir los siguientes tres tratamientos:

⁹² Cada sujeto deberá consumir una comida estandarizada con alto contenido de grasas:

- Panecillo con mantequilla
- Un huevo frito
- Una rebanada de queso
- Una rebanada de tocino
- Una ración de papas picadas
- Ocho onzas (240 ml) de leche entera
- Seis onzas (180 ml) de jugo de naranja

⁹³ En la NOM-177-SSA1-1998 no se especifica para este tipo de estudio.

- Tratamiento 1: Administración del producto genérico después de un desayuno con un alto contenido de grasas.
- Tratamiento 2: Administración del producto pionero (fármaco de referencia listado) después de un desayuno con un alto contenido de grasas.
- Tratamiento 3: Administración del producto genérico después de un ayuno.

Después de un ayuno nocturno de por lo menos 10 horas, los sujetos que reciban el tratamiento bajo condiciones de alimento. Deberán recibir un desayuno con un alto contenido de grasas, inmediatamente después se dosifica con el tratamiento 1 o 2 con 250 ml de agua. Los sujetos que reciban el tratamiento 3 deberán ser dosificados al mismo tiempo que los sujetos con el tratamiento 1 y 2 con 250 ml de agua. No se debe permitir comer alimentos por lo menos durante las 4 horas posteriores a la administración: se permitirá ingerir agua después de la primera hora posterior a la administración. Los sujetos deberán recibir comidas estandarizadas desde cuatro horas antes del inicio del estudio.

5.6.2.2. Análisis químico de las muestras

Con base en la NOM-177-SSA1-1998:

- Las muestras biológicas recibidas en la unidad clínica, deben estar identificadas con un código que evite al analista relacionarlas con la identidad de los productos en estudio.
- Realizar antes del análisis químico de muestras biológicas un plan de trabajo donde se indique: el responsable del análisis, las actividades asignadas a cada persona, el orden de análisis de las muestras, los criterios de aceptación, rechazo y reanálisis.
- Realizar el análisis químico del estudio en las mismas condiciones analíticas establecidas en la validación del método analítico.
- Se debe asegurar que no existan interferencias en la matriz biológica usada como blanco de referencia.
- Se debe investigar que no existan interferencias con la cuantificación del compuesto por analizar en las muestras predosis, para cada periodo del estudio.

- Preparar y conservar muestras control en la misma matriz biológica, por lo menos a tres concentraciones: alta, media y baja, dentro del rango y por duplicado, que se distribuirán y analizarán a lo largo de cada corrida analítica.
- Analizar las muestras control bajo el mismo procedimiento y al mismo tiempo que las muestras problema. Las muestras control deben cumplir con los criterios de precisión⁹⁴ y exactitud⁹⁵ establecidos durante la validación del método.
- Las muestras control sirven como criterio de aceptación o rechazo de una corrida analítica: 2 de 6 muestras control, que no sean de la misma concentración, pueden estar fuera de $\pm 20\%$ de la concentración nominal respectiva.
- Para cada día de análisis se debe procesar la curva de calibración de manera idéntica a lo establecido en la validación y debe cumplir con los criterios establecidos durante la validación.
- Las muestras biológicas provenientes de un sujeto en sus diferentes periodos, deben analizarse bajo la misma curva patrón, en la misma corrida analítica y en el mismo instrumento.
- Cuando se obtengan concentraciones por debajo del límite de cuantificación, estas concentraciones no deben incluirse en los cálculos.
- Cuando se obtengan concentraciones por encima del rango, la muestra puede diluirse con un mismo tipo de matriz biológica.
- Registrar las condiciones instrumentales empleadas durante el análisis químico de las muestras biológicas.
- Verificar el buen funcionamiento del sistema analítico, confirmando antes del análisis de muestras de cada día de trabajo, que los diferentes equipos trabajan correctamente.

⁹⁴ Precisión: Se refiere a la dispersión en los resultados analíticos. Es decir, al grado de concordancia entre los resultados.

⁹⁵ Exactitud: Grado de concordancia de los resultados analíticos con la composición real de la muestra.

5.6.2.2.1. Validación de métodos analíticos para realizar estudios de bioequivalencia

Con base en la NOM-177-SSA1-1998, la validación deberá realizarse con el mismo tipo de matriz biológica que aquella de las muestras biológicas. Los parámetros a estimar son:

a) Rango

Se debe establecer el intervalo en función de las concentraciones esperadas del compuesto por analizar. Se puede caracterizar por uno o más intervalos de confianza, constituidos al menos por cinco concentraciones distintas cada uno sin incluir las muestras blanco, siempre y cuando contengan puntos intermedios en común e incluyan el límite de cuantificación y concentración máxima del rango.

b) Recuperación absoluta

Se debe analizar al menos por triplicado un mínimo de tres concentraciones conocidas: baja, media y alta del o los compuestos por analizar en la matriz biológica, dentro del rango. Es necesario comparar estos resultados con las respuestas de soluciones del mismo compuesto en las mismas concentraciones y en los mismos disolventes. El porcentaje de esta(s) razón(es) no necesariamente es del 100%, pero debe ser reproducible en cada nivel de concentración dentro del rango.

c) Linealidad

Se debe definir un modelo que describa la relación matemática entre concentración y respuesta. Esta relación debe ser continua y reproducible a lo largo del rango.

d) Repetibilidad⁹⁶

Se debe analizar en un mismo día por quintuplicado, un mínimo de tres concentraciones conocidas: baja, media y alta de los compuestos por analizar en la matriz biológica. Estas concentraciones deben ser diferentes a las de la curva de calibración, pero deben incluirse en el rango. El coeficiente de variación no debe ser mayor que el 15%; en los métodos por radioinmunoanálisis (RIA) no debe ser mayor que el 20%.

e) Reproducibilidad⁹⁷ intralaboratorio

Se debe analizar por duplicado durante tres días, un mínimo de tres concentraciones conocidas: baja, media y alta del o los compuestos por analizar en la matriz biológica. Estas concentraciones deben ser diferentes a las de la curva de calibración, pero deben incluirse en el rango. El coeficiente de variación no debe ser mayor que el 15%; en los métodos por RIA no debe ser mayor que el 20%.

f) Exactitud

El valor promedio de las determinaciones en cada nivel de concentración de los datos de repetibilidad y reproducibilidad debe estar dentro del $\pm 15\%$ del valor nominal de concentración, excepto para los métodos RIA que debe estar dentro del 20%

g) Estabilidad

Se debe determinar las condiciones de temperatura y tiempo entre otros, en las que el compuesto permanezca estable en la matriz biológica, durante su manejo, almacenamiento y procesamiento, al evaluar la respuesta de la concentración del compuesto por analizar en la matriz biológica, en muestras preparadas al menos por duplicado, a tres niveles de concentración dentro del rango, considerando al menos lo siguiente: condiciones de

⁹⁶ Repetibilidad: Cualidad que tiene el método para dar resultados semejantes cuando los factores a que se somete el método no son drásticos, como el tiempo.

⁹⁷ Reproducibilidad: Cualidad que tiene el método para dar resultados semejantes cuando hay un cambio en factores importante o bien un paso trascendental en el procedimiento: cambio de analista ó equipo.

almacenamiento, ciclos de congelación – descongelación y otros factores a los cuales pueden estar sometidas las muestras hasta su análisis

h) Límite de cuantificación⁹⁸

Se debe analizar por quintuplicado la concentración más baja del rango de trabajo. Se considera que el punto tiene validez como límite de cuantificación, si su valor promedio cae dentro del $\pm 20\%$ del valor nominal con un coeficiente de variación no mayor que 20% . Para métodos RIA debe considerarse $\pm 25\%$.

i) Límite de detección⁹⁹

Se debe determinar la concentración a la cual la señal del compuesto por analizar en la matriz biológica puede distinguirse de los niveles de ruido o de una muestra libre del compuesto de interés. Se debe sustentar científicamente el criterio empleado para establecerlo.

j) Selectividad

Se debe establecer la selectividad del método al analizar muestras blanco de la matriz biológica provenientes de por lo menos seis voluntarios. Y evaluar el método contra posibles interferencias. No deben existir interferencias en la cuantificación del compuesto por analizar.

⁹⁸ Límite de cuantificación: Cantidad o concentración más pequeña que puede ser determinada con precisión y exactitud.

⁹⁹ Límite de detección: Cantidad o concentración más pequeña de la cual se puede obtener una respuesta atribuible al analito.

k) Tolerancia¹⁰⁰

Es necesario evaluar la tolerancia del método analítico a pequeñas, pero deliberadas modificaciones (por ejemplo, pH, disolventes, fase móvil, longitud de onda, temperatura, tiempo de incubación), al analizar muestras adicionadas de concentración conocida en la matriz biológica. Las modificaciones que se consideren, deben ser las que cumplan con los criterios de exactitud y precisión.

5.6.2.2.1.2. Laboratorio

Con base en la NOM-177-SSA1-1998, es necesario:

- Disponer de áreas para almacenar las muestras biológicas cuyo acceso este restringido a personal autorizado y que garanticen la estabilidad de la muestra.
- Contar con una fuente de energía eléctrica de emergencia.
- Tener el equipo, materiales y procedimientos apropiados para prevenir la contaminación del personal durante el manejo, transporte y desecho de muestras biológicas.
- Contar con los PNO que aseguren la correcta ejecución de sus actividades generales.
- Tener instalaciones adecuadas y áreas de trabajo definidas para las actividades específicas que lo requieran.
- Las instalaciones deben permitir que las pruebas y análisis se realicen en condiciones de confiabilidad y seguridad, así como la conservación de los datos obtenidos durante el análisis.
- Deben existir los servicios necesarios y equipos auxiliares para cumplir con los propósitos de las pruebas y análisis.

¹⁰⁰ Tolerancia: Capacidad del método para dar resultados similares cuando hay cambios atribuibles a las condiciones normales de operación.

- Las dimensiones de las áreas deben permitir la colocación ordenada del equipo, servicios, reactivos y mobiliario, de acuerdo con el número de pruebas y análisis que se lleven a cabo, con el fin de minimizar el riesgo de accidentes o confusiones que puedan influir en los resultados.
- Las instalaciones donde se realicen análisis de muestras mediante métodos microbiológicos deben contar con el diseño y acabados que establezcan las disposiciones aplicables.
- El laboratorio debe contar con el equipo, instrumentos y accesorios apropiados y suficientes para que se realicen correctamente las pruebas y análisis.
- El equipo e instrumentos que se utilicen para el control de sistemas y para la generación, medición o registro de datos deben estar diseñados y tener la capacidad adecuada para que funcionen conforme a lo requerido. Deben estar localizados de manera que se facilite su operación, inspección, limpieza y mantenimiento.
- El laboratorio de pruebas debe tener instructivos y manuales de operación y servicio del equipo, accesibles al personal.
- El laboratorio debe contar con un sistema de control de equipos e instrumentos que asegure que todo el equipo reciba el mantenimiento preventivo, de acuerdo con un programa establecido, así como un mantenimiento correctivo adecuado.
- Se debe conservar en forma de historial los registros de: mantenimiento preventivo y correctivo, inspecciones, limpieza, calibración, verificación y otros similares.
- Se debe contar con un inventario actualizado de los equipos e instrumentos.
- Es responsabilidad del laboratorio el tener todos los equipos calibrados y/o calificados, de conformidad con las disposiciones aplicables en la materia.

5.6.2.2.1.3. Personal (NOM-177-SSA1-1998)

El laboratorio de prueba debe contar con un responsable sanitario, que cumpla con las obligaciones que señalan la Ley General de Salud y el Reglamento de Insumos para la Salud y verifique que se cumplan las Buenas Prácticas de Laboratorio.

El coordinador del estudio debe ser un profesional del área químico – biológica con la capacitación o experiencia que permita asumir la responsabilidad de la realización de las pruebas y análisis. Tiene las siguientes funciones: (1) dirigir técnicamente las pruebas y análisis, así como el procesamiento de datos, la interpretación, documentación e informe de resultados; (2) cumplir los lineamientos establecidos en la NOM-177-SSA1-1998; permitir que se realice el seguimiento del estudio, las auditorías internas y las de la autoridad sanitaria; (3) elaborar el informe final de las pruebas realizadas.

El responsable del aseguramiento de la calidad debe ser independiente del coordinador del estudio y de la realización de las pruebas y análisis. Debe tener las siguientes características:

- Ser un profesional del área químico – biológica
- Tener conocimientos en el área de regulación sanitaria
- Contar con el entrenamiento o experiencia que aseguren el desempeño apropiado de sus actividades

Y tiene las siguientes funciones:

- Realizar una evaluación previa al estudio para verificar que se dispone de las instalaciones, equipo, personal, materiales, procedimientos y documentación requeridas para éste.
- Inspeccionar la realización de pruebas y análisis.
- Efectuar el seguimiento del estudio y verificar que (1) cumple con las Buenas Prácticas de Laboratorio; (2) los medicamentos de prueba y de referencia se almacenan bajo las condiciones indicadas y que se llevan los registros de contabilidad correspondientes; (3) los datos se registren oportunamente en los formatos o, en su caso, que corresponden a los documentos fuente y (4) el manejo y almacenamiento de muestras se realice de acuerdo con los procedimientos establecidos.

- Mantener los informes de las inspecciones, indicando fecha, nombre de la prueba o análisis, las desviaciones o problemas que se presentaron, así como las acciones recomendadas y ejecutadas para solucionar los problemas.
- Asegurará que los datos registrados sean precisos, completos y verificables a partir de los documentos fuente.
- Informar al coordinador del estudio y al responsable sanitario, cualquier anomalía que comprometa la confiabilidad y veracidad de los resultados de la prueba o análisis.
- Elaborar un informe de aseguramiento de calidad del estudio.

5.6.2.3. Análisis bioestadístico e interpretación de los datos farmacocinéticos

Aún cuando para muchos fármacos no se conoce a fondo la relación entre concentraciones plasmáticas, eficacia y efectos colaterales, frecuentemente se utiliza una regla que establece que la formulación de prueba deberá ser de 80 a 120 % de biodisponible con respecto a la formulación de referencia.¹⁰¹

La NOM-177-SSA1-1998 establece que la concentración del fármaco del medicamento de prueba y el medicamento de referencia en el fluido biológico debe reportarse en la escala aritmética para cada uno de los sujetos que participen en el estudio. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos deben reportarse también en escala aritmética. Para facilitar las comparaciones de la equivalencia de parámetros farmacocinéticos para cada sujeto, se debe reportar en paralelo, el valor calculado tanto del medicamento de prueba como del de referencia, así como su secuencia de administración, la diferencia del medicamento de prueba menos el de referencia, el cociente del medicamento de prueba respecto al de referencia y, en su caso, \log del cociente del medicamento de referencia respecto al de referencia.

A continuación se presenta un ejemplo del tratamiento estadístico de datos de ABC. El mismo procedimiento se utilizaría para datos de Cp. Primero se presenta la tabla de aleatorización de los sujetos y después la tabla con los datos de ABC (Y).

¹⁰¹ En la NOM-177-SSA1-1998 se establece este criterio si los datos se analizan en escala original. Cuando los datos se transforman a su logaritmo se usa un intervalo de 80 a 125 % para el cociente de los promedios.

Sujeto	Secuencia	Formulación
1	1	RT
2	2	TR
3	2	TR
4	1	RT
5	1	RT
6	1	RT
7	2	TR
8	2	TR
9	2	TR
10	2	TR
11	1	RT
12	1	RT
13	2	TR
14	2	TR
15	1	RT
16	1	RT
17	2	TR
18	2	TR
19	1	RT
20	1	RT
21	2	TR
22	2	TR
23	1	RT
24	1	RT

Tabla 5.1. Código de aleatorización para un diseño cruzado 2X2 con 24 sujetos.
(fuente: Shein-Chung C., Lui Jen-Pei, 1992, p. 35)

Secuencia	Sujeto	Periodo		Diferencia	Cociente
		1	2		
1 (RT)	1	74.675	73.675	-1	0.9866
1 (RT)	4	96.400	93.250	-3.15	0.9673
1 (RT)	5	101.950	102.125	0.175	1.0017
1 (RT)	6	79.050	69.450	-9.600	0.8785
1 (RT)	11	79.050	69.025	-10.025	0.8732
1 (RT)	12	85.950	68.700	-17.250	0.7993
1 (RT)	15	69.725	59.425	-10.300	0.8523
1 (RT)	16	86.275	76.125	-10.150	0.8823
1 (RT)	19	112.675	114.875	2.200	1.0195
1 (RT)	20	99.525	116.250	16.725	1.1680
1 (RT)	23	89.425	64.175	-25.250	0.7176
1 (RT)	24	55.175	74.575	19.400	1.3516
2 (TR)	2	74.825	37.350	37.475	2.0033
2 (TR)	3	86.875	51.925	34.950	1.6731
2 (TR)	7	81.675	72.175	9.500	1.1316
2 (TR)	8	92.700	77.500	15.200	1.1961
2 (TR)	9	50.450	71.875	-21.425	0.7019
2 (TR)	10	66.125	94.025	-27.900	0.7033
2 (TR)	13	122.450	124.975	-2.525	0.9798
2 (TR)	14	99.075	85.225	13.850	1.1625
2 (TR)	17	86.350	95.925	-9.575	0.9002
2 (TR)	18	49.925	67.100	-17.175	0.7440
2 (TR)	21	42.700	59.425	-16.725	0.7185
2 (TR)	22	91.725	114.050	-22.325	0.8042

Tabla 5.2. Datos de ABC.
(fuente: Shein-Chung C., Lui Jen-Pei, 1992, p. 64)

5.6.2.3.1. Intervalos de confianza

Las estimaciones del promedio con base en los resultados son variables e inciertas, de ahí la importancia de los intervalos de confianza para estos estimados. El intervalo de confianza es un estimado de la media de la población más una proposición de variabilidad del estimado. Se dice que con un nivel de confianza de un tanto por ciento, la media de la población se encuentra dentro del intervalo de confianza. (Metzler, 1991, pp. 46-47, 58-59)

Intervalo de Schuirmann

A partir de las siguientes hipótesis, es posible demostrar la bioequivalencia:

$$H_0: \mu_T - \mu_R \leq 0_L \quad \text{ó} \quad \mu_T - \mu_R \geq 0_U$$

$$H_a: 0_L < \mu_T - \mu_R < 0_U$$

donde:

0_L	=	Límite inferior de bioequivalencia
0_U	=	Límite superior de bioequivalencia
μ_T	=	Valor promedio de los datos de ABC correspondientes a la formulación de prueba
μ_R	=	Valor promedio de los datos de ABC correspondientes a la formulación de referencia

La bioequivalencia se demuestra rechazando la hipótesis nula.

Las hipótesis anteriores se pueden descomponer de la siguiente forma:

$$H_{01}: \mu_T - \mu_R \leq 0_L \qquad H_{02}: \mu_T - \mu_R \geq 0_U$$

$$H_{a1}: \mu_T - \mu_R > 0_L \qquad H_{a2}: \mu_T - \mu_R < 0_U$$

El primer par de hipótesis sirve para verificar que la biodisponibilidad de la formulación de prueba no es demasiado baja. Mientras que el segundo par de hipótesis sirve para verificar que la biodisponibilidad de la formulación de prueba no es demasiado alta.

Si se concluye que $0_L < \mu_T - \mu_R$ (se rechaza H_{01}) y que $\mu_T - \mu_R < 0_U$ (se rechaza H_{02}), entonces:

$$0_L < \mu_T - \mu_R < 0_U$$

y, por lo tanto, μ_T y μ_R son bioequivalentes, a un nivel de significancia (α). El rechazo de H_{01} y H_{02} es equivalente a rechazar H_0 .

Bajo el supuesto de una distribución normal, ambos pares de hipótesis se pueden probar con la típica prueba de t unilateral. Así μ_T y μ_R son bioequivalentes si:

$$T_L = \frac{(Y_T - Y_R) - \theta_L}{\hat{\sigma}_d \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} > t(\alpha, n_1 + n_2 - 2)$$

Ecuación 5.1.

$$T_U = \frac{(Y_T - Y_R) - \theta_U}{\hat{\sigma}_d \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} < -t(\alpha, n_1 + n_2 - 2)$$

Ecuación 5.2.

donde:

- T_L = Estadístico de prueba para el límite inferior de bioequivalencia
- T_U = Estadístico de prueba para el límite superior de bioequivalencia
- t = Estadístico crítico
- n_1 = Número de sujetos asignados a la secuencia 1
- n_2 = Número de sujetos asignados a la secuencia 2
- \bar{Y}_T = Valor promedio de los datos de ABC correspondientes a la formulación de prueba
- \bar{Y}_R = Valor promedio de los datos de ABC correspondientes a la formulación de referencia
- $\hat{\sigma}_d^2$ = Variancia de la diferencia de los periodos a partir de ambas secuencias

A continuación se muestra como obtener los valores necesarios para poder decidir si se rechazan o aceptan las hipótesis nulas.

Con base en los datos de la tabla 5.2:

Secuencia	Sujeto	ABC (Y)	
		Y _T	Y _R
1 (RT)	1	73.675	74.675
1 (RT)	4	93.250	96.400
1 (RT)	5	102.125	101.950
1 (RT)	6	69.450	79.050
1 (RT)	11	69.025	79.050
1 (RT)	12	68.700	85.950
1 (RT)	15	59.425	69.725
1 (RT)	16	76.125	86.275
1 (RT)	19	114.875	112.675
1 (RT)	20	116.250	99.525
1 (RT)	23	64.175	89.425
1 (RT)	24	74.575	55.175
2 (TR)	2	74.825	37.350
2 (TR)	3	86.875	51.925
2 (TR)	7	81.675	72.175
2 (TR)	8	92.700	77.500
2 (TR)	9	50.450	71.875
2 (TR)	10	66.125	94.025
2 (TR)	13	122.450	124.975
2 (TR)	14	99.075	85.225
2 (TR)	17	86.350	95.925
2 (TR)	18	49.925	67.100
2 (TR)	21	42.700	59.425
2 (TR)	22	91.725	114.050
	Sumatoria	1926.525	1981.425

Tabla 5.3.

A partir de la tabla 5.3 se obtienen los siguientes valores:

$$Y_T = \frac{1926.525}{24} = 80.2719$$

$$Y_R = \frac{1981.425}{24} = 82.5594$$

Para obtener σ_d^2 se utiliza la siguiente ecuación:

$$\hat{\sigma}_d^2 = \frac{1}{n_1 + n_2 - 2} \sum_{k=1}^2 \sum_{i=1}^{n_k} (d_{ik} - \bar{d}_k)^2$$

Ecuación 5.3.

Secuencia	Sujeto	Periodo		d _{i1}	(d _{i1} - d̄ ₁) ²
		1	2		
1	1	74.675	73.675	-0.5	2.2782129
1	4	96.400	93.250	-1.575	0.1886816
1	5	101.950	102.125	0.0875	4.3968848
1	6	79.050	69.450	-4.8	7.7875879
1	11	79.050	69.025	-5.0125	9.0187598
1	12	85.950	68.700	-8.625	43.766494
1	15	69.725	59.425	-5.15	9.8635254
1	16	86.275	76.125	-5.075	9.3980566
1	19	112.675	114.875	1.1	9.6682129
1	20	99.525	116.250	8.3625	107.57579
1	23	89.425	64.175	-12.625	112.69149
1	24	55.175	74.575	9.7	137.10946
		Sumatoria		-24.1125	453.743

Secuencia	Sujeto	Periodo		d _{i2}	(d _{i2} - d̄ ₂) ²
		1	2		
2	2	74.825	37.350	-18.7375	361.59399
2	3	86.875	51.925	-17.475	315.17345
2	7	81.675	72.175	-4.75	25.282041
2	8	92.700	77.500	-7.6	62.064854
2	9	50.450	71.875	10.7125	108.87618
2	10	66.125	94.025	13.95	186.92017
2	13	122.450	124.975	1.2625	0.9689941
2	14	99.075	85.225	-6.925	51.88501
2	17	86.350	95.925	4.7875	20.334463
2	18	49.925	67.100	8.5875	69.045713
2	21	42.700	59.425	8.3625	65.357119
2	22	91.725	114.050	11.1625	118.46962
		Sumatoria		3.3375	1385.97

Tabla 5.4.

La tabla 5.4 se obtuvo de la siguiente manera:

$$d_{i1} = \frac{(Y_2 - Y_1)}{12}$$

$$\bar{d}_{i1} = \frac{-24.1125}{12} = -2.00938$$

$$d_{i2} = \frac{(Y_3 - Y_1)}{12}$$

$$\bar{d}_{i2} = \frac{3.3375}{12} = 0.278125$$

Así, a sustituyendo los valores correspondientes en la ecuación 5.3, se obtiene:

$$\sigma_d^2 = \frac{1}{22} [453.74 + 1385.97] = 83.6234$$

Como \bar{Y}_R es el valor medio de referencia, los límites de bioequivalencia son los siguientes:

$$-0_L = \left(\frac{82.5594}{100} \right) \cdot 20 = -16.5117 \quad \theta_U = \left(\frac{82.5594}{100} \right) \cdot 20 = 16.5117$$

Así, los pares de hipótesis son los siguientes:

$$H_{01}: \mu_T - \mu_R \leq -16.51$$

$$H_{02}: \mu_T - \mu_R \geq 16.51$$

$$H_{a1}: \mu_T - \mu_R > -16.51$$

$$H_{a2}: \mu_T - \mu_R < 16.51$$

Sustituyendo en las ecuaciones 5.1 y 5.2:

$$T_L = \frac{(80.272 - 82.559) + 16.51}{9.145 \sqrt{0.167}} = 3.810$$

$$T_U = \frac{(80.272 - 82.559) - 16.51}{9.145 \sqrt{0.167}} = -5.036$$

Como los valores absolutos de T_L y T_U son mayores que $t(0.1, 22) = 1.717$, las hipótesis nulas son rechazadas con un nivel de significancia de 5%. Por tanto la formulación de prueba es bioequivalente a la formulación de referencia, con base en la regla $\pm 20\%$.

5.6.2.3.2. Análisis de variancia

El uso más importante del análisis de variancia (ANADEVA) es que identifica las fuentes de variación y estima el tamaño de la variabilidad de cada una y su contribución relativa a la variabilidad total. En la mayoría de los estudios de bioequivalencia existen tres fuentes de variación identificadas: formulación, sujetos y periodos. El interés está centrado en el factor formulación, los otros provocan variabilidad que es necesario identificar y remover. En el diseño cruzado 2X2, las secuencias también pueden ser una fuente de variación. (Metzler, 1991, pp. 51-55)

La NOM-177-SSA1-1998 establece que se debe considerar de manera aditiva las siguientes fuentes de variación:

- Secuencia (a veces denominada grupo u orden) de administración
- Sujetos, anidados en la secuencia de administración denominada variabilidad intersujeto o residual intersujeto
- Periodo (o fase) de administración
- Tratamiento (producto, formulación o medicamento)
- Error experimental, denominado variabilidad intrasujeto o residual intrasujeto

Un modelo estadístico muy utilizado para ABC es:

$$Y_{ijk} = \mu + S_{ik} + P_j + F_{(j-1,k)} + C_{(j-1,k)} + e_{ijk}$$

Ecuación 5.4.

donde:

Y_{ijk}	=	Respuesta del i sujeto en la k secuencia del periodo j
μ	=	Media global
S_{ik}	=	Efecto de la aleatorización (secuencia) en el sujeto i de la k secuencia, donde $i = 1, 2, \dots, n_k$ y $k = 1, 2$.
P_j	=	Efecto del periodo j , donde $j = 1, 2$.
$F_{(j,k)}$	=	Efecto de la formulación en la k secuencia, que es administrada en el periodo j
$C_{(j-1,k)}$	=	Efecto del acarreo de la formulación en la k secuencia, que es administrada en el periodo $(j-1)$
e_{ijk}	=	Error en la observación de Y_{ijk} (variabilidad intrasujeto)

El término error involucra todas aquellas fuentes de variación no identificadas. Se dice que los sujetos están “en secuencia” porque cada sujeto tiene una sola secuencia, mientras que cada secuencia se involucra con cada formulación y periodo.

Un problema con este tipo de diseño (dos periodos, dos formulaciones) es que las interacciones entre factores (fuentes de variación) no pueden ser evaluadas. El efecto de la secuencia es exactamente el mismo como la interacción formulación-periodo (el término estadístico es “completamente confundidos”). Así, un efecto de secuencia grande puede indicar que la diferencia entre las formulaciones no es la misma en ambos periodos.

La NOM-177-SSA1-1998 establece que se debe reportar la tabla de ANADEVIA incluyendo las fuentes de variación, los grados de libertad, las sumas de cuadrados y las medias de cuadrados. El efecto de secuencia debe evaluarse usando la media de cuadrados del sujeto, anidado en la secuencia como término de error. Todos los demás efectos principales deben evaluarse contra el error residual (media de cuadrados del error) y reportar los valores de F , respectivamente, así como indicar si la fuente de variación es significativa o no, considerando un error de tipo 1 (α) de 0.05. Este análisis se puede realizar con un programa estadístico (SAS) y no se incluye en el presente trabajo para el ejemplo anterior. Es necesario establecer lo siguiente con ayuda de la tabla de ANADEVIA:

- Efecto no significativo de la secuencia
- Efecto no significativo de periodo

Con base en la NOM-177-SSA1-1998, en caso de encontrar un efecto significativo de periodo y si el diseño es balanceado, se pueden considerar los resultados de la estadística equivalente. Si el ANADEVA detecta un efecto significativo de secuencia, el estudio de bioequivalencia puede ser aceptable a condición de que:

- Sea un estudio de dosis única.
- Se incluyan únicamente sujetos sanos normales.
- El fármaco no sea una entidad endógena.
- Se haya efectuado un periodo de lavado apropiado entre los dos periodos de dosificación, y en el segundo periodo las muestras biológicas de la predosis presenten niveles de fármaco no detectables en todos los sujetos.
- El estudio cumpla con todos los criterios científicos y estadísticos.
- El estudio se haya realizado bajo protocolo aprobado.
- El método analítico utilizado para cuantificar sea válido.
- Los datos del estudio sean apropiados.
- Se haya aplicado un análisis estadístico apropiado a los datos.
- Se hayan calculado los intervalos de confianza para los parámetros farmacocinéticos y sean apropiados.

5.6.2.3.3. Transformación de datos

Frecuentemente, los datos de biodisponibilidad, como valores de ABC, son transformados obteniendo sus logaritmos. La razón que se da es la apariencia asimétrica de los datos. Muy rara vez, los juegos de datos de biodisponibilidad son lo suficientemente grandes para poder utilizar pruebas estadísticas que determinen la distribución de los datos. Una buena razón para transformar a logaritmos es que esto permite trabajar con mayor facilidad con razones individuales, debido a que el logaritmo de una razón es la diferencia de los dos logaritmos. Sin embargo, esto no justifica su uso. La justificación se realiza con base en la definición farmacocinética de ABC (ecuación 2.48). Tomando el logaritmo de esta expresión se obtiene un modelo aditivo. Sin embargo, no está definido que exista una relación entre el

para transformar a logaritmos es que esto permite trabajar con mayor facilidad con razones individuales, debido a que el logaritmo de una razón es la diferencia de los dos logaritmos. Sin embargo, esto no justifica su uso. La justificación se realiza con base en la definición farmacocinética de ABC (ecuación 2.48). Tomando el logaritmo de esta expresión se obtiene un modelo aditivo. Sin embargo, no está definido que exista una relación entre el modelo farmacocinético y el modelo estadístico utilizado para evaluar los datos. (Metzler, 1991, p. 65)

En la NOM-177-SSA1-1998 se sugiere que el ANADEVA se lleve a cabo con la transformación logarítmica de las variables farmacocinéticas ABC y C_{pmax} o variables equivalentes, debido a los siguientes fundamentos:

a) Fundamento clínico

La comparación de interés primaria en estudios de bioequivalencia es el cociente, en lugar de la diferencia, entre los parámetros promedio del medicamento de referencia y el medicamento de prueba. Utilizando la transformación logarítmica, el modelo estadístico lineal general, en el análisis de datos de equivalencia, es posible realizar una inferencia entre las diferencias de dos medias en escala logarítmica, la cual, cuando es retransformada, se aplica al cociente de los promedios (media o mediana) de la escala original. La transformación logarítmica permite comparar de manera general el cociente en lugar de las diferencias.

b) Fundamento farmacocinético

Westlake plantea que el modelo multiplicativo postulado para los parámetros farmacocinéticos en estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia, por ejemplo ABC, C_{pmax} (pero no t_{max}), no es el apropiado. Suponiendo que la eliminación del fármaco es de primer orden y que solamente ocurre a partir de un compartimento central, se tiene la ecuación 2.48, después de una ruta de administración extravascular:

$$\frac{FD}{Cl_r} = \frac{\text{Cantidad de fármaco absorbido}}{\text{Depuración renal para un sujeto dado}}$$

El uso de ABC como una medida de la cantidad de fármaco absorbida incluye el término multiplicativo Cl_r , el cual es una característica de cada sujeto. Por esta razón, Westlake establece que el efecto del sujeto es no aditivo si los datos se manejan en la escala aritmética de medición. La transformación logarítmica de los datos de ABC permite que el término Cl_r de la ecuación dé lugar a un efecto aditivo. La siguiente ecuación se aplica a un fármaco que se ajusta a un modelo de un compartimento:

$$\ln ABC_0^\infty = \ln F + \ln D - \ln V_d - \ln K_{el}$$

Ecuación 5.5.

e) Fundamento estadístico

La transformación logarítmica de los datos obtenidos de estudio de bioequivalencia puede utilizarse para evitar el uso de estimadores del promedio del medicamento de referencia, con el fin de calcular el intervalo de confianza para el cociente de los promedios de los medicamentos. Esta es una ventaja para los casos donde los estimadores por mínimos cuadrados para el promedio del medicamento de referencia no están definidos. También los datos biológicos corresponden de una manera más apropiada a la distribución log normal más que a la distribución normal. La distribución de los datos plasmáticos, incluyendo las variables obtenidas (ABC y C_{pmax}), tienden a ser asimétricas y sus variancias tienden a incrementarse con el valor de la media.

La transformación logarítmica permite corregir ambas situaciones y da lugar a que las variancias sean independientes de la media, y que la asimetría desaparezca.

La transformación logarítmica permite corregir ambas situaciones y da lugar a que las variancias sean independientes de la media, y que la asimetría desaparezca.

Con el análisis estadístico de los resultados de un estudio de bioequivalencia farmacocinético se termina la parte I del presente trabajo, la cual comprende los capítulos que conforman el contenido del sistema multimedia BIOEQU. A continuación se presentan los aspectos computacionales (parte II) del sistema BIOEQU. En esta parte se explica el uso de las computadoras y la multimedia en la educación, así como la infraestructura y los recursos humanos necesarios para la elaboración de sistemas multimedia.

PARTE II

ASPECTOS

COMPUTACIONALES

MARCO TEÓRICO COMPUTACIONAL

1. Uso de las computadoras en la educación (Hernández, 2001, pp. 210-220)

En el siglo pasado, el notable desarrollo de las computadoras permitió su incorporación en diversos ámbitos de la sociedad: industria, investigación y educación. A continuación se presenta la incorporación de las computadoras a la educación.

El acercamiento de la computadora a la práctica educativa se ha dado en tres direcciones:

- Como objeto de estudio.
- Como medio didáctico: enseñanza y aprendizaje a través de la computadora.
- Como instrumento: administración escolar y medio de comunicación.

En el año de 1980, Taylor (citado por Hernández p. 211) estableció una de las primeras clasificaciones presentando la computadora como (a) tutora, (b) herramienta y (c) aprendiz.

a) Tutor

En esta categoría la computadora toma el papel temporal de maestro o tutor del usuario. Ejemplos: los tutoriales, la modalidad de ejercitación y práctica, los juegos educativos y las simulaciones.

Un **tutorial** es un material computarizado que pretende enseñar algo nuevo al usuario, intentando simular un diálogo entre un tutor humano y su estudiante mediante la presentación de material educativo a través de uno o varios elementos audiovisuales, seguido de ejercicios y preguntas para verificar lo aprendido por el estudiante. Mientras más interacción exista entre el tutorial y el estudiante, éste último aprenderá y retendrá mejor lo estudiado.

En la modalidad de **Ejercitación y Práctica** los usuarios adquieren una habilidad sobre algo realizando ejercicios únicamente. No se propone una teoría o explicación sobre el

contenido de lo que se está haciendo, bajo el supuesto de que ya se conoce. Esta modalidad permite reforzar lo aprendido, así como adquirir o mejorar una habilidad (por ejemplo en la resolución de ejercicios matemáticos).

Los **juegos educativos**, programas que emplean algún recurso divertido, tienen como finalidad aparente el entretenimiento, desafío o diversión; sin embargo, su finalidad es que el usuario aprenda, practique ó desarrolle alguna habilidad. Para lograr jugar y/o participar en el mismo es necesario conocer, practicar y desarrollar conocimientos, habilidades, etc. Esta modalidad trabaja en dos planos simultáneamente: entretenimiento y aprendizaje.

Las **simulaciones** tratan de reproducir un ambiente real o imaginario en donde el usuario debe tomar continuamente decisiones. Los ejemplos clásicos de este tipo simulan ambientes educativos donde se utilizaría equipo muy costoso o peligroso, como lo es un simulador de vuelo o una simulación sobre reacciones de compuestos químicos.

b) Herramienta

Las computadoras como herramientas son paquetes o aplicaciones pre-programadas, o cualquier recurso de cómputo, que sirve de auxiliar a las tareas educativas o de enseñanza, pero cuya finalidad no es enseñar algo, sino realizar algo. Así, por ejemplo un procesador de textos (*Word*) permite: escribir textos, verificar la ortografía y la gramática del texto e incorporar imágenes.

La enseñanza consiste en aprender lo sofisticado que puede ser una aplicación, el aprender a utilizar el paquete mismo y entender las relaciones en la información propia de la aplicación. Ejemplos: procesadores de texto, hojas de cálculo, manejadores de bases de datos y paquetes gráficos, paquetes estadísticos, programas matemáticos. La programación puede ser considerada también una herramienta.

c) Aprendiziz

Cualquier persona que programe la computadora en el ámbito escolar le da un uso a la computadora como aprendiz. Por parte de los estudiantes, esto sucede cuando toman cursos de programación de computadoras. Por parte de los administradores escolares la computadora es usada como aprendiz cuando éstas se programan para realizar tareas administrativas de toda índole o cuando los profesores crean módulos educativos computarizados. Este modo de utilización requiere el desarrollo de un mayor conocimiento técnico y permite un mayor grado de interacción entre el usuario y la computadora.

Los autores de páginas *web* programan la computadora para facilitar la búsqueda de información a los usuarios. De esta forma, se puede considerar que la actividad de crear páginas educativas *web* es un ejemplo del uso de la computadora como aprendiz, ya que la computadora aprende cómo desplegar la información en una forma amena y cómo enlazarse a otros documentos o datos accesibles a través de la red Internet.

Una clasificación más reciente es la de Jonassen (citado por Hernández, 2001, p.211) que plantea tres modalidades de uso de la computadora en la educación: el aprendizaje sobre, desde y con la computadora. El primero se refiere a una educación sobre las características físicas y funcionales de la computadora, el segundo se refiere al uso de la computadora como instrumento autónomo poseedor y transmisor del contenido y la tercera modalidad confirma el uso de la computadora como un recurso didáctico para el proceso de aprendizaje.

La incorporación de las computadoras al ámbito educativo depende de que:

- Se encuentren accesibles, lo que es difícil debido al costo de los equipos.
- Se puedan adaptar a la enseñanza; esto significa que los profesores y educadores desarrollen material.
- Existan los recursos humanos preparados para utilizarlas y aprovecharlas.

De acuerdo con Angel Manuel de Estrada (citado por Narváez, 2000, p.132) el uso de la computadora como herramienta en la educación permite:

- a) Manejar grandes cantidades de información.
- b) Personalizar el aprendizaje.
- c) El trabajo grupal, así como el intercambio de ideas y experiencias entre pares¹⁰² (siempre que se aplique la enseñanza individualizada combinada con la enseñanza en grupos).
- d) Proponer un trabajo interactivo¹⁰³.
- e) Ahorrar tiempo de trabajo rutinario.

1.1. *Software* educativo

Al utilizar las computadoras en la educación, se empezó a generar el denominado *software* educativo, el cual se puede definir, según Manuel Juárez Pacheco (citado por Narváez, 2000, p. 133), como aquél *software* que tiene como objetivo intervenir en el proceso de enseñanza – aprendizaje. Según Riquelme (citada por Narváez, 2000, p. 133), este tipo de *software* se utiliza como auxiliar para conducir a la adquisición de conocimientos.

Los *softwares* educativos abordan diferentes temas y materias (matemáticas, idiomas, la vida animal, química, medicina), de formas muy diversas: a partir de cuestionarios, facilitando la información, mediante la simulación de fenómenos, pero comparten las siguientes características esenciales:

¹⁰² El término pares se refiere a los compañeros, los iguales, los que están en un mismo nivel académico.

¹⁰³ En el presente contexto se define interactividad como la característica que proporciona al usuario la capacidad de controlar la velocidad y orden de presentación de la información que consulta.

- Son materiales elaborados con una finalidad didáctica.
- Utilizan las computadoras como soporte en el que se realizan las actividades.
- Son interactivos, contestan inmediatamente las acciones y permiten un diálogo y un intercambio de informaciones entre la computadora y los usuarios.
- Individualizan el trabajo de los usuarios, ya que se adaptan al ritmo de trabajo de cada uno y pueden adaptar sus actividades.
- Son fáciles de usar.

Durante los últimos años se ha creado una gran cantidad de *software* educativo en todos los niveles. Dentro de éste se encuentra la denominada multimedia interactiva, cuyo uso se ha extendido a partir de la década de los ochenta.

1.2.1. Sistemas multimedia

Los beneficios de los sistemas multimedia para la formación tanto universitaria como industrial son considerables. Hasta hace poco, los usuarios se limitaban a comunicarse con las computadoras a través de una simple interface basada en texto y gráficos estáticos. Los sistemas multimedia han introducido una amplia gama de maneras de intercambiar información entre el hombre y la computadora, incluyendo sonido de alta fidelidad, gráficos de calidad, animación y vídeo.

1.2.1.1. Multimedia y sus elementos

El hipertexto, la hipermedia y la multimedia son tres herramientas actuales de la informática¹⁰⁴, las cuales se pueden utilizar en la elaboración de sistemas informáticos computacionales. En el presente trabajo se considera al hipertexto y a la hipermedia como parte intrínseca de un sistema multimedia.

¹⁰⁴ La informática es la disciplina que se encarga del estudio y tratamiento de información en cualquier área del conocimiento (Galindo, citado por Narváz A.M., (2000), p. 127).

Hipertexto

Desde el campo de la informática, el hipertexto se reconoce como un dispositivo tecnológico (*software*) que permite la interacción entre nodos de información de diversa índole: textuales, gráficos, videos, sonidos. (Rueda, 1999, pp. 3-4).

De acuerdo con Rueda algunas propiedades del hipertexto son:

- a) Permite la creación de múltiples vías para que los lectores con diferentes intereses puedan decidir su propia secuencia de presentación, basada en sus estilos preferidos de lectura y los requerimientos particulares de información.
- b) Los lectores no están restringidos a seguir la estructura de la materia en cuestión ó la lógica de la secuencia con que el autor concibió el tema. Permite hacer más personal y significativa la lectura al individualizar los procesos de adquisición de conocimiento, como algo idiosincrásico, en el que el aprendiz debe tener el control tanto en los contenidos como en los procesos.
- c) Como estructura de lectura no – lineal que presenta la posibilidad de varios caminos alternativos en la apropiación del conocimiento, se convierte en una estructura de "metaprendizaje" en tanto que permite estudiar los caminos que utiliza cada sujeto en su propio aprendizaje.
- d) Se sustenta en los estudios contemporáneos realizados desde la psicología cognitiva y desde la teoría del procesamiento de la información en la que se plantea que los seres humanos piensan por asociación de imágenes e ideas, estilo que difiere mucho de la forma de organización y ordenación de las bases de datos tradicionales. Específicamente los estudios sobre organización semántica de la memoria pueden ser considerados hoy como un marco conceptual que pueda orientar el proceso de diseño de sistemas de hipertexto orientados al aprendizaje.

Hipermedia

La hipermedia es la vinculación de palabras a imágenes, secuencias de vídeo, sonidos y otras ilustraciones, a través de las cuales se puede navegar de manera no lineal. Asimismo,

la manera más sencilla de navegar a través de estructuras de hipertexto es con botones que permiten acceder a dicha información vinculada (texto, gráficos, sonido). Es posible afirmar que la hipertexto no es más que hipertexto con capacidad gráfica y fotográfica integradas (Grice, R., Ridway L., citados por Narvaéz, 2000, p. 136).

Multimedia (Narvaéz, 2000, p.136)

Desde el punto de vista lingüístico, la palabra multimedia se puede analizar como sigue:

- Multi se refiere a muchos (mínimo dos).
- Medio se puede referir a almacenamiento, transmisión, comunicación, representación, presentación, introducción, interactivo y percepción, lo cual significa, según Lars Kjell Dahl, que medio se puede referir a niveles diferentes de abstracción.
- Media es la forma plural de medio en inglés.

Así, multimedia se puede traducir al español como multimedios. Sin embargo, en el presente trabajo se utilizará el término multimedia.

El término multimedia se ha definido de diferentes maneras. La mayoría de los autores coincide en que es una combinación de texto, arte gráfico (fotografías, gráficos, dibujos), sonido, animación y vídeo, todo integrado por una computadora.

La definición de la Asociación Mexicana de Multimedios y Nuevas Tecnologías es la siguiente:

“Se entiende por multimedios las aplicaciones de computadora para usuario final que integren tres o más de los siguientes cinco tipos de datos: audio, imagen fija, imagen en movimiento (vídeo o animaciones), texto y gráficas.”

Wolf (citado por Bahena, 1999, p. 52) define multimedia como la acción de transferir información entre la computadora o red y el ser humano a través de voz, datos y vídeo.

PCMANIA (citada por Hernández, 2001, p.217) define el término multimedia como la capacidad de manipular el texto, fotografías, animación, sonido y hasta vídeo en un ambiente interactivo que se pueda utilizar para enseñar, persuadir y promover.

Heidi W. (citada por Hernández, 2001, p. 217) define a multimedia como la acción de transferir información entre la computadora o red y el ser humano a través de voz, datos o vídeo.

Con base en lo anterior, en el presente trabajo se define al término multimedia como la integración de información contenida en diferentes medios (texto, fotografías y dibujos, gráficos y esquemas, animación, vídeo y sonido) mediante una computadora, para posteriormente permitir al usuario interactuar con estos medios también a través de la computadora.

1.2.1.2. Multimedia en la educación

La capacidad de los sistemas multimedia y el aumento de recursos y materiales, permite que se puedan explorar nuevas estrategias de enseñanza. La incorporación de vídeo, gráficos, texto, sonido y animación en un sistema ofrece a los usuarios más opciones para su formación, ya que le permite recibir y procesar la gran cantidad de información presentada.

Además, son hechos conocidos para varios autores¹⁰⁵ (Bork 1986, Bender 1989, Yong 1989, Steinberg 1991, Marton 1996) el que:

- Este tipo de sistemas atraiga la atención y motive a los estudiantes.
- Los tiempos de aprendizaje del contenido de los materiales que se estudian disminuyan significativamente desde un 30% hasta un 50-60%.

¹⁰⁵ Citados por Rafael M.M., (1997), p. 58-59.

- La computadora permita una atención individualizada del usuario lo que le permite estudiar a su propio ritmo de trabajo y revisar repetidamente el material hasta haberlo comprendido en su mayor parte.

Otra ventaja que se debe mencionar es que en la actualidad el desarrollo de este tipo de sistemas ha dejado de ser complicado, la integración de medios de transmisión de información (que es el concepto multimedia) se puede lograr con unas cuantas herramientas de *software* (incluso con una sola) de muy fácil uso, de tal manera que una sola persona sea capaz de lograr tal integración (Rivera, citada por Rafael, 1997, p. 59).

Diversos autores consideran a la multimedia como una herramienta importante para la educación. Godina (citado por Narváez, 2000, p.137) menciona que Macromedia publicó en octubre de 1992 un análisis sobre multimedia interactiva para educación y comunicación, señalando los mayores beneficios proporcionados por multimedia, algunos de los cuales son:

- a) Ambiente sin riesgos (simuladores).
- b) Mayor grado de experiencia en la materia a revisar (incrementan la adquisición de conocimientos).
- c) Disponibilidad de la información en el momento necesario.
- d) Presentación consistente de la información, ya que todos los usuarios obtienen la misma información y están expuestos a ambientes de aprendizaje idénticos.
- e) Reducción del tiempo de aprendizaje.
- f) Acceso individualizado, ya que permite a los usuarios ver las lecciones que necesitan las veces que les sea conveniente, con lo cual puede tener el control, tanto de su tiempo, como de su proceso de aprendizaje.
- g) Reforzamiento visual, auditivo e interactivo.
- h) Mayor motivación.

Marton (citado por Narváez, 2000, p. 138) señala que con los sistemas multimedia interactivos, el estudiante es capaz de controlar los diversos mensajes audio-escritos-

visuales (los cuales enriquecen el aprendizaje), ofreciendo así una posibilidad de interacción más flexible y dinámica entre el sistema y el estudiante.

Es muy importante resaltar el concepto de interactividad, el cual se refiere a que el usuario tiene la posibilidad de navegar por el sistema en el orden y al ritmo que él mismo decida. La interactividad se establece entre el usuario y el sistema multimedia.

Factores pedagógicos de los sistemas multimedia (Rafael, 1997, pp. 56-57)

Puesto que los sistemas basados en Multimedia tienen como propósito "promover el aprendizaje", es necesario que cuenten con ciertos factores pedagógicos que la investigación en el aprendizaje ha resaltado desde hace tiempo por su papel en este proceso. Tales factores son los que se enumeran a continuación:

- **Motivación:** De acuerdo con la investigación, para lograr la motivación en una persona, y que se alimente, refuerce y estimule, es menester informar y explicar la situación que habrá de vivirse, ubicándola y relacionándola con la experiencias del estudiante. Se requiere crear una expectativa y procurar implicar desde el comienzo a la persona que aprende.
- **Ritmo individual de quien aprende:** El ser humano presenta diferencias individuales que normalmente deben tomarse en cuenta en pedagogía. La investigación ha comprobado que el aprendizaje mejora cuando la enseñanza se adapta a estas diferencias individuales de los estudiantes, respetando ante todo su ritmo individual de percepción, comprensión y asimilación.
- **Participación de quien aprende:** Según Crahay y Lafontaine se debe favorecer una participación activa, dinámica, mental y física de quién aprende. Esto se logra haciendo que intervengan todos los sentidos posibles para provocar reacciones, preguntas, propuestas, análisis, síntesis, señalizaciones, observaciones. Es decir, propiciar una participación activa mediante actividades variadas y bien seleccionadas.
- **Interacción con quien aprende:** Es importante la interacción del sistema con el que aprende, fundamentándolo en el diálogo, el intercambio que es posible establecer entre

él y los otros, según el grado de control del sistema a disposición del estudiante, así como de la posibilidad de iniciativas compartidas entre ambos para reorientar la interacción. Este factor es muy importante, cuyas raíces se encuentran en las leyes y principios mismos de la comunicación y de la pedagogía.

- **Percepción:** No puede haber aprendizaje sin percepción de las significaciones que emiten los signos que componen los mensajes. La percepción es un acto inteligente que se produce a partir de receptores, es decir, a través de los sentidos, por lo que se debe buscar y solicitar una buena percepción visual.
- **Construcción de mensajes:** Consiste en ordenar todos los problemas de manera metódica y sistémica, según algunas etapas y operaciones precisas, a fin de obtener una forma interesante y eficaz. La organización de mensajes centra también el problema en la correcta selección de signos y estímulos pertinentes, para que su combinación conforme un lenguaje que genere la significación que se espere sea recibida.
- **Estructuración del contenido:** Esta estructuración debe hacer surgir los vínculos lógicos, relaciones importantes entre los elementos y las articulaciones entre las partes del contenido. Se enfatiza la esquematización como una de las formas de la representación de un contenido complejo y abstracto. El esquema facilita la percepción, el aprendizaje, la comprensión y la memorización.
- **Selección de los métodos pedagógicos:** El método precisa, fija el modo de intervención (manera de abordar, presentar la información), la fórmula pedagógica (la manera concreta de hacer la aplicación de reglas y procedimientos definidos en algunas actividades), que responde a algunos enfoques o corrientes del aprendizaje existente.
- **Estrategia de organización de recursos:** Los recursos son el conjunto de elementos que se dispone el estudiante o usuario en situación de aprendizaje.
- **Conducción de quien aprende:** Abarca todo lo que permite determinar los caminos que seguirá el estudiante en el aprendizaje. Consiste en orientar, señalar, ubicar y delimitar los trayectos durante la vida del estudiante.
- **Repetición de actividades y experiencias:** La repetición de actividades pedagógicas variadas, basadas en la experiencia, supone la manipulación, simulación y cuestionamiento, lo que favorece el aprendizaje.

- **Retroalimentación:** Esta permite a la persona que aprende: verificar, controlar y medir las respuestas y sus resultados.
- **Aplicación de los conocimientos adquiridos:** Concieme a la actividad para ubicar al estudiante en cuanto a su rendimiento.
- **Contactos humanos estimulantes:** Con los sistemas multimedia, el ser humano no desaparece, ya que son herramientas y medios que fueron concebidos, realizados y organizados por los humanos y vienen a completar la acción del profesor, liberándolo de tareas repetitivas y arduas.

1.21.3. Características deseables de un sistema multimedia (Narvaéz, 2000, pp. 9, 138-140)

Características de la información

La información escrita presentada en un diseño multimedia necesita ser:

- a) **Exacta.** El término se refiere a que la información contenida debe estar fundamentada y de acuerdo con los autores consultados durante la investigación bibliográfica del tema a desarrollar. Esto con el fin de que no se hagan interpretaciones erróneas de la información.
- b) **Completa.** El término se refiere a que la información debe incluir tanto los conocimientos básicos como los conocimientos de punta.
- c) **Pertinente.** Este punto se refiere a que se debe procurar no colocar información no significativa e innecesaria, de acuerdo a la opinión de los expertos consultados en el tema.
- d) **De apariencia confortable.** Se refiere a la necesidad de la estandarización de las pantallas del sistema multimedia en cuanto a apariencia (colores, tipo de letra, ubicación de títulos y botones de navegación), creando un fondo consistente, con el fin de crear un modelo mental que haga sentir cómodo al usuario.
- e) **Legible.** Las letras de los textos deben poder verse y reconocerse fácilmente, haciendo la información visible al lector.

- f) Comprensible. La información debe ser comprensible; la sintaxis y la redacción no deben dificultar la comprensión de los textos.

Características del diseño

Un diseño multimedia debe ser:

- a) Simple en el diseño de sus elementos. Para lograr la simplicidad es necesario minimizar el desorden, haciendo que el sistema multimedia parezca, se sienta y sea de uso sencillo. Debe tener un fondo consistente, que permita colocar la atención del usuario en puntos específicos sin tener que aprender a cada momento como interactuar con cada pantalla. Es necesario evitar pantallas desagradables llenas de múltiples tipos de letra, objetos innecesarios e insignificantes, ruidos irrelevantes y redes confusas de posible interactividad.
- b) Acorde a la imagen de la organización responsable del desarrollo del sistema multimedia de que se trate.
- c) Funcional en el acceso de información. Un buen diseño ayuda al usuario a comprender cómo interactuar con el sistema y le permite controlar dicha interacción para tener acceso a la información almacenada.
- d) Económico tomando en cuenta limitaciones tecnológicas y recursos financieros necesarios para el desarrollo del mismo.

1.2.2. Aplicaciones en México

1.2.2.1. Aplicación del *software* educativo en la educación en general

Panorama general

En la educación se requiere aplicar adecuadamente la tecnología computacional, lo que conlleva a contar con material adecuado, *software* y actividades especiales, que solucionen la problemática concreta que se presenta en un determinado entorno. Los países con economías dependientes (lo que conlleva a ser dependientes también de tecnologías extranjeras), tienden a adoptar las nuevas tecnologías sin considerar con suficiente detenimiento que éstas se originaron y desarrollaron respondiendo a necesidades que frecuentemente no tienen nada que ver con los problemas que estos países enfrentan, fungiendo como consumidores de productos terminados (información procesada vía bancos de datos, libros y programas de estudio) y compradores de equipo, insumos y servicios para sistemas de computación. Asumir la tecnología tal y como viene, y buscar posteriormente su aplicación para la solución de los problemas de estos países lleva a ineficiencias y al incremento de la dependencia que reproducen los patrones de subordinación a los intereses de las corporaciones multinacionales de los países industrializados. No se debe aceptar acríticamente esta tecnología ni caer en la lógica mercantil, que responde más a los intereses de las empresas productoras y distribuidoras de equipo y soportes que a las necesidades de desarrollo. El reto fundamental está en apropiarse de estas tecnologías rechazando las posiciones adaptativas.

Según Casares (1987), la computación se vincula a la educación por una necesidad económica (de las empresas por ampliar sus mercados) y no por una necesidad educativa. El mismo autor establece que si la aplicación de las nuevas tecnologías en la educación no se realiza mediante un proceso de apropiación puede tener consecuencias graves en la socialización de los educandos y en la identidad y cultura nacionales. El sometimiento a la técnica, la respuesta mecánica a los programas establecidos, la ignorancia de los problemas concretos debido a que el equipo conmutador resuelve los problemas con sólo apretar una

tecla, son elementos que fomentan la pasividad, la sumisión y la falta de participación de los individuos en la solución de los problemas colectivos. Los procesos de control, fragmentación, descalificación y enajenación del proceso de trabajo se acentúan con el uso acrítico de las nuevas tecnologías. De aquí que su incorporación en los procesos educativos deba ser el resultado de una evaluación muy detenida. Por esto, es necesario tomar como punto de partida las necesidades económicas, políticas y culturales, las de desarrollo en general, y las necesidades educativas en particular, para definir la manera de apropiación de las nuevas tecnologías. Esto implica enfocar a la tecnología desde el punto de vista de las necesidades y no viceversa. Supone indagar cómo puede ayudar la computación a resolver, mediante sus recursos, problemas específicos; o bien, qué se puede realizar con la computadora mejor que sin ella y qué tan importante es hacerlo; o cómo se puede adaptar la tecnología a las necesidades de la sociedad.

Las consecuencias de la introducción de las tecnologías en la escuela deben ser claramente consideradas para fijar criterios y tomar decisiones sobre qué tanto, cómo y para qué se introducen. Asimismo, las decisiones en torno a la utilización que se haga de las nuevas tecnologías en el sector educativo, se deben enmarcar dentro del contexto de su introducción y usos a nivel nacional e internacional, bajo el interés primordial de dar respuesta a las necesidades sociales de la población.

Antecedentes (Gómez, 1986, pp. 187-203)

En el terreno del *software* existe una gran penetración transnacional. Al mismo tiempo, es la rama de la informática en la que México presente un mayor desarrollo. Las materias que más se han explotado son: matemáticas, física, química y gramática española.

Los primeros experimentos en materia de computación surgieron en los años 80's en México. La UNAM y la Academia de la Investigación Científica (AIC) convocaron a un Primer Simposio Internacional sobre Computación y Educación Infantil en 1984. En 1985, la AIC, la SEP y el CONACyT convocaron al Segundo Simposio Internacional sobre Computación y Educación Infantil. En ese simposio se agruparon los trabajos más

sobresalientes de investigación en computación infantil, los cuales se describen brevemente a continuación:

a) Proyecto: Cómputo infantil

Este proyecto fue realizado por la Dirección General de Cómputo Académico de la UNAM dirigido a niños y niños hipoacústicos, cuyo objetivo era que los niños aprendieran secuencias lógicas y fueran capaces de programar en el sistema *Logo* y *Basic*.

b) Proyecto: Centros Galileo

Este proyecto fue realizado por la Fundación Arturo Rosenblueth dirigido a niños, adolescentes y profesores, cuyo objetivo era despertar en niños y adolescentes el interés por las ciencias, ejercitar su capacidad de inferencia, deducción y desarrollo; y que los profesores se volvieran agentes multiplicadores y fueran capaces de desarrollar software. En este proyecto se desarrollaron 10 programas educativos de cómputo.

c) Proyecto: Microsep

Este proyecto fue promovido por la Secretaría de Educación Pública, dirigido a escuelas secundarias públicas, cuyos objetivos eran: que las escuelas públicas contarán con *hardware* y *software* nacionales, contar con una microcomputadora diseñada y fabricada por mexicanos que llevara el sello Microsep y desarrollar *software* mexicano.

1.2.2.2. Aplicación del *software* educativo en el área químico – biológicas

En la actualidad se está desarrollando material didáctico del tipo *software* educativo en esta área. A continuación se describen brevemente los proyectos realizados.

Alimentos

En la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán se desarrolló el proyecto *Desarrollo y Adaptación de Programas de Cómputo para Fenómenos de Transporte en Ingeniería en Alimentos*, cuyos objetivos fueron los siguientes:

- (1) Elaborar y recopilar programas de cómputo para la solución de problemas de transporte de momentun energía.
- (2) Seleccionar y clasificar ejemplos para ser usados en clase por el profesor o en forma tutorial por los estudiantes, con el apoyo del material de cómputo (*software*) incluido en el trabajo de tesis.
- (3) Redactar textos explicativos de la teoría para apoyar el uso del material de cómputo.

También en la F.E.S. Cuautitlán se desarrolló el proyecto *Elaboración de un programa de computación para el análisis de perfiles de temperatura, velocidad de aire y humedad relativa en sistemas de almacenamiento en frío*. Floustl, nombre del programa, desarrollado en lenguaje C (Turbo C versión 2.0) permite a través de una serie de datos obtenidos del monitoreo de temperatura, humedad relativa y velocidad de aire a en un almacén frigorífico (que se introducen manualmente) obtener los gráficos y tablas que muestran el estado de las condiciones mencionadas.

Medicina (<http://www.ucol.mx/ceupramed/>)

La Universidad de Colima cuenta con el Centro Universitario de Producción de Medios Didácticos. Con integración de especialistas de diferentes áreas y las herramientas tecnológicas adecuadas fue posible empezar su producción, la cual cuenta con los siguientes títulos multimedia:

- (1) Embriología Humana 1
- (2) Embriología Humana 2
- (3) México Patrimonio Cultural y Natural de la Humanidad
- (4) Serie de discos interactivos basados en los libros de Texto Gratuitos de Educación Primaria: Matemáticas Segundo Grado, Geografía cuarto Grado, Español quinto Grado, Historia cuarto Grado.
- (5) Atlas de Genética

El propósito de los discos sobre Embriología es que el usuario final (alumnos y profesores de nivel licenciatura y posgrado de áreas médico – biológicas, así como personas interesadas en el tema) se formen una concepto dinámico y claro de los procesos que se llevan a cabo en la embriogénesis. Sus características principales son:

- 30 minutos de animaciones de figuras en 2 dimensiones en formato vídeo continuo.
- Fotografías en color tomadas de microscopio electrónico.
- Extenso glosario general e integrado al hipertexto.
- Esquemas de navegación de subtemas.

Farmacia Hospitalaria

En la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán se desarrolló el proyecto *Desarrollo de una Aplicación para Windows que permita la gestión de la información farmacológica contenida en una base de datos*. La aplicación es una herramienta que puede apoyar al Q.F.B. ya que le permite obtener información para la prescripción, dispensación y adquisición de medicamentos: uso terapéutico, dosis terapéutica, presentación, mecanismo de acción, farmacocinética, reacciones adversas, consideraciones especiales e interacciones farmacológicas.

Farmacia Industrial

Conjuntamente en la F.E.S. Cuautitlán y la F.E.S. Zaragoza se planteó desarrollar una serie de sistemas multimedia que apoyaran el proceso de enseñanza - aprendizaje en la carrera de Q.F.B. en el área de Farmacia Industrial, que permitieran integrar la extensa cantidad de información de un tema específico, generalmente dispersa en diferentes fuentes de información. Los sistemas multimedia desarrollados hasta el momento son:

Proyecto mezclado (Rafael, 1997)

La información contenida en el sistema informático computacional en ambiente multimedia llamado Proyecto Mezclado se encuentra dividida en cinco capítulos principales:

- (1) Introducción: Sección que hace una presentación del tema del Mezclado de Polvos Farmacéuticos.
- (2) Mecanismos: Esta sección se ocupa de explicar cómo ocurre el mezclado y la segregación, así como las causas y los mecanismos de ambos procesos.
- (3) Equipos: Se muestran los equipos más representativos para esta operación unitaria, una clasificación de éstos y algunos criterios empleados para su selección.
- (4) Factores Farmacéuticos: Sección que explica los factores que influyen sobre la operación unitaria y el modo en que lo hacen.
- (5) Validación: Se define a la validación y explica cómo realizarla en la operación del mezclado de polvos farmacéuticos.

El sistema, con un tamaño de 25.1 megabytes, está constituido por 98 pantallas, 13 palabras de referencias, 66 imágenes fijas, 3 animaciones en tercera dimensión, 7 archivos de sonido.

Buprama (Jiménez, 1998)

El sistema multimedia denominado BUPRAMA, Buenas Prácticas de Manufactura, está constituido por 200 pantallas, 143 imágenes, 60 palabras clave, 14 objetos gráficos y 5 animaciones con sus correspondientes archivos de sonido. El sistema se divide en cinco capítulos:

- (1) **Introducción:** Aquí se incluyen qué son, qué función tienen, la importancia y la relación de las Buenas Prácticas de Manufactura, el Control de Calidad y el Aseguramiento de Calidad. Contiene una breve historia de cómo surgieron las BPM's y se mencionan de forma general las características de la FDA, las Normas ISO 9000 y las Normas Oficiales Mexicanas.
- (2) **Documentación Técnica:** Se describen los documentos técnicos utilizados dentro de la industria farmacéutica, como son: Procedimientos Estándar de Operación y Procedimientos de Fabricación, entre otros, y se indica la importancia de contar con un sistema de documentación aprobado.
- (3) **Instalaciones:** Se describen las características generales e individuales de las diferentes áreas que conforman un establecimiento farmacéutico como son: almacenes, producción, control de calidad y auxiliares.
- (4) **Personal:** Se mencionan los diferentes tipos y características del personal dentro de la industria farmacéutica, se describen los diferentes tipos de indumentaria y accesorios utilizados entre otros.
- (5) **Equipos:** Se abordan los aspectos de construcción, diseño, limpieza, mantenimiento operación del equipo y se mencionan de manera general las características del equipo utilizado en la producción de sólidos.

Fluidiza (Bahena, 1999)

Fluidiza es un sistema informático computacional en ambiente multimedia que explica la operación unitaria de fluidización. Tiene un tamaño aproximado de 14 megabytes y está

constituido por 177 pantallas, 137 imágenes y 47 palabras clave, que se agrupan en los siguientes capítulos:

- (1) Introducción
- (2) Fundamentos: Abarca qué es la fluidización, como ocurre el proceso y la descripción de los regímenes de fluidización.
- (3) Equipos: Se dan las descripciones y especificaciones de secadores, secadores/granuladores convencionales, recubridores convencionales con inyección superior, recubridores de rotor en la base, recubridores tipo Wuster con inyección tangencial.
- (4) Procesos: Explica el mezclado de polvos, secado de polvos, granulaciones y recubrimiento de película para formas farmacéuticas de liberación controlada.
- (5) Escalamiento: Explica cómo escalar los parámetros del proceso. Contiene ejemplos aplicativos.
- (6) Ayuda

Dispoltab (Narvaéz, 2000)

Dispoltab es un sistema informático computacional en ambiente multimedia para explicar la disolución de polvos y tabletas. Está conformado por 140 pantallas, donde se integran texto, gráficos, imágenes digitalizadas, esquemas, animaciones y sonido con un tamaño aproximado de 66 MB. Los capítulos que lo constituyen son los siguientes;

- (1) Generalidades: Contiene un panorama general de la disolución, definiciones importantes y la finalidad de realizar una prueba de disolución in vitro.
- (2) Reseña Histórica: A través de una visión retrospectiva de la disolución permite entender como ha ido evolucionando hasta nuestros días las pruebas de disolución y como han cobrado cada vez más importancia.
- (3) Disolución de formas farmacéuticas sólidas: Describe cómo se lleva a cabo el proceso de disolución de polvos y tabletas en términos reales, no sólo desde el punto de vista teórico y modelístico.

- (4) Cinética de Disolución: Se dan los criterios generales para determinar el tipo de cinética que sigue la disolución de un fármaco, así como el tratamiento e interpretación de los datos durante el estudio de perfiles de disolución.
- (5) Metodología de Estudios de Disolución: Se aborda la metodología general a seguir durante un estudio de disolución in vitro, ya sea como control de calidad o con otro fin. Se describen los aparatos oficiales que se usan para hacer pruebas de disolución de polvos y tabletas, explicando también el procedimiento que debe seguirse.

Macali (Ferrer, 2000)

El sistema Macali es un modelo con los criterios generales de elaboración de un Manual de Calidad para la Industria Farmacéutica. Consta de 16 temas cuya selección se realizó basándose en los requisitos planteados en las normas ISO 9000 y en las Buenas Prácticas. Tiene un total de 120 pantallas con un tamaño de 14 megabytes.

Macromil (Hernández, 2001)

Macromil es un manual de operación para el manejo del cromatógrafo *CLAR Waters* y del *software Millennium 2001* en ambiente multimedia. Está conformado por 9 libros con un total de 507 pantallas con un tamaño aproximado de 120 megabytes, los cuales están conformados de la siguiente forma:

- (1) Bienvenida, con acceso al menú principal.
- (2) Introducción a la Cromatografía Líquida de Alta Resolución: Este libro aborda los temas relacionados con las bases cromatográficas, un poco de historia, términos, definiciones, parámetros cromatográficos y la clasificación de la cromatografía líquida.
- (3) Características del Instrumental *CLAR Waters*: El libro describe las características y especificaciones del equipo cromatográfico *Waters*, el cual consta de un sistema conformado por un Controlador 600S, Bomba 616, Detector de Arreglo de Fotodiodos (PDA) 996 y un Automuestreador 717 Plus.

- (4) Procedimientos para el Manejo del Instrumental CLAR. *Waters*: Se describe desde cómo encender y apagar el sistema cromatográfico hasta como programas ciertas funciones. Este libro presenta vídeos de cómo se maneja el Controlador, la Bomba, el Detector y el Automuestreador. Uno de los puntos importantes es la aplicación de simulaciones con las cuales el usuario podrá practicar el manejo del equipo sin necesidad de estar frente a él.
- (5) Manejos del *Software Millenium*: Se describen las características generales del *Software*, se presentan los diferentes iconos, ventanas de acceso y el manejo en general, desde como crear una carpeta de proyecto hasta la creación de todo un conjunto de métodos.
- (6) Columnas y solventes: Se mencionan las diferentes columnas y solventes que pueden ser empleados en CLAE. Las características que presentan, la selección de la columna, preparación de la fase móvil, entre otras.
- (7) Preparación de muestras: Se abordan los métodos de separación, el tratamiento previo que se le da a las muestras, la derivatización y el análisis cuantitativo.
- (8) Problemas más comunes encontrados en CLAE: Este libro abarca los problemas instrumentales y cromatográficos que se presentan con mayor frecuencia en la Cromatografía Líquida de Alta Resolución, con las posibles soluciones y las fuentes que los causan.
- (9) Glosario de terminología: Aquí solo se hace referencia a las palabras poco comunes y a las de mayor interés en la cromatografía.

Además, se encuentran en la fase terminal de desarrollo los sistemas multimedia:

- Compresión, referente a la operación unitaria de compresión de polvos.
- Farnedest, referente a la estabilidad de fármacos y medicamentos.
- Electroforesis.

2. Infraestructura necesaria para el desarrollo de sistemas multimedia

2.1 *Hardware*

De acuerdo con Rivera (citada por Narvaéz, 2000, pp. 145), para el desarrollo de sistemas multimedia se requiere una computadora con:

- a) Procesador 486 ó pentium con velocidad mínima de 33 MegaHertz.
- b) Memoria RAM mínima de 8 MB
- c) Almacenamiento en disco duro mínimo de 1 GB.
- d) CD-ROM u otro dispositivo de almacenamiento óptico.
- e) Tarjeta de sonido.
- f) Tarjeta aceleradora de gráficos.
- g) Tarjeta de vídeo.
- h) Tarjeta digitalizadora de imágenes (para conexión con el escáner).

2.2 *Software*

Según Rivera (citada por Narvaez, 2000, p. 145), el *software* que facilita la integración de tareas para creadores y desarrolladores de sistemas multimedia incluye:

- a) Técnicas de compresión
- b) Lenguajes y ambientes de programación orientada a objetos.
- c) Bases de datos orientadas a objetos.
- d) Sistemas integradores de medios (*authoring*).

2.2.1. Sistemas integradores de medios

Los sistemas integradores de medios (*authorings*) sirven como herramientas para crear sistemas multimedia sin utilizar necesariamente la programación convencional. Así, las

personas con pocos conocimientos de programación pueden desarrollar un sistema multimedia de manera sencilla.

Son sistemas de desarrollo orientado a objetos que con frecuencia hacen uso de una interface gráfica de usuario (iconos, menús, cajas de diálogo), lo cual facilita el desarrollo de un sistema multimedia. Manejan pantallas individuales o cuadros, que pueden contener texto, gráficos, figuras, animación, audio y secuencias de vídeo.

Un solo sistema integrador de medios combina todas las funciones e interfaces requeridas para unir varios medios de fuentes diferentes, lo cual permite al creador centrarse principalmente en el diseño del contenido del sistema, sin tener que preocuparse por la programación, aumentándose la productividad.

Estos sistemas de autoraje se pueden dividir, con base en un tipo de presentación, en:

- a) Basados en páginas o tarjetas (*Hypercard, Supercard, Asymetrix ToolBook y Visual Basic*). En los sistemas de este tipo, los elementos se organizan como las páginas de un libro o una pila de tarjetas. Dichas páginas o tarjetas están ligadas en secuencias organizadas haciendo posible ir a cualquier página que se desee dentro de un patrón organizado y estructurado. Estos permiten reproducir elementos de sonido, ejecutar animaciones y reproducir vídeo digital.
- b) Basados en iconos controlados por eventos (*Autoware Profesional, Icon Author, HCS Interactive*). En estos sistemas los elementos de multimedia y las señales de interacción o eventos se organizan como objetos de un marco estructural o proceso.
- c) Basados en tiempos de presentación (*Action y Animations Works Interactive*). En este tipo, los elementos y eventos se organizan a lo largo de una línea de tiempo con resoluciones tan altas como un treintavo de segundo.

A continuación se describe el sistema integrador de medios utilizado para el desarrollo de BIOEQU.

2.2.1.1. Sistema de integración de medios *Asymetrix ToolBook*

Asymetrix Multimedia ToolBook, de uso muy sencillo, maneja una interface gráfica *Windows* y un ambiente de programación orientada a objetos. Por medio de este sistema es posible presentar la información que se desca como dibujos, imágenes, texto, sonidos, video y animaciones.

Asimismo, *ToolBook* maneja la metáfora computarizada de un libro como la base del desarrollo del sistema. Un sistema elaborado con *ToolBook* puede constar de uno o más archivos o libros, que son fácilmente enlazados entre sí.

Un libro esta dividido en páginas, las cuales están representadas por cada una de las pantallas que lo conforman. Las páginas son los primeros objetos con los que se crea el sistema; sobre las páginas se adicionan los objetos requeridos, construyéndose así poco a poco el sistema. Una página o pantalla está constituida por dos capas:

- a) El *foreground* corresponde a la última capa delantera de la pantalla que puede contener gráficos, campos de texto¹⁰⁶, botones¹⁰⁷, imágenes y palabras clave¹⁰⁸.
- b) El *background* corresponde al fondo de la pantalla y puede ser compartido por más de una página. Contiene los objetos del *foreground* y los campos de registro¹⁰⁹.

¹⁰⁶ Un campo de texto es un objeto que contiene texto.

¹⁰⁷ Los botones son objetos que provocan la ejecución de una acción cuando se presiona sobre ellos a través del mouse y permiten la interactividad del sistema.

¹⁰⁸ Son palabras que brindan la característica de hipertexto en *ToolBook*; por medio de ellas es posible, únicamente con dar un clic sobre ellas, tener acceso a más información relacionada con dicha palabra.

¹⁰⁹ Los campos de registro son campos que almacenan texto que puede ser ordenado en una base de datos.

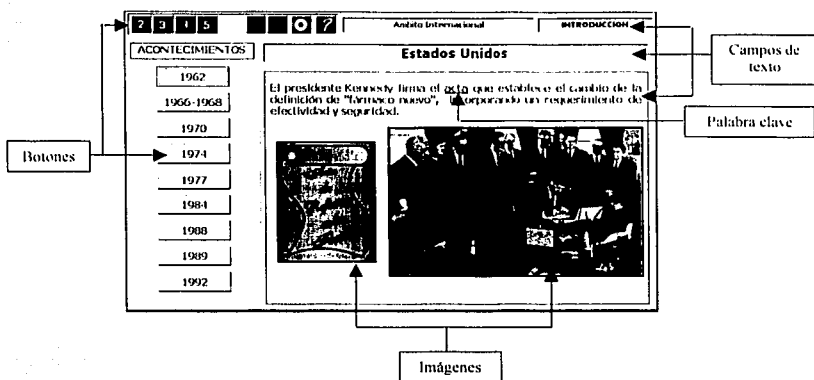


Fig 1. Objetos contenidos en una pantalla en *ToolBook* (vista final de la pantalla).

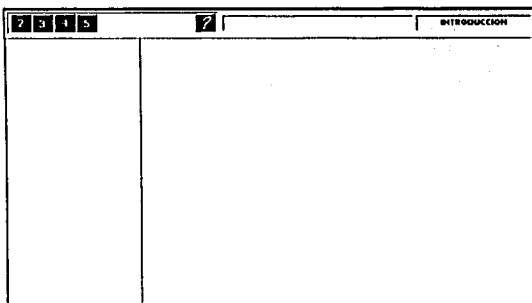


Fig 2. Objetos que contiene el fondo o *background* de la pantalla de la figura anterior.



Fig 3. Objetos que contiene el *Foreground* de la pantalla de la fig. 1.

Lenguaje de programación

A fin de definir el comportamiento de los objetos (campos de texto, dibujos, gráficos, imágenes, botones, etc.), *ToolBook* utiliza un lenguaje de programación denominado *Open Script*, el cual es un lenguaje poderoso fácil de usar. La sintaxis de este lenguaje es muy parecida al idioma inglés; además, tiene una amplia gama de comandos y una naturaleza orientada a objetos. Los *scripts* son pequeños programas que definen el papel que cada objeto presenta en el sistema.

Con la programación *Open Script* es posible:

- a) Definir la apariencia de los objetos.
- b) Definir el comportamiento¹¹⁰ de los objetos.
- c) Ejecutar las tareas interactivas y de programación.
- d) Tener enlaces de tipo dinámico (DDLs)¹¹¹.

¹¹⁰ Este término se refiere a la manera en que se comporta cada uno de los objetos, es decir, a las órdenes que ejecutan de acuerdo a la programación que se les confiere.

¹¹¹ Los DDLs, por sus siglas en inglés *Dinamic Link Library* (Bibliotecas de Enlace Dinámico) son códigos de la programación que se cargan y descargan de la memoria RAM de acuerdo a la aplicación que se está utilizando.

- c) Tener acceso desde dentro de *Open Script* al MCI¹¹² de *Windows* para controlar dispositivos externos como CD-ROM (tanto para datos digitales como para audio), reproductores de discos láser, programas de animación, tarjetas de audio de forma onda, tarjetas de vídeo superpuesto y secuenciadores MIDI¹¹³.
- f) Utilizar el teclado, *mouse* o pantallas de contacto para interactuar con los diferentes medios y controlar el aspecto y secuencia del sistema.

Tipo de navegación

Esta herramienta permite desarrollar sistemas interactivos y pasivos de acuerdo al tipo de navegación que se le confiera:

a) Sistemas pasivos

Se caracterizan por un tipo de navegación lineal, en donde el usuario navega secuencialmente de un fragmento de información a otro. En este sistema, el usuario no tiene control sobre la secuencia de la presentación, por lo que puede compararse con una videograbación o un documental televisivo.

b) Sistemas interactivos

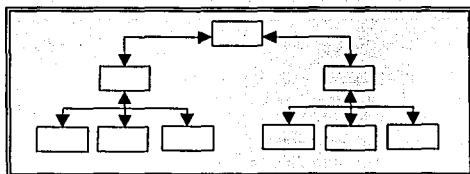
En este tipo de sistemas el usuario puede elegir la secuencia en la que consulta la información dentro de un marco estructurado predefinido, el cual puede basarse en tres tipos de navegación: jerárquica, no lineal y compuesta.

Navegación jerárquica

Navegación a través de las ramas de una estructura de árbol, la cual se forma de acuerdo a la lógica natural del contenido.

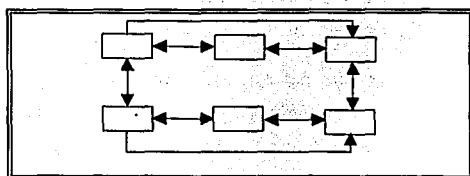
¹¹² Media Control Interface.

¹¹³ Musical Instrument Digital Interface.



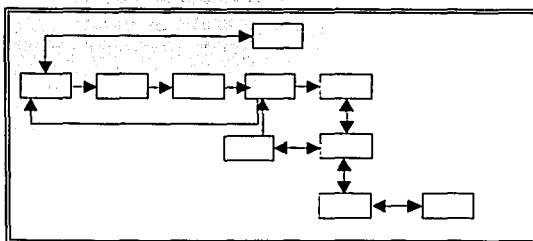
Navegación no lineal

Navegación a través del contenido sin restringirse a vías determinadas.



Navegación compuesta

Navegación en forma libre y en algunos casos limitada por una organización con más lógica.



Niveles de trabajo

Es importante señalar que *ToolBook* cuenta con dos niveles de trabajo:

- a) Nivel de usuario o *reader*, en donde se ejecuta el sistema desarrollado.
- b) Nivel de autor o *author*, con el cual es posible desarrollar los sistemas multimedia, así como generar cambios y modificaciones en dichos sistemas, tales como generar nuevos libros, crear y modificar objetos en las páginas y escribir guiones.

2.2.2. Ambiente *Windows 3.1* o superior (Rafael, 1997, p. 63)

Microsoft Windows es un ambiente gráfico de trabajo frecuentemente utilizado en las computadoras personales de la actualidad, con la finalidad principal de facilitar el uso de la computadora. Su uso se ha difundido ampliamente porque permite manejar con mayor facilidad el *software* actual para las computadoras personales, los cuales, a la par que se desarrollan y crecen en sus capacidades se vuelven más complejos y difíciles de manejar.

Windows pretende simular el manejo de documentos o papeles reales, de ahí que la principal área de trabajo en *Windows* sea denominada escritorio, y que, al igual que como sucede con papeles y documentos en un escritorio real, sobre él puedan moverse, agregarse o eliminarse elementos. Las aplicaciones que se ejecutan en ambiente *Windows* tienen la ventaja de que se pueden ejecutar simultáneamente (cada una de ellas en una ventana propia) y que, además, es posible cortar o copiar información de una aplicación para llevarla a otra, enlazando las aplicaciones para que los datos se actualicen automáticamente y de manera simultánea.

2.3. Requerimientos humanos

Para poder realizar un sistema multimedia es necesario contar no solo con las herramientas de hardware y software convenientes, sino, además se requiere de la participación de

profesionistas que puedan aportar el conocimiento que poscan en diferentes áreas: cómputo, metodología, docencia y pedagogía, disciplina del tema a desarrollar.

La necesidad de contar con profesionistas de diferentes disciplinas que participen tanto en la elaboración como en la evaluación del producto informático final ha sido reconocida por varios autores. Ana María Bañuelos (citada por Rafael, 1997, p. 65), por ejemplo, hace especial énfasis sobre la evaluación del producto final y menciona que dicha evaluación, realizada por los especialistas que de manera multidisciplinaria colaboraron en el desarrollo, es la parte esencial de cualquier programa educativo por computadora. Teh (1989) sostiene que puede obtenerse un producto más efectivo si un equipo multidisciplinario de especialistas interactúa a lo largo del diseño y desarrollo del sistema.

En el desarrollo del sistema BIOEQU participaron profesionistas en las áreas de cómputo, metodología, biofarmacia, tecnología farmacéutica y de legislación farmacéutica.

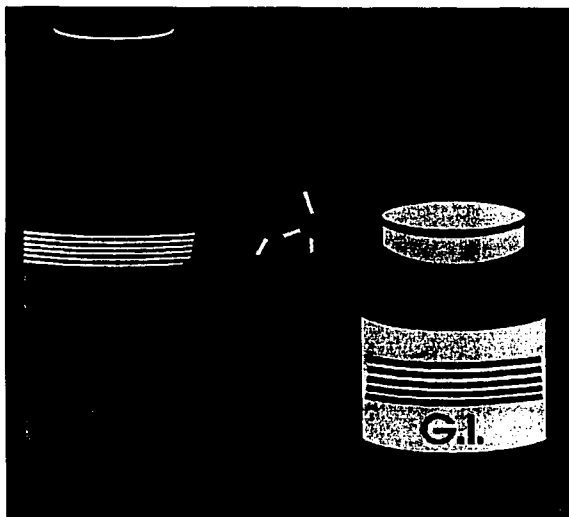
3. Infraestructura necesaria para ejecutar sistemas multimedia

Los sistemas informáticos computacionales en ambiente multimedia desarrollados con *ToolBook* requieren que la computadora en la que se ejecuten cuente con: ambiente *Windows*, capacidad en memoria RAM mínima de 32 MB, espacio en disco duro, el cual depende del tamaño en MB del sistema multimedia.

4. Diagrama de flujo de datos

En los sistemas multimedia se manejan grandes cantidades de información por lo cual es necesario valerse para su diseño y desarrollo de alguna herramienta para su tratamiento. Para el desarrollo del sistema informático computacional BIOEQU se eligió el diagrama de flujo de datos como herramienta lógica para el tratamiento de la información. Este diagrama permite realizar una estructuración adecuada del flujo de información, lo cual facilita el desarrollo de la interfase de usuario.

RESULTADOS



RESULTADOS

Método empleado para desarrollar el sistema informático computacional BIOEQU

Para la elaboración del sistema multimedia se tomaron en cuenta dos puntos muy importantes: (1) la experiencia adquirida por el equipo multidisciplinario en el desarrollo de sistemas anteriores, así como (2) una extensa bibliografía referente al tema de intercambiabilidad de medicamentos.

Así fue posible establecer las siguientes etapas particulares:

Etapas I: PLANEACION

Esta etapa consistió en las siguientes actividades:

- 1) **Identificación de la necesidad de desarrollar material educativo como apoyo didáctico para explicar, en este caso, los Estudios de Bioequivalencia Farmacocinéticos.**

En esta etapa se analizó la importancia que tenía el desarrollar un sistema multimedia sobre Bioequivalencia de Medicamentos debido a que con la reforma a la Ley General de Salud, el 7 de mayo de 1997, surgió la necesidad de garantizar la calidad farmacéutica y terapéutica de los medicamentos genéricos por medio de Estudios de Bioequivalencia. Se encontró que para que los estudiantes tuvieran la información referente al tema disponible en el momento que lo requirieran, era necesario conjuntar la legislación correspondiente con los fundamentos biofarmacéuticos de los estudios. Además, debido a que la información referente al tema se encuentra en gran cantidad era necesario organizarla, depurarla y sistematizarla, para posteriormente transmitirla de forma amena y atractiva. El *authoring Toolbook* permitió integrar la información y crear el sistema multimedia con tales características.

2) Definir a quien iba a ir dirigido el sistema BIOEQU.

Se decidió que el sistema multimedia BIOEQU estaría dirigido a estudiantes de la carrera de Q.F.B. y afines, así como a profesionistas del área de la salud involucrados en el registro, producción, control de calidad, distribución, comercialización, prescripción y dispensación de medicamentos genéricos intercambiables.

3) Considerar los recursos humanos y físicos para el desarrollo del sistema en ambiente multimedia BIOEQU.

Para el desarrollo de este sistema, se contó con la asesoría de profesionistas en las siguientes disciplinas: Biofarmacia, Tecnología Farmacéutica, Legislación Farmacéutica, Estadística, Metodología y Cómputo. Los profesionistas en Biofarmacia, Tecnología Farmacéutica, Legislación Farmacéutica y Estadística respaldaron la información que contiene el sistema multimedia. El experto en Metodología asesoró cómo tratar la información que se iba recopilando de las fuentes bibliográficas a través del diagrama de flujo de datos, el cual permitió construir la interface de usuario. Los profesionistas en Cómputo asesoraron en el manejo de los programas utilizados para el desarrollo de BIOEQU, tales como *ToolBook* y *CorelDraw*.

También se consideró la infraestructura para el desarrollo del sistema multimedia, el cual tiene las siguientes características:

- Computadora personal con procesador Pentium III con velocidad de 500 MH, 192 MB de memoria RAM, unidad de disco duro con capacidad superior a 1 G, unidad lectora y grabable de CD-ROM, tarjeta de sonido, tarjeta aceleradora de gráficos, tarjeta digitalizadora de imágenes para conexión con el escáner.
- Escáner

4) Definir el objetivo del sistema multimedia

Etapa II: DESARROLLO DEL SISTEMA EN AMBIENTE MULTIMEDIA BIOEQU

En esta etapa se realizaron las siguientes actividades:

1) Revisión bibliográfica

Esta actividad consistió en la:

1.1) Investigación y recopilación bibliográfica

Se identificó y localizó las fuentes de información referentes al tema de Bioequivalencia de Medicamentos: libros, artículos (revistas científicas), proveedores, agencias regulatorias y asociaciones profesionales.

1.2) Organización de la bibliografía

Se clasificaron las fuentes de información recopiladas en temas generales: Legislación referente a la intercambiabilidad de medicamentos; Biodisponibilidad; Disolución *In Vitro*; Correlación *In Vitro / In Vivo* y Bioequivalencia. Estos temas, posteriormente conformarían los cinco capítulos principales del sistema multimedia BIOEQU.

Paralelamente a esta actividad, se identificó y registró la fuente bibliográfica completa donde se encontraban los temas anteriores.

2) Sistematización de la información

La información recopilada de las fuentes anteriores se estudió con el fin de conceptualizar adecuadamente la misma. Y así, posteriormente, fue posible seleccionar los conceptos e ideas más importantes.

2.1) Elaboración de fichas de trabajo

Se realizó una tabla de contenido estableciendo los temas y subtemas que constituirían a cada capítulo del sistema multimedia. Se registró la información seleccionada de las fuentes de información en fichas de trabajo. Cada tema incluido en la tabla de contenido del sistema multimedia fue registrado en una ficha de trabajo, ya sea como resumen de la información encontrada o como interpretación propia del tema

2.2) Diagrama de flujo de datos

Se realizó el diagrama de flujo de datos estableciendo las conexiones entre temas y subtemas, lo cual permitiría la estructuración de la interface de usuario del sistema multimedia.

3) Diseño del sistema en ambiente multimedia BIOEQU

3.1) Decidir el formato de las pantallas del sistema BIOEQU

Se consideraron los siguientes puntos para darle formato a BIOEQU:

- a) Número de "libros" (archivos) que constituirían el sistema multimedia. BIOEQU está constituido por 4 libros.
- b) Los colores que tendrían los fondos de las pantallas de cada capítulo, eligiéndose un color diferente para cada capítulo.
- c) Ubicación de los botones de navegación, títulos y subtítulos, de tal forma que fuera consistente en todo el sistema multimedia.
- d) Tipo y tamaño de la letra de tal forma que fuera legible y consistente en todo el sistema multimedia.
- e) Formato para presentar palabras clave, con base en lo que presenten: texto ó imagen.

3.2) Establecer el tipo de navegación con base en el diagrama de flujo de datos.

Se estableció una navegación de tipo compuesta para dar un orden lógico a la información y lograr la interactividad.

4) Elaboración del sistema en ambiente multimedia

Esta actividad se dividió en los siguientes pasos:

4.1) Captura de la información escrita de cada capítulo en la computadora, creando las pantallas necesarias.

4.2) Elaboración de las palabras clave, las cuales requerían de un texto (definición ó más información del tema) ó una imagen.

4.3) Selección del material de apoyo a la información escrita, para su posterior inclusión en el sistema: búsqueda de imágenes, diagramas, esquemas, dibujos y tablas que apoyaran el contenido de los textos; elaboración de dibujos y animaciones; grabación y edición de sonido, también con el fin de apoyar la información escrita; digitalización y edición de las imágenes.

4.4) Creación de los enlaces entre pantallas. Esto se realizó con base en el tipo de navegación establecida y el diagrama de flujo de datos.

4.5) Elaboración del manual de usuario y la guía de instalación del sistema multimedia.

Etapa III: DEPURACION Y CORRECCION DEL SISTEMA MULTIMEDIA BIOEQU

1) Depuración farmacéutica

En esta etapa se revisa la información escrita con el fin de confirmar que cumpla con las características de ser exacta, completa y pertinente. También se detecta la ausencia de imágenes que apoyarán la información escrita, así como la falta de palabras clave.

2) Depuración computacional

Se verifican los enlaces entre pantallas, entre libros y objetos. El objetivo es comprobar que los botones de navegación funcionaran de manera eficiente, de acuerdo con el diagrama de flujo de datos, y que cada uno de los objetos, botones y palabras clave realizaran las acciones previstas.

3) Corrección

Paralelamente a los dos puntos anteriores, es necesario realizar las correcciones necesarias en cuanto a la información farmacéutica, palabras clave e imágenes. Después de revisar los enlaces y comportamiento de los objetos, también es necesario realizar las correcciones pertinentes para el correcto funcionamiento y ejecución de BIOEQU.

Etapa IV: EMPAQUETAMIENTO

Es necesario dar un formato al sistema con el que se pueda ejecutar en varias computadoras sin que éstas tengan que contar con el *software* empleado para desarrollarlo.

La versión 5.01 de *ToolBook*, con la que se elaboró el sistema, permite que las aplicaciones realizadas puedan ser guardadas como archivos ejecutables (.EXE). Sin embargo, para que la aplicación se pueda ejecutar adecuadamente, requiere de archivos que la soporten, lo que se conoce como *Archivos de Runtime*. Estos archivos, que ocupan 1.6 megabytes aproximadamente, se instalan en el mismo directorio en que se instale la aplicación elaborada y permiten que ésta se ejecute sin la necesidad de contar con todo el *authoring* empleado.

Así, los archivos de *ToolBook* del sistema BIOEQU serán guardados como archivos ejecutables. Una ventaja adicional para los usuarios con conocimientos de cómputo, es que, por ser un archivo ejecutable, se le puede asignar al sistema BIOEQU un icono en el Administrador de Programas de *Windows*.

Contenido de BIOEQU

El sistema multimedia está constituido por los siguientes capítulos:

1) Introducción

La información que contiene este capítulo es de carácter histórico y legislativo, con el fin de mostrar un panorama general de la situación de la intercambiabilidad de medicamentos en México y otros países.

2) Biodisponibilidad

En este capítulo se abordan los aspectos relacionados con la puesta a disposición de los fármacos a partir de los medicamentos administrados por vía oral, así como los métodos para cuantificar la biodisponibilidad de un fármaco por medio de parámetros farmacocinéticos.

3) Disolución *In Vitro*

El capítulo describe el proceso de disolución *in vitro*, las pruebas y estudios de disolución, así como la comparación de los perfiles de disolución por el factor de similitud.

4) Correlación *In Vitro / In Vivo*

En el capítulo se explica cómo desarrollar una correlación IV/IV, indicando cuales son los parámetros más factibles de correlacionar, los niveles y las técnicas de correlación. También se explica la evaluación de las mismas indicando los métodos más adecuados.

5) Bioequivalencia

En este capítulo se explica cómo llevar a cabo un estudio de bioequivalencia farmacocinético para formas farmacéuticas administradas por vía oral, con el fin de demostrar la intercambiabilidad de medicamentos.

Descripción del sistema informático computacional BIOEQU en ambiente multimedia

BIOEQU, con un tamaño de 300 MB, está formado por 6 libros con un total de 234 pantallas, distribuidas de la siguiente manera:

Libro	Capítulo	Número de pantallas
1	Presentación	1
1	Bienvenida al sistema multimedia y menú principal	1
1	Introducción	21
2	Biodisponibilidad	64
3	Disolución in vitro	40
4	Correlación in vitro / in vivo	35
5	Bioequivalencia	72
1	Ayuda	1

Las pantallas pueden contener uno o más de los siguientes objetos:

a) Campos de texto.

Estos contienen la información escrita en forma condensada referente al tema en cuestión.

b) Imágenes.

El sistema contiene un total de 177 imágenes, las cuales apoyan a la información escrita. Estas son fotografías o dibujos. Al pasar el puntero del *mouse* sobre la imagen aparece un

campo de texto donde se especifica la fuente bibliográfica de donde fue tomada y/o modificada. Si al pasar el puntero del *mouse* sobre la imagen, éste cambia de flecha a una *manita*, esto significa que al hacer un "clic" sobre la imagen aparecerá más información escrita.

c) Palabras clave.

El sistema contiene un total de 113 palabras clave, que pueden ser de 3 diferentes tipos con el fin de que el usuario sea capaz de diferenciar la acción que realiza cada una:

- Subrayadas ó en forma de preguntas: permiten obtener más información del tema en cuestión.
- Palabras de color amarillo: Definen un término. Para el caso especial de fórmulas, cada término de la fórmula es una palabra clave que lo define, sin importar el color.
- Palabras de color verde: Muestran una imagen.

Las palabras clave funcionan al hacer un "Clic" sobre ellas, con el puntero del *mouse* en forma de *manita*.

d) Objetos gráficos.

El sistema contiene un total de 29 objetos gráficos, en los que se incluyen diagramas de flujo y tablas.

e) Botones.

Los tipos de botones con los que cuenta BIOEQU tienen diferentes funciones:

- Viajar a través de las pantallas del sistema. Estos son botones con diferentes iconos:

- (1) Permite retroceder a la página anterior.
- (2) Permite avanzar a la página siguiente.
- (3) Permite regresar a la página del tema principal de la cual se partió para ingresar a un subtema específico.
- (4) Permite regresar a la página de bienvenida, donde se encuentra el menú principal. Este botón sólo lo poseen las pantallas principales de cada capítulo.
- (5) Permiten ingresar a la página principal del capítulo correspondiente. Estos botones poseen un número que indica el capítulo al cual permite el acceso: 1 Introducción, 2 Biodisponibilidad, 3 Disolución in vitro, 4 Correlación in vitro/in vivo y 5 Bioequivalencia.



1 2 3

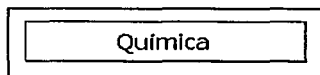


4

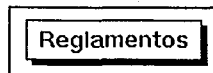


5

- Obtener más información escrita del tema o subtema que se esté revisando. Estos pueden ser del tipo: "sombreado" ó "*pushbutton*". Es importante señalar que la forma del botón no está relacionado con su función. Estos botones indican la información que mostrarán por medio de palabras, no poseen un gráfico que indique su función. Algunos botones de este tipo también permiten navegar entre pantallas.



Pushbutton



Sombreado

- **Mostrar una imagen.** Estos botones poseen un gráfico asociado, una cámara fotográfica, que indica que al hacer un “clic” sobre ellos aparecerá una imagen.



- **Ejecutar un archivo de sonido.** Estos botones poseen un gráfico asociado, un altavoz, que indica que al hacer un “clic” sobre ellos se ejecutará un archivo de voz que reproducirá la información escrita asociada con el botón.



- **Mostrar los botones de control para ejecutar una animación.** Estos botones poseen un gráfico asociado, una cámara de vídeo, que indica que al hacer un “clic” sobre ellos aparecerán los botones de control para ejecutar la animación.



- **Obtener ayuda sobre cómo utilizar el sistema multimedia.**



Los botones funcionan al hacer un “click” sobre ellos.

- f) Animaciones. El sistema contiene un total de 20 de animaciones , las cuales apoyan a la información escrita.

- g) Archivos de sonido. El sistema cuenta con 13 archivos de sonido con extensión .wav: 1 de música, el cual se ejecuta en la bienvenida al sistema; 4 para dar sonido a los botones, y 8 son archivos de voz que apoyan la información escrita.

Guía de instalación

Para instalar el sistema informático computacional en ambiente multimedia BIOEQU se requiere:

- Ambiente *Windows* 95 o superior
- Espacio disponible en disco duro mínimo de 300 Megabytes
- Memoria RAM mínima de 32 Megabytes

Para ejecutar la instalación desde Windows:

1. Insertar el CD-ROM en la unidad lectora.
2. Abrir la carpeta Mi PC y seleccionar la unidad lectora de CD-ROM.
3. Dar un clic en el icono de *Setup.exe*. En este momento se despliega el siguiente mensaje, indicando el inicio de la instalación:

Please wait.

Copying files temporary directory.

Aparece la pantalla de instalación que muestra al usuario el nombre del programa y la forma en que se desea instalar.

4. Presionar el botón de *Full-Install all files* (instalación completa). Esta opción copia en el subdirectorio C: BIOEQU todos los archivos del sistema e inmediatamente se inicia la instalación.

Se muestra una caja de información donde se indica el archivo que se está instalando y su porcentaje copiado, así como el porcentaje total de la instalación. Una vez terminada la instalación se despliega un mensaje que indica el final de la instalación y un mensaje de bienvenida. Automáticamente se crea la carpeta BIOEQU, para después ejecutar el programa.

5. Abrir la carpeta BIOEQU, seleccionar el icono BIOEQU y se desplegará la primer pantalla del sistema. Por medio de ésta se podrá tener acceso a todos los libros que constituyen el sistema multimedia.

Manual de usuario

Al entrar al sistema multimedia BIOEQU se tiene una pantalla de presentación, en la cual se muestra el escudo y nombre de la UNAM y el nombre de la institución en donde fue desarrollado (F.E.S. Cuautitlán). Al hacer un "clic" sobre el botón que se encuentra en la parte superior derecha se tendrá acceso al Menú Principal.

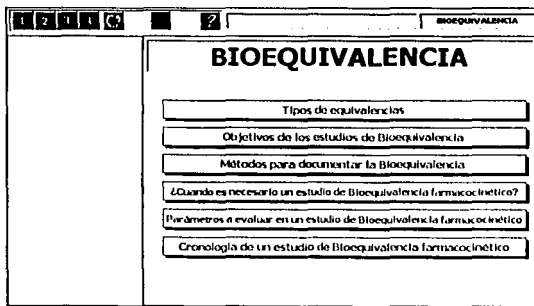


En la siguiente pantalla se da la bienvenida al sistema y se presenta el Menú Principal, el cual presenta los cinco capítulos generales de BIOEQU: Introducción, Biodisponibilidad, Disolución in vitro, Correlación in vitro / in vivo, Bioequivalencia. A partir de este

momento, el usuario puede navegar a través del sistema por medio de los botones de navegación.

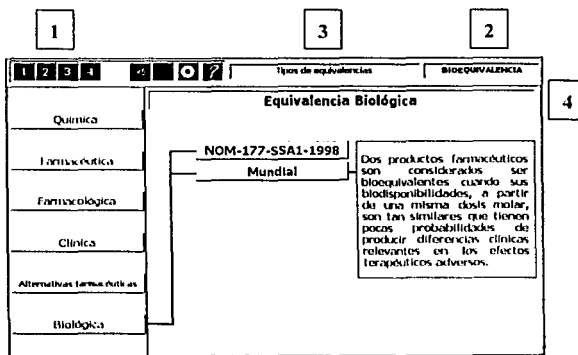


Una vez que se ha elegido el capítulo que se va a consultar, haciendo un clic sobre el botón correspondiente, se ingresa a una pantalla de presentación del capítulo (página principal del capítulo) con el nombre de éste y un menú de los temas que contiene.



Los objetos fijos en las pantallas son los botones de navegación y los títulos. Estos objetos siempre se encontrarán en las siguientes posiciones:

- En la parte superior izquierda se encuentran los botones de navegación y el botón de ayuda [1]. Todas las pantallas poseen el botón de ayuda y los botones que permiten ingresar a la página principal de cada capítulo, por lo que desde cualquier página del sistema es posible ingresar a cualquier capítulo, sin necesidad de regresar a la pantalla de Bienvenida.
- En la parte superior derecha se encuentra el nombre del capítulo al cual corresponde la pantalla [2].
- En la parte superior central se encuentran el nombre del tema principal al cual pertenece el subtema que se esté consultando [3].
- En la parte superior central, por debajo del nombre del tema principal, se encuentra el nombre del subtema que se esté consultando [4].

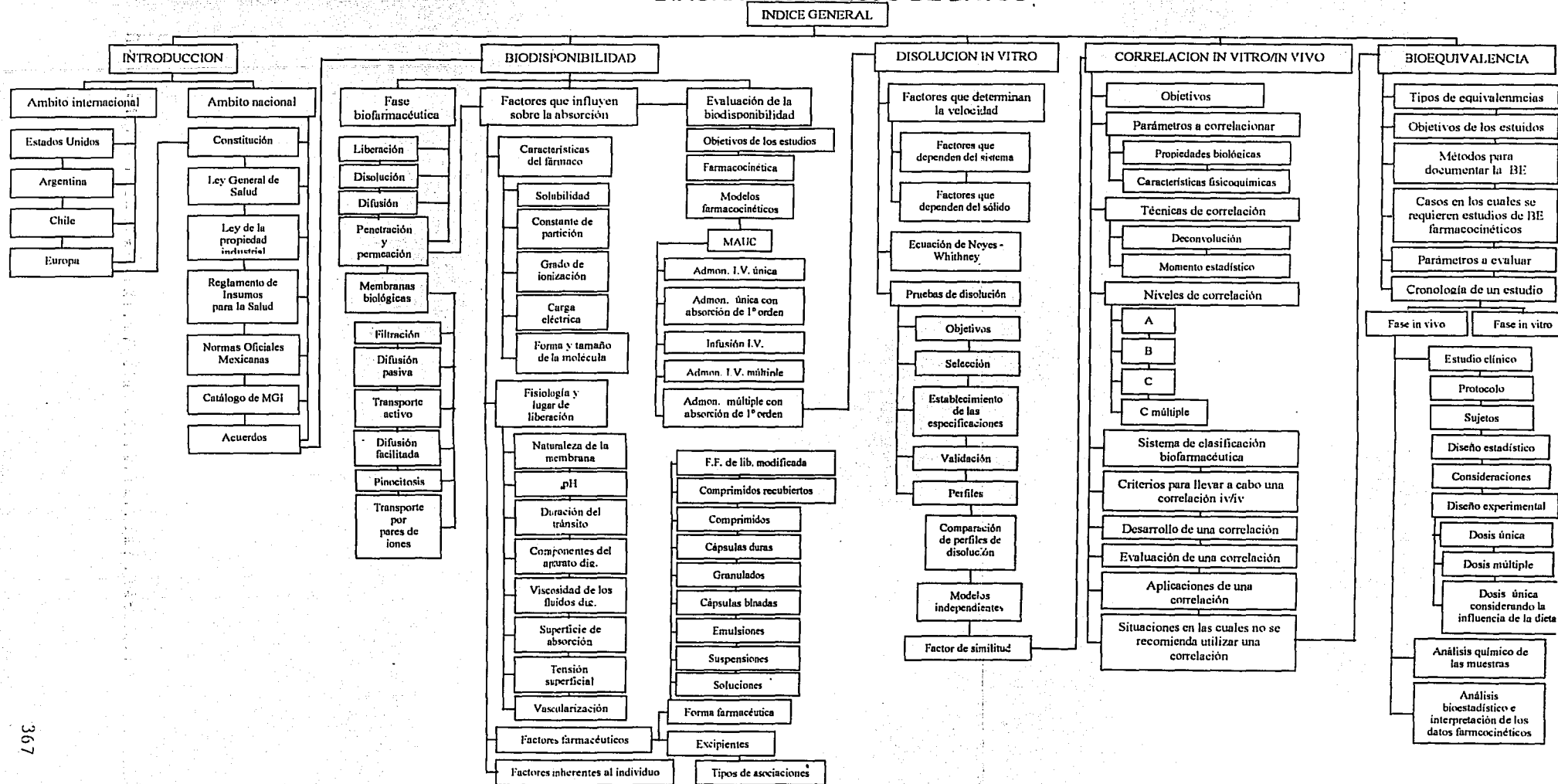


Documento escrito en papel

Es importante señalar que se cuenta con un documento escrito en papel, el cual abarca los mismos temas del sistema (parte I del presente trabajo). Este documento escrito no contiene todas las imágenes incluidas en el sistema multimedia.

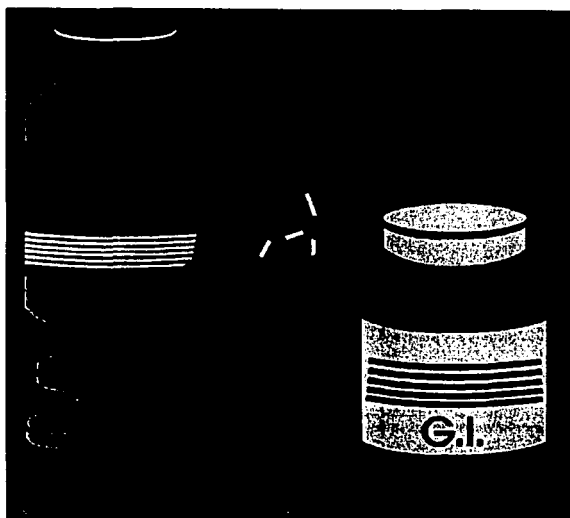
A continuación se presenta el diagrama de flujo de datos, indicándose la relación entre capítulos temas y subtemas, así como las pantallas que constituyen a BIOEQU.

DIAGRAMA DE FLUJO DE DATOS



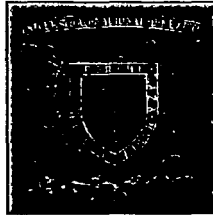
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

PANTALLAS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

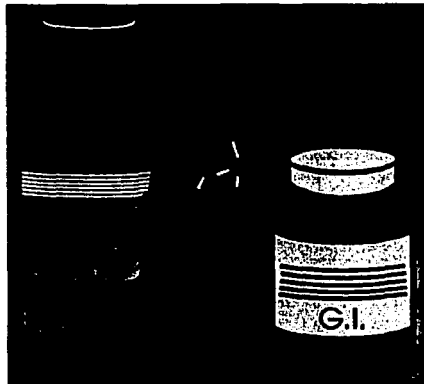


FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

BIENVENIDO a B

**MENU
PRINCIPAL**

- 1) Introducción
- 2) Biodisponibilidad
- 3) Disolución IV
- 4) Correlación IV/IV
- 5) Bioequivalencia



**I
O
E
Q
U**


2 3 4 5

INTRODUCCION

Ámbito

- R. U. A.
- Argentina
- Chile
- Europa

México



2 3 4 5



Ámbito Internacional

Estados Unidos

ACONTECIMIENTOS

- 1962
- 1964-1968
- 1970
- 1974
- 1977
- 1984
- 1986
- 1988
- 1992

El presidente Kennedy firmó el primer convenio de cambio de la definición de "farmaco nuevo", incorporando un requerimiento de efectividad y seguridad.


2 3 4 5

Estados Unidos

Estudios In Vivo

Los estudios in vivo establecieron los criterios:

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5



2 3 4 5

Estados Unidos

Omisión de Estudios In Vivo

El principio activo en la misma forma farmacéutica, pero en diferentes concentraciones. Además de fabricarse por el mismo fabricante, la independencia del medicamento de referencia en su formulación, ambos medicamentos cumplen con los requisitos in vitro requeridos por la FDA y el medicamento presentado cumple con los requisitos de bioequivalencia que determinan su aprobación. Los medicamentos son farmacológicamente equivalentes al principio activo y sus derivados.

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

2 3 4 5

Ámbito Internacional

Argentina

ACONTECIMIENTOS

- 1991
- 1992
- 1993



2 3 4 5

Ámbito Internacional

Chile

ACONTECIMIENTOS

- 1972
- 1973
- 1974
- 1975
- 1976
- 1977
- 1978
- 1979
- 1980
- 1981
- 1982
- 1983
- 1984
- 1985
- 1986
- 1987
- 1988
- 1989
- 1990
- 1991
- 1992
- 1993
- 1994
- 1995
- 1996
- 1997
- 1998
- 1999
- 2000
- 2001
- 2002
- 2003
- 2004
- 2005
- 2006
- 2007
- 2008
- 2009
- 2010
- 2011
- 2012
- 2013
- 2014
- 2015
- 2016
- 2017
- 2018
- 2019
- 2020
- 2021
- 2022
- 2023
- 2024



2 3 4 5

Ámbito Internacional

Europa

El Comité Farmacéutico, perteneciente a la Comisión Europea, está constituido por funcionarios autorizados por la Comisión Europea y por los ministros de salud de los países miembros.


La primera versión de la Comunidad Europea sobre bioequivalencia se realizó en la década de los 80's por medio del... En este documento, que adquirió carácter oficial en marzo de 1987, distingue entre Aplicaciones con Documentación Clínica Completa (principios activos nuevos) y Aplicaciones con Documentación Clínica Parcial (productos genéricos). En él se enumeraban las situaciones en las que se requerirían estudios de bioequivalencia y aquellas casos en las que podían ser omitidos.

2 3 4 5

México

Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos

Artículo...
 Sección...
 Fracción...



3 3 4 5 México

Ley de la Propiedad Industrial

Artículos relacionados con la Ley de la Propiedad Industrial:

9°
10°
15°
16°
23°
25°

El elevado costo de las investigaciones que realiza la industria farmacéutica muestra que se recupera la inversión. Esta ley, publicada el 2 de agosto de 1995, hace referencia a lo anterior en los siguientes artículos:

2 3 4 5 México

Ley de la Propiedad Industrial

Transformaciones y de sus patentes

1
II
III

Matrices primas

Extracción, identificación y purificación del principio activo

Aplicación de la tecnología farmacéutica para producir nuevos fármacos


3 3 4 5 México

Ley General de Salud

Artículos relacionados con la Ley General de Salud:

203°
212°
225°
276°
276° bis
291° bis

La Ley, a partir de la reforma del 2 de mayo de 1997, hace alusión a los medicamentos genéricos.



2 3 4 5 México


Reglamento de Insumos para la Salud

Artículos relacionados con la Ley:

103°
24°
25°
31°
32°

El reglamento es fundamento en la Ley General de Salud y en la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal.

Contiene disposiciones para registrar y prescribir medicamentos genéricos intercambiables (MGI), así como para los Fármacos Autorizados.



3 3 4 5 México


Reglamento de Insumos para la Salud

Artículo 31°

"El emisor de la receta prescribirá los medicamentos de conformidad con lo siguiente:

I.

II.




2 3 4 5 México

Reglamento de Insumos para la Salud

Artículos relacionados con la Ley:

226°
227°
268°
275°
284°
277°
28°

"Cuando el emisor de la receta prescriba un medicamento con un principio activo genérico, deberá indicar de manera expresa en el Código de Medicamentos Genéricos Intercambiables, Las formas, dosis y posología de dicho genérico y utilizar la notación siguiente del código:"




3 3 4 5 México

Reglamento de Insumos para la Salud

Artículos relacionados con la Ley:

79°
80°
147°
168°
210°
211°
213°

"El Consejo de Salubridad General instará a los fabricantes de especialidades farmacéuticas a producir Medicamentos Genéricos Intercambiables."



3 3 4 5 México

Normas Oficiales Mexicanas

NOM-003-SSA1-1998
NOM-177-SSA1-1998
NOM-072-SSA1-1993

A la par con el surgimiento de los medicamentos genéricos en el mercado privado se destaca la necesidad de garantizar calidad de estos medicamentos, asegurando su eficacia, seguridad, bioidentidad, de tal forma que los medicamentos genéricos que sean iguales en dosis, forma farmacéutica y principio activo al innovador, también presenten acciones terapéuticas semejantes. A este respecto, la SS ha emitido las normas que se encuentran en la parte izquierda de esta pantalla.

2 3 4 5 Norma Oficial Mexicana

NOM-EM-003-SSA1-1998

La Secretaría de Salud emitió el 25 de marzo de 1998, en el Diario Oficial de la Federación, la Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-003-SSA1-1998, modificando las condiciones intercambiables, Ofertos y requisitos de los probios por demostrar la intercambiabilidad y requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados.

2 3 4 5 Norma Oficial Mexicana

NOM-177-SSA1-1998

El 7 de mayo de 1999 se publicó la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, que establece los probios y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen los probios.

2 3 4 5 Norma Oficial Mexicana

NOM-072-SSA1-1993

Esta norma tiene por objeto establecer los requisitos que deben cumplirse al momento de los muestreos de origen nacional y extranjero que se efectúan en el territorio nacional, así como el etiquetado de las muestras médicas de los mismos. En cuanto a los medicamentos genéricos intercambiables establece lo siguiente en los apartados:

9.1 | 9.2

2 3 4 5 Norma

Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables

El Anexo 17 de agosto de 1998 fue publicado en el Diario Oficial de la Federación el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables. Se sabe actualizado el 13 de octubre y 26 de noviembre de 1998 y el 10 de marzo de 1999.

2 3 4 5 Norma

Acuerdo por el que se relacionan las Especialidades...

El Acuerdo por el que se relacionan las Especialidades Farmacológicas intercambiables de Incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se muestran los probios que debidos replicarlos fue emitido el 19 de marzo de 1998 en el Diario Oficial de la Federación. Ha sido actualizado el 11 de agosto, 6 de octubre y 11 de noviembre de 1998, así como el 18 de febrero de 1999.

1 2 3 4

BIODISPONIBILIDAD

Definición

Fase biofarmacéutica de un medicamento

Factores que influyen sobre la absorción

Evaluación de la biodisponibilidad

1 2 3 4


Existen diferentes definiciones:

NOH-177-85A1-1998

FDA

BIOEQU

¿Qué es la biodisponibilidad?




1 2 3 4

¿Qué es la biodisponibilidad?

La biodisponibilidad puede ser entendida desde dos puntos de vista:

1) Como una característica que confiere a un fármaco,

2) Como una característica del fármaco.



1 2 3 4

Fase biofarmacéutica de un medicamento

Forma farmacéutica (fármaco + excipientes) → Liberación → Fármaco liberado

Fármaco liberado → Difusión → Fármaco disuelto

Fármaco disuelto → Penetración y permeación → Fármaco absorbido

1 2 3 4

Fase biofarmacéutica 1 - Liberación

Cuando un sujeto recibe un medicamento, éste constituye un depósito del fármaco a nivel del lugar de administración del cual poco a poco sale. La liberación del fármaco se efectúa bajo la influencia del medio biológico y de las condiciones mecánicas del lugar de administración (por ejemplo peristaltismo intestinal).

La finalidad de este primer etapa es la obtención de una dispersión del fármaco en estado soluble en el medio acuoso del lugar de administración.

1 2 3 4

Fase biofarmacéutica 2 - Disolución

Desde el momento en que no se busca una acción local, la segunda etapa necesaria para que una sustancia pueda ser absorbida por el organismo es la disolución progresiva del fármaco; es decir, la formación de una solución.

Este etapa también tiene lugar con medicamentos en forma de solución acuosa, aunque la disolución se convierte en efectiva en una extracción.

1 2 3 4

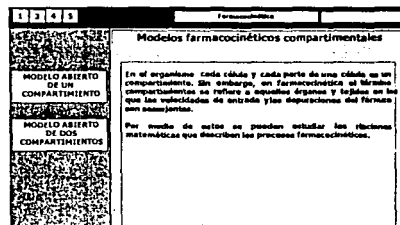
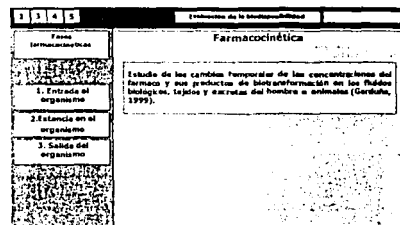
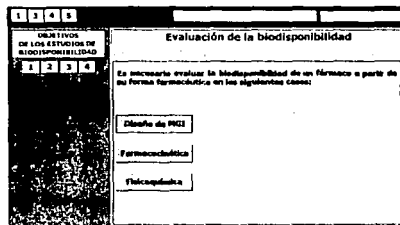
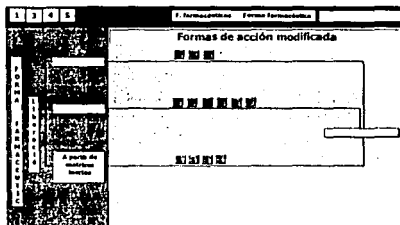
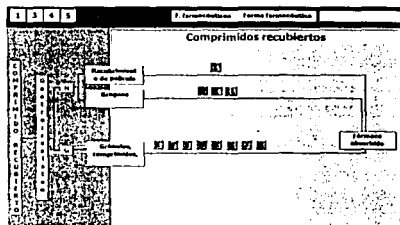
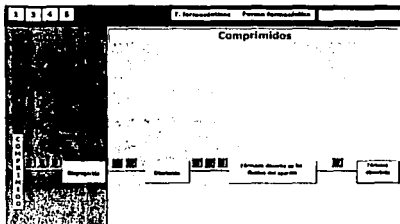
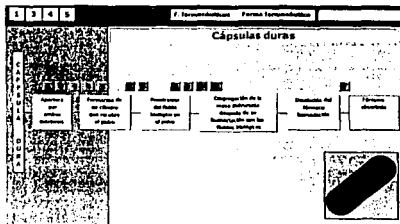
Fase biofarmacéutica 3 - Difusión

El paso de estado disuelto comienza en el momento mismo del fármaco disuelto para trasladarse de un punto a otro debido a un gradiente de concentración, desde una fase de disolución líquida o sólida.

1 2 3 4

Fase biofarmacéutica 4 - Penetración y permeación

Por penetración se entiende el ingreso y la acumulación del fármaco en membranas biológicas, órganos o tejidos líquidos. Permeación es el efecto del movimiento de una sustancia a través de una membrana que, en general, dificulta el movimiento del fármaco.



Administración intravenosa única

Si a un individuo se le administran fármacos en una inyección intravenosa única, se le introduce el fármaco directamente en el torrente sanguíneo. Si el fármaco se distribuye rápidamente se simplifica el modelo, ya que únicamente se estudia el proceso de eliminación. Los puntos clave muestran el tiempo a plasma para conocer la concentración del fármaco a distintos tiempos y calcular los parámetros farmacocinéticos.

Modelo

Ecuaciones

Supuestos

Parámetros farmacocinéticos

Obtención de los parámetros

Obtención de los parámetros farmacocinéticos

Volumen de distribución

Tiempo de vida medio

Constante de eliminación

C₀

C₁

C₂

C₃

C₄

C₅

C₆

C₇

C₈

C₉

C₁₀

C₁₁

C₁₂

C₁₃

C₁₄

C₁₅

C₁₆

C₁₇

C₁₈

C₁₉

C₂₀

C₂₁

C₂₂

C₂₃

C₂₄

C₂₅

C₂₆

C₂₇

C₂₈

C₂₉

C₃₀

C₃₁

C₃₂

C₃₃

C₃₄

C₃₅

C₃₆

C₃₇

C₃₈

C₃₉

C₄₀

C₄₁

C₄₂

C₄₃

C₄₄

C₄₅

C₄₆

C₄₇

C₄₈

C₄₉

C₅₀

C₅₁

C₅₂

C₅₃

C₅₄

C₅₅

C₅₆

C₅₇

C₅₈

C₅₉

C₆₀

C₆₁

C₆₂

C₆₃

C₆₄

C₆₅

C₆₆

C₆₇

C₆₈

C₆₉

C₇₀

C₇₁

C₇₂

C₇₃

C₇₄

C₇₅

C₇₆

C₇₇

C₇₈

C₇₉

C₈₀

C₈₁

C₈₂

C₈₃

C₈₄

C₈₅

C₈₆

C₈₇

C₈₈

C₈₉

C₉₀

C₉₁

C₉₂

C₉₃

C₉₄

C₉₅

C₉₆

C₉₇

C₉₈

C₉₉

C₁₀₀

C₁₀₁

C₁₀₂

C₁₀₃

C₁₀₄

C₁₀₅

C₁₀₆

C₁₀₇

C₁₀₈

C₁₀₉

C₁₁₀

C₁₁₁

C₁₁₂

C₁₁₃

C₁₁₄

C₁₁₅

C₁₁₆

C₁₁₇

C₁₁₈

C₁₁₉

C₁₂₀

C₁₂₁

C₁₂₂

C₁₂₃

C₁₂₄

C₁₂₅

C₁₂₆

C₁₂₇

C₁₂₈

C₁₂₉

C₁₃₀

C₁₃₁

C₁₃₂

C₁₃₃

C₁₃₄

C₁₃₅

C₁₃₆

C₁₃₇

C₁₃₈

C₁₃₉

C₁₄₀

C₁₄₁

C₁₄₂

C₁₄₃

C₁₄₄

C₁₄₅

C₁₄₆

C₁₄₇

C₁₄₈

C₁₄₉

C₁₅₀

C₁₅₁

C₁₅₂

C₁₅₃

C₁₅₄

C₁₅₅

C₁₅₆

C₁₅₇

C₁₅₈

C₁₅₉

C₁₆₀

C₁₆₁

C₁₆₂

C₁₆₃

C₁₆₄

C₁₆₅

C₁₆₆

C₁₆₇

C₁₆₈

C₁₆₉

C₁₇₀

C₁₇₁

C₁₇₂

C₁₇₃

C₁₇₄

C₁₇₅

C₁₇₆

C₁₇₇

C₁₇₈

C₁₇₉

C₁₈₀

C₁₈₁

C₁₈₂

C₁₈₃

C₁₈₄

C₁₈₅

C₁₈₆

C₁₈₇

C₁₈₈

C₁₈₉

C₁₉₀

C₁₉₁

C₁₉₂

C₁₉₃

C₁₉₄

C₁₉₅

C₁₉₆

C₁₉₇

C₁₉₈

C₁₉₉

C₂₀₀

C₂₀₁

C₂₀₂

C₂₀₃

C₂₀₄

C₂₀₅

C₂₀₆

C₂₀₇

C₂₀₈

C₂₀₉

C₂₁₀

C₂₁₁

C₂₁₂

C₂₁₃

C₂₁₄

C₂₁₅

C₂₁₆

C₂₁₇

C₂₁₈

C₂₁₉

C₂₂₀

C₂₂₁

C₂₂₂

C₂₂₃

C₂₂₄

C₂₂₅

C₂₂₆

C₂₂₇

C₂₂₈

C₂₂₉

C₂₃₀

C₂₃₁

C₂₃₂

C₂₃₃

C₂₃₄

C₂₃₅

C₂₃₆

C₂₃₇

C₂₃₈

C₂₃₉

C₂₄₀

C₂₄₁

C₂₄₂

C₂₄₃

C₂₄₄

C₂₄₅

C₂₄₆

C₂₄₇

C₂₄₈

C₂₄₉

C₂₅₀

C₂₅₁

C₂₅₂

C₂₅₃

C₂₅₄

C₂₅₅

C₂₅₆

C₂₅₇

C₂₅₈

C₂₅₉

C₂₆₀

C₂₆₁

C₂₆₂

C₂₆₃

C₂₆₄

C₂₆₅

C₂₆₆

C₂₆₇

C₂₆₈

C₂₆₉

C₂₇₀

C₂₇₁

C₂₇₂

C₂₇₃

C₂₇₄

C₂₇₅

C₂₇₆

C₂₇₇

C₂₇₈

C₂₇₉

C₂₈₀

C₂₈₁

C₂₈₂

C₂₈₃

C₂₈₄

C₂₈₅

C₂₈₆

C₂₈₇

C₂₈₈

C₂₈₉

C₂₉₀

C₂₉₁

C₂₉₂

C₂₉₃

C₂₉₄

C₂₉₅

C₂₉₆

C₂₉₇

C₂₉₈

C₂₉₉

C₃₀₀

C₃₀₁

C₃₀₂

C₃₀₃

C₃₀₄

C₃₀₅

C₃₀₆

C₃₀₇

C₃₀₈

C₃₀₉

C₃₁₀

C₃₁₁

C₃₁₂

C₃₁₃

C₃₁₄

C₃₁₅

C₃₁₆

C₃₁₇

C₃₁₈

C₃₁₉

C₃₂₀

C₃₂₁

C₃₂₂

C₃₂₃

C₃₂₄

C₃₂₅

C₃₂₆

C₃₂₇

C₃₂₈

C₃₂₉

C₃₃₀

C₃₃₁

C₃₃₂

C₃₃₃

C₃₃₄

C₃₃₅

C₃₃₆

C₃₃₇

C₃₃₈

C₃₃₉

C₃₄₀

C₃₄₁

C₃₄₂

C₃₄₃

C₃₄₄

C₃₄₅

C₃₄₆

C₃₄₇

C₃₄₈

C₃₄₉

C₃₅₀

C₃₅₁

C₃₅₂

C₃₅₃

C₃₅₄

C₃₅₅

C₃₅₆

C₃₅₇

C₃₅₈

C₃₅₉

C₃₆₀

C₃₆₁

C₃₆₂

C₃₆₃

C₃₆₄

C₃₆₅

C₃₆₆

C₃₆₇

C₃₆₈

C₃₆₉

C₃₇₀

C₃₇₁

C₃₇₂

C₃₇₃

C₃₇₄

C₃₇₅

C₃₇₆

C₃₇₇

C₃₇₈

C₃₇₉

C₃₈₀

C₃₈₁

C₃₈₂

C₃₈₃

C₃₈₄

C₃₈₅

C₃₈₆

C₃₈₇

C₃₈₈

C₃₈₉

C₃₉₀

C₃₉₁

C₃₉₂

C₃₉₃

C₃₉₄

C₃₉₅

C₃₉₆

C₃₉₇

C₃₉₈

C₃₉₉

C₄₀₀

C₄₀₁

C₄₀₂

C₄₀₃

C₄₀₄

C₄₀₅

C₄₀₆

C₄₀₇

C₄₀₈

C₄₀₉

C₄₁₀

C₄₁₁

C₄₁₂

C₄₁₃

C₄₁₄

C₄₁₅

C₄₁₆

C₄₁₇

C₄₁₈

C₄₁₉

C₄₂₀

C₄₂₁

C₄₂₂

C₄₂₃

C₄₂₄

C₄₂₅

C₄₂₆

C₄₂₇

C₄₂₈

C₄₂₉

C₄₃₀

C₄₃₁

C₄₃₂

C₄₃₃

C₄₃₄

C₄₃₅

C₄₃₆

C₄₃₇

C₄₃₈

C₄₃₉

C₄₄₀

C₄₄₁

C₄₄₂

C₄₄₃

C₄₄₄

C₄₄₅

C₄₄₆

C₄₄₇

C₄₄₈

C₄₄₉

C₄₅₀

C₄₅₁

C₄₅₂

C₄₅₃

C₄₅₄

C₄₅₅

C₄₅₆

C₄₅₇

C₄₅₈

C₄₅₉

C₄₆₀

C₄₆₁

C₄₆₂

C₄₆₃

C₄₆₄

C₄₆₅

C₄₆₆

C₄₆₇

C₄₆₈

C₄₆₉

C₄₇₀

C₄₇₁

C₄₇₂

C₄₇₃

C₄₇₄

C₄₇₅

C₄₇₆

C₄₇₇

C₄₇₈

C₄₇₉

C₄₈₀

C₄₈₁

C₄₈₂

C₄₈₃

C₄₈₄

C₄₈₅

C₄₈₆

C₄₈₇

C₄₈₈

C₄₈₉

C₄₉₀

C₄₉₁

C₄₉₂

C₄₉₃

C₄₉₄

C₄₉₅

C₄₉₆

C₄₉₇

C₄₉₈

C₄₉₉

C₅₀₀

C₅₀₁

C₅₀₂

C₅₀₃

C₅₀₄

C₅₀₅

C₅₀₆

C₅₀₇

C₅₀₈

C₅₀₉

C₅₁₀

C₅₁₁

C₅₁₂

C₅₁₃

C₅₁₄

C₅₁₅

C₅₁₆

C₅₁₇

C₅₁₈

C₅₁₉

C₅₂₀

C₅₂₁

C₅₂₂

C₅₂₃

C₅₂₄

C₅₂₅

C₅₂₆

C₅₂₇

C₅₂₈

C₅₂₉

C₅₃₀

C₅₃₁

C₅₃₂

C₅₃₃

C₅₃₄

C₅₃₅

C₅₃₆

C₅₃₇

C₅₃₈

C₅₃₉

C₅₄₀

C₅₄₁

C₅₄₂

C₅₄₃

C₅₄₄

C₅₄₅

C₅₄₆

C₅₄₇

C₅₄₈

C₅₄₉

C₅₅₀

C₅₅₁

C₅₅₂

C₅₅₃

C₅₅₄

C₅₅₅

C₅₅₆

C₅₅₇

C₅₅₈

C₅₅₉

C₅₆₀

C₅₆₁

C₅₆₂

C₅₆₃

C₅₆₄

C₅₆₅

C₅₆₆

C₅₆₇

C₅₆₈

C₅₆₉

C₅₇₀

C₅₇₁

C₅₇₂

C₅₇₃

C₅₇₄

C₅₇₅

C₅₇₆

C₅₇₇

C₅₇₈

1 2 4 1

DISOLUCION IN VITRO

Definición

Factores que determinan la velocidad de disolución in vitro

Ecuación de Noyes - Whitney

Estudios y pruebas de disolución in vitro

1 2 4 5

Definición

Disolución

Desde un punto de vista macroscópico, la disolución de un sólido corresponde a la disintegración de la estructura cristalina bajo la acción del disolvente que lo rodea, del que partículas liberadas se distribuyen en la fase solvente mediante el proceso de difusión que tiene lugar a partir de la superficie del sólido.

Además, puede ser considerado como el fenómeno inverso a la cristalización. Es decir, es el proceso por el cual un compuesto sólido o líquido soluble llega a estar disuelto en un solvente, formando una solución homogénea.

Definición de disolución in vitro

1 2 4 3

Los factores que pueden depender del:


Sistema

Sólido

Factores que determinan la velocidad de disolución

Solubilidad

Área




1 2 4 3

Factores que dependen del sistema

Agitación

De acuerdo con la teoría de Harnet y Crisman, el espesor de la capa de líquido que rodea a las partículas es inversamente proporcional a la velocidad de agitación.

En la disolución de un sólido está controlada por la difusión de moléculas desde las ya referidas a la superficie del mismo, el espesor de la capa de líquido es un factor importante en el proceso de disolución.



1 2 4 3

Factores que dependen del sistema

Temperatura

La temperatura influye en la solubilidad de sólidos en líquidos y, por consiguiente, en su velocidad de disolución.


Según la Ley de la Clausius, las propiedades físicas se ven favorecidas por el aumento de temperatura, así así aumenta también el número de moléculas que adquieren suficiente energía para escapar de la red cristalina.

La mayoría de los sólidos presentan valores de disolución positivos y, por lo tanto, un aumento de temperatura favorece su solubilidad y velocidad de disolución.

1 2 4 3

Temperatura

Bomba de calentamiento del disolutor VK7000




1 2 4 3

Factores que dependen del sistema

Medio de disolución

Medio de disolución



1 2 4 3

Factores que dependen del sistema

Solubilidad

La solubilidad es un parámetro termodinámico que representa la concentración de la solución de un soluto en un equilibrio con el solvente.

Según la ecuación de Noyes y Whitney, la solubilidad de una molécula representa el factor más importante en la velocidad de disolución. Si la superficie del sólido permanece constante durante todo el proceso, la velocidad de disolución es directamente proporcional a la solubilidad.

Factores a considerar:

- 1. Temperatura
- 2. Humedad
- 3. Impurezas

1 2 3 4 5 Factores que dependen del sólido

Área superficial

El aumento del área superficial de las partículas determina el incremento proporcional en la velocidad de disolución, como quedó expresado en la ecuación de Noyes y Whitney.

Al disminuir el tamaño de las partículas, el efecto de las cargas eléctricas en las polvos finamente divididos se hace prominente. Según la teoría de Huggins, existe una doble capa eléctrica en la interfase sólido / líquido. La superficie de las partículas se encuentra cargada con un exceso de iones positivos o negativos, los que a su vez están rodeados por iones de carga opuesta. De esta manera, si cada partícula individual puede considerarse, en estas circunstancias, como un condensador de doble capa, su energía eléctrica debería ejercer cierta influencia en la solubilidad del sólido. Así, la solubilidad de un sólido podría disminuir y hasta anularse por la acción de las cargas eléctricas.

1 2 3 4 5 Factores que dependen del sólido

Área superficial

La solubilidad de los sólidos finamente divididos (dimensiones del orden de 1 um) es mayor que la de las partículas gruesas. La relación entre las dos partículas, tamaño y solubilidad, es la siguiente:

Como esta ecuación expresa la solubilidad de partículas esféricas y genera variables, sólo pueden obtenerse aproximaciones de la solubilidad en relación con el tamaño de las partículas.

1 2 3 4 5

Ecuación de Noyes - Whitney

Noyes y Whitney investigaron la velocidad de disolución desde un punto de vista cuantitativo, según las condiciones que comúnmente se dan durante el tiempo bajo condiciones controladas. Considerando que en un medio constante la superficie del sólido permanece constante, formularon la siguiente ecuación:

1 2 3 4 5 Ecuación de Noyes - Whitney

Teoría de difusión de Nernst y Brunner

La relación entre la constante de velocidad de disolución y el área superficial es:

Para determinar en la cual se mide la velocidad de disolución influyen también en otras variables, siendo de importancia el área superficial del sólido que se disuelve, se tiene:

1 2 3 4 5 Ecuación de Noyes - Whitney

Teoría de difusión de Nernst y Brunner

Nernst y Brunner suponen que el proceso de disolución desde la superficie del sólido se realiza con mayor rapidez que el proceso de transporte de las moléculas disueltas hacia el seno de la solución. Por lo tanto, se supone como un líquido que se difunde en un sólido, la teoría se ve respaldada.

En esta teoría, la velocidad de disolución depende del tiempo que tarda el proceso de difusión y de la disolución con el tiempo partiendo, a medida que el proceso de disolución depende del gradiente de concentración disueltas, así como también depende del área superficial del sólido respecto al tiempo del líquido de disolución.

Esta teoría supone que no existe movimiento del fluido adyacente a la superficie sólida. Sin embargo, en la práctica, las operaciones usuales de disolución se realizan conforme a un régimen más o menos turbulento, por lo que esta teoría es ajena de la realidad.

1 2 3 4 5

Estudios y pruebas de disolución in vitro

Objetivo

Desarrollo

Especificaciones

Validación

Comparación de perfiles de disolución

1 2 3 4 5 Estudios y pruebas de disolución in vitro

Objetivos

Colar en el desarrollo y optimización del proceso / formulación.

Vigilar el desempeño del proceso de manufactura durante el desarrollo, así, como en la manufactura del producto farmacéutico.

Minimizar el riesgo de biotransformación entre lotes y lots.

1 2 3 4 5 Estudios y pruebas de disolución in vitro

Desarrollo de un estudio o prueba de disolución

Recopilación de propiedades

Evaluación del método de cuantificación

Parámetros a investigar y selección de las condiciones de la prueba

Optimización

1 2 3 4 5

Parámetros y Variables 2

Muestreo

Debido a que el comportamiento de la disolución de la formulación no se caracteriza completamente durante el etapa de optimización preliminar de la disolución, los perfiles de disolución que consisten de 3 a más puntos de tiempo se utilizan para probar la reproducibilidad de la disolución (consistencia de la forma farmacéutica). A menos que se dé una expresión, al menos de puntos de tiempo de un punto a igual frecuencia para probar la especificación anticipada. La especificación para formar farmacéuticos de liberación inmediata se recomienda al menos al 70% en un tiempo dado, entonces los puntos de tiempo de tiempo deben ser iguales para cada 10 minutos del tiempo dado. Los perfiles de disolución con un número apropiado de intervalos de tiempo, para caracterizar la reproducibilidad y estabilidad de la liberación del principio activo, se deben obtener a través del muestreo para formar farmacéuticos de liberación prolongada. Las especificaciones para los productos de liberación prolongada se requieren usualmente en intervalos múltiples de tiempo.

1 2 3 4 5

Descripción de una prueba de disolución

Objetivo de la optimización

Las condiciones de la prueba de disolución deben ser cuidadosamente optimizadas cuando se encuentran disponibles datos de biodisponibilidad humana para diversas formas de medicamentos.

En estudios de optimización, la consistencia del perfil y/o la reproducibilidad se miden con el objetivo de obtener un efecto sobre la velocidad de disolución de los lotes seleccionados de tabletas.

Consecuentemente, se seleccionan para estos estudios dos a tres lotes que exhiben diferencias en la liberación (o en una liberación) o lotes que varían en la reproducibilidad de la formulación a los parámetros de manufactura.

1 2 3 4 5

Optimización de la prueba

Estrategia general de optimización

Se debe utilizar diseños experimentales. A continuación se explica un proceso de optimización en tres etapas:

Las experimentos exploratorios se hacen con una formulación simple para investigar cuales parámetros y sus niveles se incluyen en un diseño experimental formal.

Por ejemplo, se puede investigar:

- El pH en los intervalos del tiempo biológico de pH (1, 2, 4, 8).
- La velocidad de la disolución de los extractos.
- La consistencia física.
- Una velocidad de rotación alta y baja.

1 2 3 4 5

Optimización de la prueba

Grado de optimización

El grado de optimización depende de la probabilidad de desarrollo de una correlación IV/V.

Para tabletas de liberación inmediata que contienen principios activos de alta solubilidad, la probabilidad de obtener una correlación IV/V es baja.

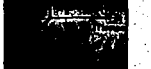
En tales casos, la optimización puede simplemente consistir en seleccionar perfiles de disolución entre pH 1 y 2 para demostrar una disolución rápida y consistente (por ejemplo, de 80 a 85% en 15 a 30 min).

1 2 3 4 5

Caracterización de la prueba

Caracterización topográfica

El comportamiento de la disolución como una función de los parámetros clave debe caracterizarse topográficamente. Por ejemplo, las gráficas de Nussimbaum vs pH del medio vs tiempo se utilizan para seleccionar la velocidad crítica de pH para un producto desarrollado.



1 2 3 4 5

Caracterización de la prueba de disolución de la vida

Establecimiento de las especificaciones

La meta final en el desarrollo de una prueba de disolución es establecer especificaciones significativas de liberación de principio activo.

Una buena especificación es un límite inferior de liberación en un proceso que está bajo control. Las correlaciones IV/V son importantes para obtener esta meta. Si se no puede obtener una correlación IV/V, la prueba y la especificación deben ser una herramienta de control de calidad para mantener la consistencia del proceso de manufactura.

1 2 3 4 5

Caracterización de la prueba de disolución de la vida

Establecimiento de las especificaciones

Las especificaciones de disolución establecen el carácter de liberación conjunta de información:

Perfiles de disolución para lotes usados en los siguientes estudios: base de especificaciones, clínico pre-clínico y biodisponibilidad.

Establecimiento de la variabilidad en la prueba de disolución y variabilidad probable de ocurrir en la manufactura.

Establecimiento del significado estadístico de las diferencias en farmacocinética.

Consideración de las características específicas del medicamento (uso topográfico, administración crónica vs aguda y variación biológica).

1 2 3 4 5

Caracterización de la prueba de disolución de la vida

Establecimiento de las especificaciones

El no se cuenta con una correlación IV/V se recomienda seguir las siguientes recomendaciones:

El rango recomendado para cualquier especificación de disolución a corto tiempo es +/- 10% de liberación del perfil de disolución promedio obtenido de los lotes empleados para estudios clínicos o de biodisponibilidad.

1 2 3 4 5 Especificaciones de las especificaciones

Especificaciones típicas para formas farmacéuticas

<p>LISTA DE TIPO DE MEDICAMENTO</p> <p>1. Comprimidos 2. Cápsulas 3. Pastillas 4. Tabletas 5. Gránulos 6. Polvos 7. Líquidos 8. Emulsiones 9. Suspensiones 10. Inyectables 11. Supositorios 12. Ungüentos 13. Cremas 14. Geles 15. Parches 16. Implantes 17. Ojos 18. Oídos 19. Nariz 20. Boca 21. Vagina 22. Recto 23. Anus 24. Piel 25. Otros</p>	<p>DEFINICIÓN DE ENTREGA</p> <p>1. 20% - 25% en uno hora 2. 50% - 60% en el tiempo especificado 3. 70% o 80% en el tiempo especificado (intervalo de 15 a 90 min)</p>	<p>ADICIONAL</p> <p>1. Tiempo de inicio de la liberación de la dosis 2. Tiempo de liberación completa del principio activo</p>
--	--	---

1 2 3 4 5 Métodos y pruebas de disolución in vitro

Validación de la prueba de disolución in vitro

Atributos a considerar en la validación:

Exhaustividad
Exactitud
Reproducibilidad
Robustez
Relación causa-efecto
Resolución
Estabilidad

La responsabilidad es del fabricante para asegurar que el principio activo se libera al rateo previsto. También se debe comparar los perfiles de disolución obtenidos por métodos convencionales y nuevos para asegurar que no hay diferencias dadas el sistema de mediciones seleccionadas.

1 2 3 4 5 Métodos y pruebas de disolución in vitro

Comparación de perfiles de disolución

Perfil de disolución:

La información experimental de la liberación de la dosis de un medicamento en diferentes tiempos, en condiciones de prueba estandarizadas, es el perfil de disolución in vitro.

1 2 3 4 5 Comparación de perfiles de disolución

Métodos: Métodos modelo independientes

Factor de similitud

El análisis estadístico para comparar perfiles de disolución se del para obtener diferentes conclusiones, tales como diferencias características de las formulaciones, formas farmacéuticas diferentes que contienen el mismo principio activo (tabletas, cápsulas), por ejemplo.

Multivariante

El análisis estadístico se utiliza en el análisis multivariante de los datos de disolución, los cuales son independientes de los métodos seleccionados.

Análisis de variación

1 2 3 4 5 Métodos modelo independientes

Factor de similitud

Moore y Flavour (1996) desarrollaron dos ecuaciones para comparar perfiles de disolución independientemente del modelo, una denominada **Factor de Similitud (F1)** y otra **Factor de Similitud (F2)**.

Estas ecuaciones se aplican sobre el % de principio activo disueltos para un tiempo de prueba para una formulación de prueba y una de referencia. Cada una de estas ecuaciones proporciona un valor que describe la relación entre dos perfiles de disolución.

1 2 3 4 5 Métodos modelo independientes

Factor de similitud

El Factor de Similitud (F2) es una transformación logarítmica de la F1. Cuando se calcula el F2, el error estándar es un resultado de la similitud en el % de disolución entre los dos perfiles. Es importante que el resultado sea menor que 1.0.

1 2 3 4 5 Factor de similitud

Recomendaciones para el uso del factor de similitud

- El análisis se debe hacer sobre todo para la comparación de perfiles de disolución que se cumplan con 3 o más puntos durante el tiempo de disolución.
- Las mediciones de disolución para ambos perfiles deben ser las mismas.
- El medicamento de referencia utilizado debe pertenecer al mismo lote fabricado o a los últimos dos o más lotes consecutivamente fabricados.
- Sólo se debe considerar una medición después del 85% de disolución de ambos medicamentos.
- Para permitir el uso de datos previos, el porcentaje del coeficiente de variación en los puntos iniciales en el tiempo no debe superar el 20%, siempre que en los puntos subsiguientes no debe ser mayor del 10%. Si la variabilidad es mayor o la especificada solamente en el momento de la prueba se consideran no iguales. Si ambos muestran variabilidad mayor, se debe utilizar el método estadístico con mayor claridad.

1 2 3 4 5 Factor de similitud

Procedimiento para la comparación

- Determinar el perfil de disolución (12 mediciones cada uno) de los medicamentos a probar y la referencia.
- Calcular el factor de similitud mediante la ecuación, utilizando los valores de disolución promedio de ambos perfiles en cada intervalo de tiempo.

Para que los perfiles se consideren iguales, los valores de F2 deben ser de 50 o 100.

1 2 3 4

Nivel de correlación A

Establece la relación entre la disolución in vitro y la absorción (tanto en vivo como in vitro).

La relación "absorción/eliminación" en "vitalidad" (tanto in vivo como in vitro) completa con respecto al tiempo y la cantidad de muestra in vitro (disolución in vitro del fármaco a partir de la forma farmacéutica). En una correlación "absorción/eliminación" se debe tener en cuenta la curva de disolución in vitro como la curva de absorción (el fármaco "libre" o "disponible" por disolución in vitro) por medio de la utilización de un factor de corrección.

1 2 3 4

Nivel de correlación B

Establece la relación entre la disolución in vitro y la absorción (tanto en vivo como in vitro) de un fármaco en un sistema particular de absorción in vivo, con el tiempo promedio de absorción in vivo o con el tiempo promedio de absorción in vitro, la constante de velocidad de absorción in vivo, la constante de velocidad de absorción in vitro con la constante de eliminación de absorción.

El nivel B de correlación se refiere los principios del análisis del momento estadístico. Una correlación de nivel B se correlaciona una correlación punto a punto, siempre se utiliza todos los datos obtenidos in vitro e in vivo, así, se incluye información sobre la construcción farmacológica in vivo, solo cuando se está evaluando la "vida" (duración) (medida) (valor de tiempo promedio de resistencia) (duración).

1 2 3 4

Nivel de correlación C

Establece la relación entre la disolución in vitro y la absorción (tanto en vivo como in vitro) de un fármaco en un sistema particular de absorción.

Es un método estadístico particular de la relación entre la cantidad disuelta in vitro a un tiempo particular (o el tiempo promedio para la disolución in vitro de un porcentaje fijo de la dosis) y un promedio de absorción (o el tiempo promedio de absorción) in vivo.

El nivel C de correlación se refiere a los principios de punto a punto (tanto in vivo como in vitro) de la absorción (o el tiempo promedio de absorción) in vivo, siempre se utiliza todos los datos obtenidos in vitro e in vivo, así, se incluye información sobre la construcción farmacológica in vivo, solo cuando se está evaluando la "vida" (duración) (medida) (valor de tiempo promedio de resistencia) (duración).

1 2 3 4

Nivel de correlación C múltiple

Una correlación de nivel C múltiple relaciona una o varias mediciones farmacocinéticas (o tiempo promedio de absorción) de un fármaco en un sistema particular de absorción in vivo, con el tiempo promedio de absorción in vitro de un fármaco en un sistema particular de absorción in vitro.

La correlación "absorción/eliminación" (o "punto a punto" de absorción) in vivo con "la vida" (duración) (medida) (valor de tiempo promedio de absorción) in vitro se correlaciona con "la vida" (duración) (medida) (valor de tiempo promedio de absorción) in vitro con el tiempo promedio de absorción in vitro.

1 2 3 4

Sistema de clasificación biofarmacéutica

El sistema de clasificación biofarmacéutica (SBC) es un sistema de clasificación de fármacos que se basa en la relación entre la disolución in vitro y la absorción in vivo. El SBC clasifica a los fármacos en función de su velocidad de disolución in vitro y su velocidad de absorción in vivo. El SBC se basa en los principios de punto a punto (tanto in vivo como in vitro) de la absorción (o el tiempo promedio de absorción) in vivo, siempre se utiliza todos los datos obtenidos in vitro e in vivo, así, se incluye información sobre la construcción farmacológica in vivo, solo cuando se está evaluando la "vida" (duración) (medida) (valor de tiempo promedio de absorción) in vitro.

1 2 3 4

Sistema de clasificación biofarmacéutica

CLASE	SOLOUBILIDAD	PERMEABILIDAD	PROBABILIDAD DE CORRELACION IV/IV	EJEMPLO
1				
2				
3				
4				

1 2 3 4

Criterios para desarrollar una correlación IV/IV

El sistema de clasificación biofarmacéutica (SBC) es un sistema de clasificación de fármacos que se basa en la relación entre la disolución in vitro y la absorción in vivo. El SBC clasifica a los fármacos en función de su velocidad de disolución in vitro y su velocidad de absorción in vivo. El SBC se basa en los principios de punto a punto (tanto in vivo como in vitro) de la absorción (o el tiempo promedio de absorción) in vivo, siempre se utiliza todos los datos obtenidos in vitro e in vivo, así, se incluye información sobre la construcción farmacológica in vivo, solo cuando se está evaluando la "vida" (duración) (medida) (valor de tiempo promedio de absorción) in vitro.

1 2 3 4

Criterios para desarrollar una correlación IV/IV

El sistema de clasificación biofarmacéutica (SBC) es un sistema de clasificación de fármacos que se basa en la relación entre la disolución in vitro y la absorción in vivo. El SBC clasifica a los fármacos en función de su velocidad de disolución in vitro y su velocidad de absorción in vivo. El SBC se basa en los principios de punto a punto (tanto in vivo como in vitro) de la absorción (o el tiempo promedio de absorción) in vivo, siempre se utiliza todos los datos obtenidos in vitro e in vivo, así, se incluye información sobre la construcción farmacológica in vivo, solo cuando se está evaluando la "vida" (duración) (medida) (valor de tiempo promedio de absorción) in vitro.

1 2 3 4	Características
Indica terapéutica:	Propiedades farmacológicas del fármaco
Extracción:	
No extrae:	

1 2 3 4	Evaluación de una correlación IV/IV
Métodos para evaluar una correlación IV/IV	<p>La correlación IV/IV se establece cuando el fármaco administrado por vía intravenosa produce un efecto que puede ser medido y que se relaciona con la concentración del fármaco en la sangre. Este efecto puede ser medido de manera directa o indirecta. En el primer caso, el fármaco produce un efecto que puede ser medido directamente, como la presión arterial en el caso de un fármaco hipotensor. En el segundo caso, el fármaco produce un efecto que puede ser medido indirectamente, como la disminución de la presión arterial en el caso de un fármaco hipotensor.</p>

1 2 3 4	Métodos para evaluar una correlación
Objetivo:	Métodos para evaluar la capacidad de predicción interna
1. El promedio del % de error en la capacidad de predicción absoluta (MPE) para C ₁ y ABC establece la capacidad de predicción de las correlaciones.	<p>La evaluación interna de la capacidad de predicción se basa en los datos obtenidos utilizando para diseñar el modelo de la Correlación IV/IV. El método de Correlación IV/IV, basado en una correlación IV/IV, se utiliza para evaluar la capacidad de predicción interna. De acuerdo con el uso del modelo para producir el perfil de concentración absoluta (o C₁ y ABC para un nivel C múltiple) de cada medicamento (a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s, t, u, v, w, x, y, z) después de la administración. Este tipo de modelo puede ser utilizado para evaluar la capacidad de predicción de las correlaciones IV/IV. El método de Correlación IV/IV, basado en una correlación IV/IV, se utiliza para evaluar la capacidad de predicción interna. De acuerdo con el uso del modelo para producir el perfil de concentración absoluta (o C₁ y ABC para un nivel C múltiple) de cada medicamento (a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s, t, u, v, w, x, y, z) después de la administración. Este tipo de modelo puede ser utilizado para evaluar la capacidad de predicción de las correlaciones IV/IV.</p>
2. Si el error	

1 2 3 4	Métodos para evaluar una correlación
Objetivo:	Métodos para evaluar la capacidad de predicción externa
1. MPE de 10% o menor para C ₁ y ABC establece la capacidad de predicción de las correlaciones IV/IV.	<p>La evaluación externa de la capacidad de predicción se basa en los datos obtenidos utilizando para diseñar el modelo de la Correlación IV/IV. El método de Correlación IV/IV, basado en una correlación IV/IV, se utiliza para evaluar la capacidad de predicción externa. De acuerdo con el uso del modelo para producir el perfil de concentración absoluta (o C₁ y ABC para un nivel C múltiple) de cada medicamento (a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s, t, u, v, w, x, y, z) después de la administración. Este tipo de modelo puede ser utilizado para evaluar la capacidad de predicción de las correlaciones IV/IV.</p>

1 2 3 4	Aplicaciones
1. Aplicación de la correlación IV/IV	
2. Aplicación de la correlación IV/IV	

1 2 3 4	Objetivo: Objetivo de evaluar la vida
1. Objetivo de evaluar la vida	<p>El objetivo de evaluar la vida es determinar el tiempo que tarda un fármaco en ser eliminado del organismo. Este tiempo puede ser medido de manera directa o indirecta. En el primer caso, el fármaco produce un efecto que puede ser medido directamente, como la presión arterial en el caso de un fármaco hipotensor. En el segundo caso, el fármaco produce un efecto que puede ser medido indirectamente, como la disminución de la presión arterial en el caso de un fármaco hipotensor.</p>

1 2 3 4	Objetivo: Objetivo de evaluar la vida
1. Objetivo de evaluar la vida	<p>El objetivo de evaluar la vida es determinar el tiempo que tarda un fármaco en ser eliminado del organismo. Este tiempo puede ser medido de manera directa o indirecta. En el primer caso, el fármaco produce un efecto que puede ser medido directamente, como la presión arterial en el caso de un fármaco hipotensor. En el segundo caso, el fármaco produce un efecto que puede ser medido indirectamente, como la disminución de la presión arterial en el caso de un fármaco hipotensor.</p>

1 2 3 4	Objetivo: Objetivo de evaluar la vida
1. Objetivo de evaluar la vida	<p>El objetivo de evaluar la vida es determinar el tiempo que tarda un fármaco en ser eliminado del organismo. Este tiempo puede ser medido de manera directa o indirecta. En el primer caso, el fármaco produce un efecto que puede ser medido directamente, como la presión arterial en el caso de un fármaco hipotensor. En el segundo caso, el fármaco produce un efecto que puede ser medido indirectamente, como la disminución de la presión arterial en el caso de un fármaco hipotensor.</p>

1 2 3 4 Estratificación del estudio

Objetivo

Diseño

Distorsiones

Selección de la muestra

Características del estudio

Forma de muestreo

Método de muestreo

Formación de muestra

Elementos del estudio

Registros clínicos

Definiciones

Diseño de un estudio de dosis única

1 2 3 4 Estratificación del estudio

Diseño de un estudio de dosis única

Definición de un estudio de dosis única y de los tipos de estudio de dosis única que se pueden realizar. Descripción de los tipos de estudio de dosis única que se pueden realizar.

1 2 3 4 Estratificación del estudio

Diseño de un estudio de dosis única

El propósito de un estudio de dosis única es determinar la dosis de un fármaco que produce el efecto deseado en un grupo de sujetos. Este tipo de estudio se realiza en un grupo de sujetos que no han recibido el fármaco antes. El estudio de dosis única se realiza en un grupo de sujetos que no han recibido el fármaco antes.

1 2 3 4 Estratificación del estudio

Diseño de un estudio de dosis única

El propósito de un estudio de dosis única es determinar la dosis de un fármaco que produce el efecto deseado en un grupo de sujetos. Este tipo de estudio se realiza en un grupo de sujetos que no han recibido el fármaco antes. El estudio de dosis única se realiza en un grupo de sujetos que no han recibido el fármaco antes.

1 2 3 4 Estratificación del estudio

Selección de la muestra de un estudio de dosis única

El propósito de un estudio de dosis única es determinar la dosis de un fármaco que produce el efecto deseado en un grupo de sujetos. Este tipo de estudio se realiza en un grupo de sujetos que no han recibido el fármaco antes. El estudio de dosis única se realiza en un grupo de sujetos que no han recibido el fármaco antes.

1 2 3 4 Estratificación del estudio


Selección de la muestra de un estudio de dosis única

El propósito de un estudio de dosis única es determinar la dosis de un fármaco que produce el efecto deseado en un grupo de sujetos. Este tipo de estudio se realiza en un grupo de sujetos que no han recibido el fármaco antes. El estudio de dosis única se realiza en un grupo de sujetos que no han recibido el fármaco antes.

1 2 3 4 Estratificación del estudio

Forma de muestreo y tiempos de muestreo

El propósito de un estudio de dosis única es determinar la dosis de un fármaco que produce el efecto deseado en un grupo de sujetos. Este tipo de estudio se realiza en un grupo de sujetos que no han recibido el fármaco antes. El estudio de dosis única se realiza en un grupo de sujetos que no han recibido el fármaco antes.



1 2 3 4 Estratificación del estudio

Forma de muestreo y tiempos de muestreo

El propósito de un estudio de dosis única es determinar la dosis de un fármaco que produce el efecto deseado en un grupo de sujetos. Este tipo de estudio se realiza en un grupo de sujetos que no han recibido el fármaco antes. El estudio de dosis única se realiza en un grupo de sujetos que no han recibido el fármaco antes.

0000 Estudio de datos básicos

El caso de la NOM-177-SSA1-1994, al ser una norma técnica, no tiene el carácter de ley y por lo tanto no genera obligaciones para quienes se someten a ella. Sin embargo, el hecho de que se trate de una norma técnica, no impide que el Estado de Querétaro, mediante el Decreto 100/1994, que establece la Ley de Salud Pública, promueva la aplicación de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1994, que establece el procedimiento para la autorización de medicamentos, en el Estado de Querétaro, para lo cual se debe contar con la autorización de la Secretaría de Salud, a través de la Subsecretaría de Promoción y Prevención y con la autorización del Comisionado de Protección y Salud del Estado de Querétaro.

0000 Estudio de datos básicos

Con base en la NOM-177-SSA1-1994, durante la realización de los trabajos de investigación de campo se debe tener presente el hecho de que se trata de una norma técnica y no de una ley, por lo que no genera obligaciones para quienes se someten a ella.

0000 Estudio de datos básicos

Reporte Clínico y Anamnesis Inversos

El presente informe tiene como finalidad proporcionar información sobre el caso de la paciente mencionada en el título, así como sobre el diagnóstico y el tratamiento que se le ha brindado. El diagnóstico se basó en los datos clínicos y de laboratorio que se obtuvieron durante el proceso de atención.

0000 Estudio de datos básicos

La NOM-177-SSA1-1994, establece que debe haber un informe del médico al cual debe contener:

0000 Objetivo operacional del estudio

Objetivo
Contexto de desarrollo
Diseño
Instalaciones
Tamaño de la muestra
Conducta del estudio
Tiempo de ejecución
Método de muestra
Instrumentos de medida
Mediciones del estudio
Reporte Clínico
Referencias

0000 Estudio de datos básicos

El presente informe tiene como finalidad proporcionar información sobre el caso de la paciente mencionada en el título, así como sobre el diagnóstico y el tratamiento que se le ha brindado. El diagnóstico se basó en los datos clínicos y de laboratorio que se obtuvieron durante el proceso de atención.

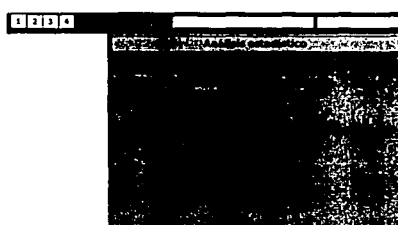
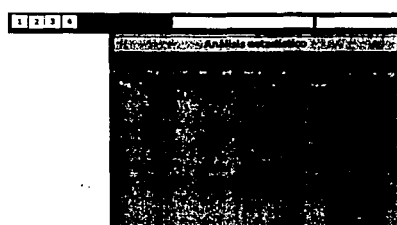
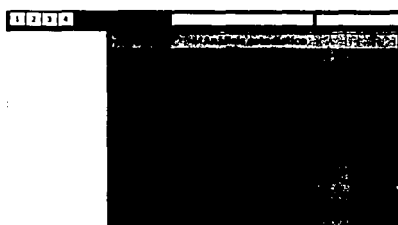
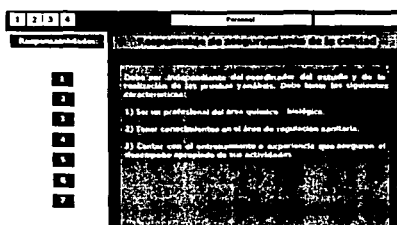
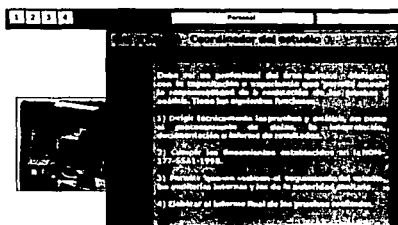
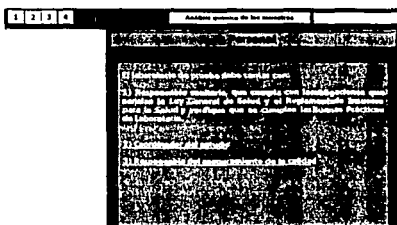
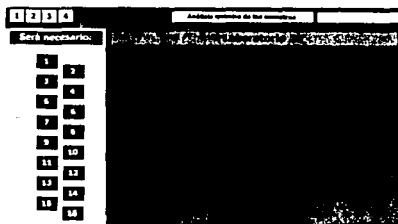
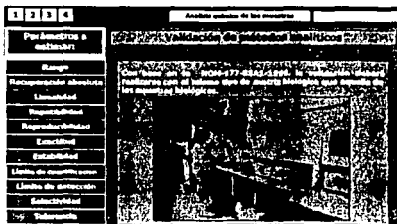
0000 Estudio de datos básicos

Reporte Clínico y Anamnesis Inversos

El presente informe tiene como finalidad proporcionar información sobre el caso de la paciente mencionada en el título, así como sobre el diagnóstico y el tratamiento que se le ha brindado. El diagnóstico se basó en los datos clínicos y de laboratorio que se obtuvieron durante el proceso de atención.

0000 Estudio de datos básicos

El presente informe tiene como finalidad proporcionar información sobre el caso de la paciente mencionada en el título, así como sobre el diagnóstico y el tratamiento que se le ha brindado. El diagnóstico se basó en los datos clínicos y de laboratorio que se obtuvieron durante el proceso de atención.



DISCUSSION

DISCUSIÓN

Se realizó un sistema informático computacional multimedia denominado BIOEQU, con el fin de presentar la información referente a los Estudios de Bioequivalencia de manera coherente, partiendo de los aspectos generales a los particulares; es decir, primero se explica el marco legislativo (Introducción) y los fundamentos biofarmacéuticos (Biodisponibilidad, Disolución IV y Correlación IV/IV) para posteriormente explicar los Estudios de Bioequivalencia farmacocinéticos para formas farmacéuticas de administración oral con base en la legislación vigente en México (Bioequivalencia).

El sistema está dirigido a estudiantes de las ciencias farmacéuticas. El contenido de BIOEQU permitirá que aquellos estudiantes de semestres intermedios que deseen iniciar el estudio de la bioequivalencia lo puedan hacer teniendo los fundamentos integrados a su alcance. Para los estudiantes de los últimos semestres, les permitirá profundizar en el tema, que debido al factor tiempo, muchas veces no se hace en las horas clase, siendo la responsabilidad de los alumnos investigar, por lo que el sistema permitirá apoyar a los alumnos en esto. Además, el sistema también está dirigido a otros profesionales del área de la salud involucrados con los Estudios de Bioequivalencia (médicos principalmente), que no necesariamente conozcan a profundidad los fundamentos de tales estudios, razón por la cual se consideró oportuno incluirlos.

Al momento de recopilar la información necesaria para desarrollar el tema Bioequivalencia de Medicamentos se observó que era necesario utilizar una herramienta para organizar y sistematizar tal cantidad de información. Así, se eligió el diagrama de flujo de datos como herramienta para el tratamiento de la información. Este permitió realizar una estructuración adecuada del flujo de la información para posteriormente realizar la interface de usuario, enlazando de manera adecuada los diferentes temas y subtemas en el sistema multimedia (navegación), de tal manera que le permitiera al usuario consultar la información de acuerdo a sus intereses. La generación del diagrama de flujo fue fácil una vez que se conoció el tema principal a desarrollar y se definió a quienes iba a ir dirigido el sistema multimedia a desarrollar.

El diseño de BIOEQU es novedoso y su contenido se conformó con base en la experiencia de la autora, el programa de estudios de la materia de Biofarmacia de la F.E.S.Cuautitlán, la experiencia de los asesores, así como en la legislación existente relacionada con la Bioequivalencia de Medicamentos en México.

Se dio la importancia que requería el diseño y desarrollo del sistema multimedia BIOEQU, así como se contó con los recursos humanos, un equipo multidisciplinario de profesionistas, y físicos necesarios que ameritaba su desarrollo, tales como el diagrama de flujo, el sistema integrador de medios *ToolBook* (que permite programar eventos en un lenguaje de programación orientado a objetos denominado *open script*) y el equipo de cómputo.

BIOEQU cumple con las características deseables en un producto informático computacional, de acuerdo a lo siguiente:

1. La información contenida es:

- Exacta, ya que se uniformaron conceptos con el fin de que, al cambiar de contexto, no se hicieran interpretaciones erróneas.
- Pertinente. Como la pertinencia cambia de un usuario a otro (dado que cada persona tiene necesidades diferentes), esto se resolvió incluyendo información de interés general y específica que satisfaga una búsqueda particular.
- Completa. El sistema contiene desde los fundamentos de los Estudios de Bioequivalencia hasta la información sobre cómo realizar un Estudio de Bioequivalencia farmacocinético con base en la legislación vigente en el país. En una presentación no lineal es prácticamente imposible asegurar que el usuario consultará la toda la información, ya que esto depende de la manera en que el usuario lleva a cabo su consulta dada la facilidad de navegación.

2. BIOEQU posee un diseño simple ya que cuenta con fondos consistentes, textos legibles y comprensibles, títulos y botones de navegación fijos, lo que le da una apariencia confortable.
3. BIOEQU es funcional en el acceso a la información. Guía de manera fácil al usuario para consultar la información por medio de botones y palabras clave, ya que el usuario únicamente necesita realizar una acción, dando un "clic" sobre estos objetos, y el sistema responderá mostrando la información en forma de texto, diagramas, imágenes, animaciones ó sonido. Además, al ser interactivo, permite que el usuario aprenda al ritmo que él desee, ya que éste controla la velocidad y el orden de presentación de la información.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Se desarrolló un sistema informático computacional en ambiente multimedia denominado BIOEQU, que contiene la información necesaria para explicar y enseñar los Estudios de Bioequivalencia farmacocinéticos para formas farmacéuticas de administración oral cuyo principio activo se absorbe a la circulación sistémica, con base en la legislación vigente en México.
2. En la actualidad, los criterios oficiales para establecer la bioequivalencia se encuentran en discusión. (criterios oficiales de bioequivalencia y diseños estadísticos) en otros países. Si en un momento dado el criterio oficial establecido en la norma mexicana para Estudios de Bioequivalencia cambia como consecuencia de las discusiones que en la actualidad se están llevando a cabo a nivel mundial sobre este tema, el sistema deberá actualizarse, en versiones posteriores, en la descripción de los diseños estadísticos empleados con los criterios de bioequivalencia poblacional e individual.
3. El sistema es útil para abordar los Estudios de Bioequivalencia de otro tipo de formas farmacéuticas, tales como productos de uso tópico y aerosoles nasales de acción local, que se establecen en las guías¹¹⁴ borrador de la FDA en E.U.A. Esto debido a que en la guía sobre medicamentos dermatológicos se propone documentar la bioequivalencia a través de la cuantificación del fármaco en el estrato córneo a diferentes tiempos: estudio dermatofarmacocinético, el cual es comparable a los estudios farmacocinéticos en plasma u orina explicados en el sistema multimedia.

¹¹⁴ Topical Dermatological Drug Product NDAs and ANDAs-*In Vivo* Bioavailability, Bioequivalence, *In Vitro* Release, and Associated Studies y Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action.

También, en ambas guías de la FDA borrador se establece que para demostrar la bioequivalencia es necesario hacer estudios de exposición sistémica, la cual se determina por medio de los estudios farmacocinéticos.

4. En el caso de que fuera necesario realizar un estudio farmacodinámico o clínico para demostrar la bioequivalencia de un medicamento, el sistema también es útil ya que explica los factores inherentes al individuo que pueden alterar la biodisponibilidad y que causan la variabilidad intra e intersujeto, la cual afecta a las respuestas observadas en este tipo de estudios.
5. Se cuenta con un documento escrito, el cual contiene toda la información contenida en el sistema multimedia.
6. BIOEQU es un sistema informático computacional, ya que transmite la información a través de la computadora como herramienta física.
7. BIOEQU se presenta como una herramienta alternativa que pretende apoyar al profesor en la enseñanza de los Estudios de Bioequivalencia.
8. El sistema se desarrolló de acuerdo a un enfoque multidisciplinario, ya que se conjuntaron las áreas biofarmacéutica, de legislación farmacéutica y estadística para respaldar la información contenida en el sistema; computacional, para respaldar los aspectos técnicos en cuanto al manejo del sistema integrador de medios y el diseño y desarrollo del sistema en ambiente multimedia; y metodológica, la cual fue útil para el manejo de la información y para el diseño del diagrama de flujo de la misma.
9. La utilización de BIOEQU facilita al usuario el acceso a la información referente a la bioequivalencia de medicamentos administrados por vía oral, permitiendo revisar la información de manera diferente, sencilla, amena e interactiva, lo que hace posible seguir un ritmo de estudio personalizado.

10. Con base en mi experiencia como creadora de BIOEQU, puedo afirmar que el éxito del diseño y el desarrollo de un sistema multimedia depende de:

- Plantear el objetivo que se pretende alcanzar con el sistema multimedia.
 - Revisar con que infraestructura se cuenta para el desarrollo del sistema.
 - Establecer una metodología (actividades a realizar) y un cronograma de actividades.
- Cabe señalar que dentro de la metodología un factor determinante es la creación de una tabla de contenido del sistema y posteriormente la creación del diagrama de flujo de datos para poder establecer la interface de usuario y que el desarrollador posea una visión global del sistema. Generalmente la información del tema a desarrollar se encuentra en gran cantidad por lo que es necesario delimitar los temas que constituirán el sistema, así como su profundidad (tabla de contenido) y posteriormente establecer la relación y secuencia en que serán presentados (diagrama de flujo de datos) en el sistema.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

Añache J.M., (1983), "Biofarmacia", El Manual Moderno, México, pp. 3-11, 15, 22-35, 86-89, 92-93, 116-117, 127-156, 198-271, 276-314, 372, 391-392, 419.

Al-Chi A., R. Greenwood, (1995), "Pharmaceutical Test on Three Commercially Available L-Lysine Tablets", Pharmacopeial Forum, vol. 21, no. 5, pp. 1403-1406.

Bahena T. P., (1999), "Fluidiza. Desarrollo de un sistema computacional multimedia para explicar el proceso de fluidización aplicado a la farmacia industrial", Tesis de Licenciatura, UNAM-FES-Cuautitlán-Zaragoza, Q.F.B., pp. 51-70, 73-81.

Banker S.G., C. Rhoder, (1979), "Modern Pharmaceuticals", vol. 7, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Marcel Dekker, U.S.A., (edit. Yalkowsky, et al.), pp. 152-179.

Baxin, C.J., (1997), "Desarrollo de una aplicación para Windows que permita la gestión de la información farmacológica contenida en una base de datos", Tesis de Licenciatura, UNAM-FES-Cuautitlán-Zaragoza, Q.F.B., pp 3-4.

Bempong D.K., et al., (1999), "Development of a Dissolution Method for Levothyroxine Sodium Tablets", Pharmacopeial Forum, vol. 25, no. 1, pp. 7593-7614.

"Bioequivalencia y productos genéricos", (1997), Informacéutico, vol. 4, no. 4, pp. 26-32.

Cadwallader D.E., (1983), "Dissolution and Drug Absorption", en Biopharmaceutics and drug interactions, 3ª ed., Raven Press, U.S.A., pp. 51-66.

Casares P., (1987), "Informática, educación y dependencia" en Nuevas Tecnologías de Comunicación, Trillas, México, pp. 223-238.

Cid E., (1981), "Factores que influyen en la velocidad de disolución, Correlación entre los ensayos de disolución y los estudios de absorción in vivo, Influencia de factores tecnológicos y de formulación en la velocidad de disolución de preparados farmacéuticos" en Cinética de disolución de medicamentos, Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos, Washington, pp. 1-26, 57-70.

Clark, (1982), "Introducción a la Farmacocinética", Reverte, España, pp. 1-58.

Cruz R., (1998), "Apuntes de Tecnología Farmacéutica I", F.E.S. Cuautitlán, UNAM.

Devane J., (1999), "Tecnología de entrega de fármacos orales: análisis del paradigma solubilidad/permeabilidad", Pharm. Technol., vol. 3, no. 2, pp. 22-31.

Dighe S.V., et al., (1991), "Bioequivalence: A United States Regulatory Perspective" en Pharmaceutical Bioequivalence, Marcel Dekker, U.S.A., (edit. Welling P., et al.) pp. 347-380.

Eddington D.N., et al., (1998), "Development and Internal Validation of an In Vitro-In Vivo Correlation for a Hydrophilic Metoprolol Tartrate Extended Release Tablet Formulation", Pharmaceutical Research, vol. 15, no. 3, pp 466-472.

Establishing Bioequivalence: Speeding Development & Meeting Regulatory Requirements, (1999), Institute for International Research.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, (2000), Tomo I, SSA, pp. 245-249.

Fernández M.R., (1998), "Las Nuevas Tecnologías Aplicadas a la Educación", Universidad de Castilla la Mancha, 1-8.

Ferrer S.T., "Criterios generales para la elaboración de un manual de calidad para la industria farmacéutica, en ambiente multimedia", Tesina de Especialidad, UNAM-FES-Cuautitlán-Zaragoza, Q.F.B., 137 p.

Forgue S.T., et al., (1991), "Pharmacodynamic models in bioequivalence" en Pharmaceutical Bioequivalence, Marcel Dekker, U.S.A., (edit. Welling G.P., et al.), pp. 301-343.

Garduño R.J., (1999), "Curso Extraordinario de Biofarmacia (apuntes)", F.E.S. Cuautitlán, UNAM, s/p.

Gibaldi M., (1982), "Pharmacokinetics", Marcel Dekker, U.S.A., 494 p.

Gómez M., (1986), "Microcomputadoras y educación en México" en Nuevas Tecnologías de Comunicación, Trillas, México, pp. 187-203.

Guidance for Industry, BA and BE Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations, Draft Guidance, Food and Drug Administration, August 1999.

Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action, Draft Guidance, Food and Drug Administration, 1999.

Guidance for Industry, Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations, Food and Drug Administration, September 1997.

Guidance for Industry, Food-Effect Bioavailability and Bioequivalence Studies, Draft Guidance, Food and Drug Administration, October 1997.

Guidance for Industry, In vivo Bioequivalence Studies Based on Population and Individual Bioequivalence Approaches, Draft Guidance, Food and Drug Administration, October 1997.

Guidance for Industry, Statistical Procedures for Bioequivalence Studies using a Standard Two-Treatment Crossover Design, Food and Drug Administration, February 1997.

Guidance for Industry, SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation, Food and Drug Administration, September 1997.

Guidance for Industry, Topical Dermatological Drug Product NDAs and ANDAs-In Vivo Bioavailability, Bioequivalence, In Vitro Release, and Associated Studies, Draft Guidance, Food and Drug Administration, 1998.

Guidance for Industry, Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Containing Certain active Moieties/Active Ingredients Based on a Biopharmaceutics Classification System, Draft guidance, Food and Drug Administration, January 1999.

Guidance Oral Extended (Controlled) Release Dosage Forms, *In Vivo Bioequivalence and In Vitro Dissolution Testing*, Office of Generic Drugs.

Hanson W. , (1991), "Theoretical Concepts", en Handbook of Dissolution Testing, 2ª ed., Aster Publishing Corporation, U.S.A., pp. 13-26.

Hernández S.B., (2001), "Manual de operación para el manejo del cromatógrafo CLAR Waters y del software Millenium 2010 en ambiente multimedia", Tesis de Licenciatura, UNAM-FES-Cuautitlán-Zaragoza, Q.F.B., pp. 210-226, 229-235.

Jambhekar S.S., (1997), "Bioavailability and the Granule Properties" en Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Marcel Dekker, U.S.A., (edit. Parikh D.M.), pp. 471-481.

Jiménez D.J., (1998), "Manual de Buenas Prácticas de Manufactura en un Sistema Multimedia", Tesis de Licenciatura, UNAM-FES-Cuautitlán-Zaragoza, Q.F.B., 140 p.

Jung C.H., et al., (1990), "Biodisponibilidad de productos comerciales de clorhidrato de tetraciclina existentes en el mercado nacional", Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 21, no. 3, pp. 15-18.

López C.M., (1999), "Impacto de los Medicamentos Genéricos Intercambiables en México", Tesis de Licenciatura, UNAM-FES-Cuautitlán, Q.F.B., pp. 48-49, 50-70, 158-280.

López F.G., (1995), "Desarrollo y adaptación de programas de cómputo para fenómenos de transporte en ingeniería en alimentos", Tesis de Licenciatura, UNAM-FES-Cuautitlán, Q.F.B., pp. i-ii.

Malagón R.E., Oswaldo Malagón R., (1997), "Elaboración de un programa de computación para el análisis de perfiles de temperatura, velocidad del aire y humedad relativa en sistemas de almacenamiento en frío", Tesis de Licenciatura, UNAM-FES-Cuautitlán, Q.F.B., pp. 79-80, 108.

Metzler M.C., (1991), "Statistical criteria" en Pharmaceutical Bioequivalence, Marcel Dekker, U.S.A., (edit. Welling G.P., et al.), pp. 35-66.

Moore, J.W., (1996), "Mathematical Comparison of Dissolution Profiles", Pharm. Technol., pp. 64-74.

Mota G.J., et ál., (1999), "Enseñanza asistida y diseño de sitios web con ToolBook II", Alfaomega, México. 446 p.

Narvaez A.M., (2000), "Elaboración de un sistema computacional multimedia sobre disolución de polvos y tabletas", Tesis de Licenciatura, UNAM-FES-Cuautitlán-Zaragoza, Q.F.B., 195 p.

Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993, Etiquetado de medicamentos.

Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas, Diario Oficial de la Federación, Viernes 7 de mayo de 1999.

Palma J.A., et al., (1997), "Bioavailability of Oral Cyclosporine in Healthy Mexican Volunteers: Evidence for Interethnic Variability", Journal of Clinical Pharmacology, vol. 37, no. 7, pp. 630-634.

Pérez-Urizar J, et al., (2000), "Analgesic Efficacy and Bioavailability of Ketorolac in Postoperative Pain: A Probability Analysis", Archives of Medical Research, vol. 31, no. 6, pp.191-196.

Pollí J.E., et al., (1997), "Methods to Compare Dissolution Profiles and a Rationale for Wide Dissolution Specifications for Metoprolol Tartrate Tablets", Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 86, no. 6, pp. 690-700.

Rafael M.M., (1997), "Proyecto Mezclado. Sistema multimedia para apoyar la enseñanza de la Tecnología Farmacéutica", Tesis de Licenciatura, UNAM-FES-Cuautitlán-Zaragoza, Q.F.B., pp. 53-74, 100-111.

Rauws A.G., (1991), "Bioequivalence: A European Community Regulatory Perspective" en Pharmaceutical Bioequivalence, Marcel Dekker, U.S.A., (edit. Welling G.P., et al.), pp. 419-441.

Rivera, G.P., (1997), "Clataxón: una propuesta en Multimedia para la Enseñanza de la Taxonomía de Insectos", Tesis de Maestría, PEST y C. IPN, 110 p.

Rueda O.R., (1999), "Hipertexto, ambientes de aprendizaje y formación", Universidad Pedagógica Nacional, pp. 1-14.

Shein-Chung C., Lui Jen-Pei, (1992), "Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies", Marcel Dekker, U.S.A., (edit. Owen D.B.), pp. 1-93.

Shrikant V.D., et al., "Bioequivalence: A United States Regulatory Perspective" en Pharmaceutical Bioequivalence, Marcel Dekker, U.S.A., (edit. Welling G.P., et al), pp. 347-380.

Skoug J.W., et al., (1996), "Estrategia para el desarrollo y validación de pruebas de disolución para formas sólidas orales", Pharm. Technol., pp. 8-15.

Swarbrick J., (1977), "La disolución in vitro, la biodisponibilidad de fármacos y la espiral de la ciencia", Pharm. Technol., vol. 1, no. 3, pp. 25-27.

Voigt R., et al., (1982), "Biofarmacia" en Tratado de Tecnología Farmacéutica, Acribia, Zaragoza, Tomo II, pp. 662-755.

Wilbraham A.C., (1989), "Introducción a la química orgánica", Addison-Wesley Iberoamericana, México, pp. 216-219.