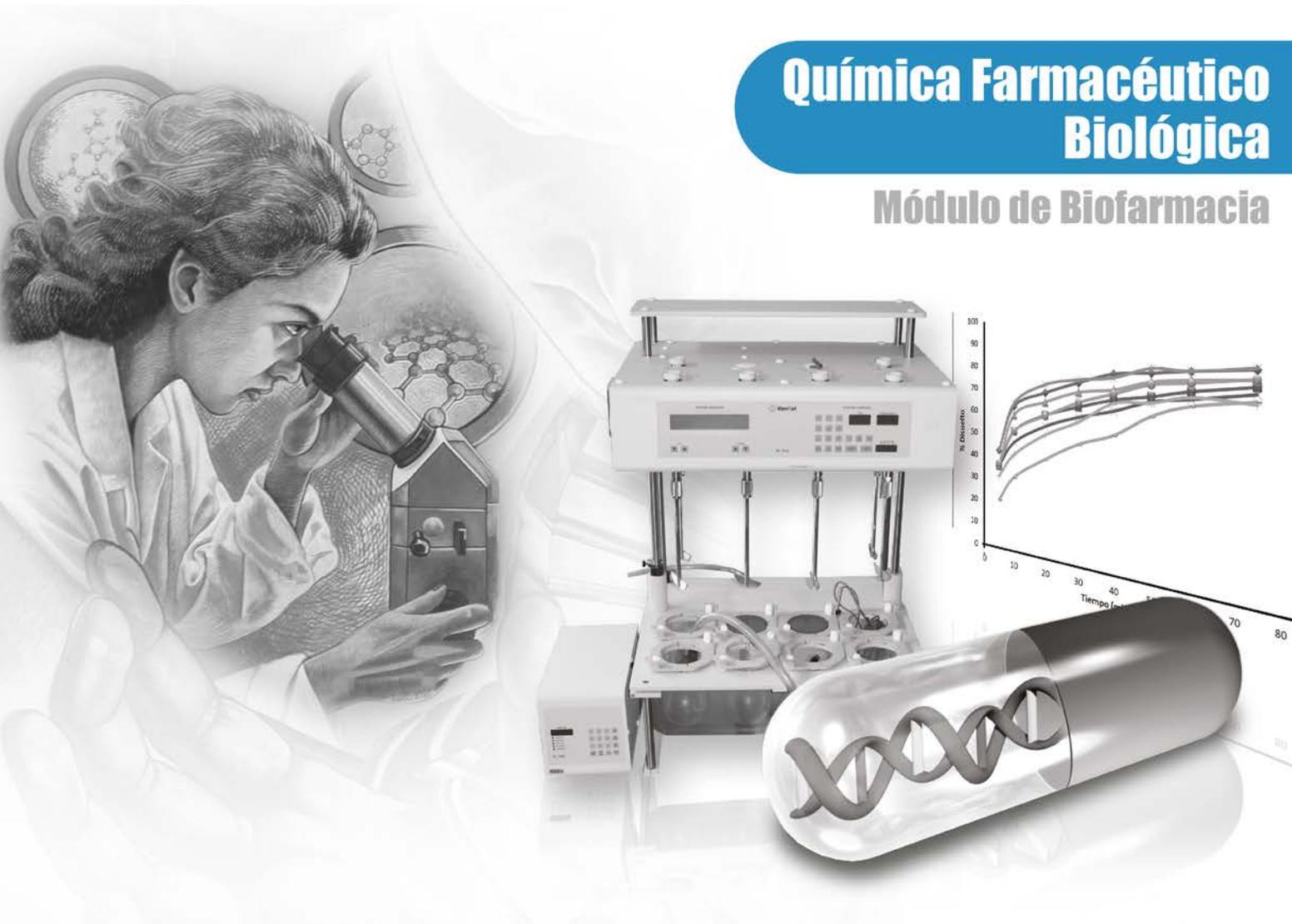


**Química Farmacéutica
Biológica**

Módulo de Biofarmacia



Protocolos Experimentales de Disolución para el Laboratorio de Biofarmacia Manual para el Estudiante

COORDINADORAS

Dra. Leticia Cruz Antonio

Dra. Virginia Fragozo Ruiz



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

Carrera de Química Farmacéutico Biológica

Módulo de Biofarmacia

**Protocolos Experimentales de Disolución
para el Laboratorio de Biofarmacia
Manual para el Estudiante**

COORDINADORAS

Dra. Leticia Cruz Antonio
Dra. Virginia Fragoso Ruiz

AUTORAS

QFB. Irma Alejandre Razo
M en F. María de Lourdes Cervantes Martínez
Dra. Leticia Cruz Antonio
QFB. Mónica Elizabeth Mendoza Jacobo
M en C. Alma Elena Ibarra Cazares
Dra. Virginia Fragoso Ruiz

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza



Datos para catalogación bibliográfica

Coordinadoras: Leticia Cruz Antonio, Virginia Fragoso Ruiz.

Autoras: Irma Alejandre Razo, María de Lourdes Cervantes Martínez, Leticia Cruz Antonio, Mónica Elizabeth Mendoza Jacobo, Alma Elena Ibarra Cazares, Virginia Fragoso Ruiz.

Protocolos Experimentales de Disolución para el Laboratorio de Biofarmacia. Manual para el Estudiante.

UNAM, FES Zaragoza, 2018.

84 págs.

Aprobado por el Comité Editorial de la FES Zaragoza, UNAM, el 31 de mayo de 2018, con número de registro: 0111-06-2018DPFESZ-A5.

Proyecto PAPIME 206214.

Diseño de portada: Carlos Raziel Leños Castillo.

Detalle del mural "Simbiosis universitaria" del Mtro. Alfredo Nieto.

Formación de interiores: Claudia Ahumada Ballesteros.

DERECHOS RESERVADOS

Queda prohibida la reproducción o transmisión total o parcial del texto o las ilustraciones de la presente obra bajo cualesquiera formas, electrónicas o mecánicas, incluyendo fotocopiado, almacenamiento en algún sistema de recuperación de información, dispositivo de memoria digital o grabado sin el consentimiento previo y por escrito del editor.

Protocolos Experimentales de Disolución para el Laboratorio de Biofarmacia. Manual para el Estudiante.

D.R. © Universidad Nacional Autónoma de México

Av. Universidad # 3000, Col. Universidad Nacional Autónoma de México, C.U.,
Delegación Coyoacán, C.P. 04510, México, D.F.

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

Av. Guelatao # 66, Col. Ejército de Oriente,
Delegación Iztapalapa, C.P. 09230, México, D.F.

Índice

Presentación	7
Primera Parte	11
Introducción al Laboratorio del módulo de Biofarmacia	
Segunda Parte	
Objetivo	15
Consideraciones Generales	15
1. Políticas	15
2. Planificación de actividades generales	16
3. Criterios de evaluación	18
Tercera Parte	
Protocolo 1. Determinación de la disolución intrínseca de un fármaco	
I. Objetivo general	23
II. Objetivos particulares	23
III. Sustento teórico	23
IV. Recursos materiales	26
V. Método y descripción de técnicas	27
VI. Presentación de resultados	30
VII. Evaluación	32
VIII. Referencias	33
Protocolo 2. Diferencias en el perfil de disolución al variar las revoluciones por minuto del elemento agitador en formas sólidas de liberación inmediata con principios activos altamente solubles	
I. Objetivo general	35
II. Objetivos particulares	35
III. Sustento teórico	35
IV. Recursos materiales	37
V. Método y descripción de técnicas	38
VI. Presentación de resultados	40
VII. Evaluación	41
VIII. Referencias	41
Protocolo 3. Comparación de perfiles de disolución de una forma de dosificación sólida: tabletas (medicamento genérico frente medicamento referencia)	
I. Objetivo general	43
II. Objetivos particulares	43
III. Sustento teórico	43
IV. Recursos materiales	46
V. Método y descripción de técnicas	47
VI. Presentación de resultados	50
VII. Evaluación	51
VIII. Referencias	52

Protocolo 4. Perfiles de disolución para una suspensión farmacéutica	
I. Objetivo general	53
II. Objetivos particulares	53
III. Sustento teórico	53
IV. Recursos materiales	55
V. Método y descripción de técnicas	56
VI. Presentación de resultados	59
VII. Evaluación	60
VIII. Referencias	61
Protocolo 5. Comportamiento de la disolución <i>in vitro</i> de un principio activo en supositorio	
I. Objetivo general	63
II. Objetivos particulares	63
III. Sustento teórico	63
IV. Recursos materiales	65
V. Método y descripción de técnicas	67
VI. Presentación de resultados	69
VII. Evaluación	70
VIII. Referencias	70
Anexo A Lista de Cotejo	73
Anexo B Cuadros	81

Presentación

Con la finalidad de promover el mejoramiento del proceso enseñanza-aprendizaje que impacte en el desarrollo de la metodología de investigación y facilite los valores científicos en los alumnos, se ha generado *Protocolos Experimentales de Disolución para el Laboratorio de Biofarmacia, Manual para el Estudiante*.

El *Manual de Protocolos Experimentales de Disolución para el Laboratorio de Biofarmacia* pretende ampliar, profundizar, comprobar y consolidar los fundamentos teóricos en el tema de disolución de medicamentos para el laboratorio del módulo de Biofarmacia.

Protocolos Experimentales de Disolución para el Laboratorio de Biofarmacia, Manual para el Estudiante es un material que presenta la planificación de las actividades generales y comunes aplicables al Laboratorio de Biofarmacia de la carrera de Química Farmacéutica Biológica (QFB) en la FES Zaragoza, a través cinco propuestas de proyectos de investigación factibles a desarrollarse en el laboratorio, mismas que relacionan los objetivos de aprendizaje con las competencias a desarrollar en el tema referido, por medio de diversas actividades formativas para el estudiante, enfatizando los puntos críticos a considerar en su aprendizaje.

El diseño de cada protocolo ubica los apartados de: título, objetivos, sustento teórico, materiales e instrumentos, método y descripción de técnica, presentación de resultados, evaluación y referencias documentales.

En el diseño de cada uno de los protocolos propuestos se ha considerado una serie de conocimientos y contenidos procedimentales, así como destrezas manuales y habilidades intelectuales para el manejo y aplicación de conocimientos teóricos adquiridos previamente por los alumnos en el desarrollo de su formación profesional. Las actitudes del trabajo científico en el laboratorio son aplicables al contexto laboral al que próximamente se incorporaran los egresados.

Las autoras agradecen al Programa de Apoyo para la Innovación y Mejoramiento de la Enseñanza (PAPIME) PE 206214, de la Dirección General del Personal Académico (DGAPA) de la UNAM, por su apoyo a la realización de este escrito.

Primera Parte

Introducción al Laboratorio del módulo de Biofarmacia

En el noveno semestre de la carrera de Química Farmacéutico Biológica (QFB) se encuentra ubicado el módulo de Biofarmacia, cuya descripción curricular se presenta en el Cuadro 1. El Laboratorio de Biofarmacia es el componente práctico con carácter obligatorio para los alumnos que cursan el módulo de Biofarmacia, tanto para la salida terminal Farmacia Industrial como Farmacia Clínica.

Cuadro 1 Descripción curricular del módulo de Biofarmacia de la carrera de QFB en la FES Zaragoza¹

Carrera Química Farmacéutico Biológica	
Módulo de Biofarmacia	Semestre: Noveno
	Orientación: Farmacia Industrial, Farmacia Clínica
	Modalidad: Teórico – Práctico
	Horas teóricas: 5 para Farmacia Industrial 4 para Farmacia Clínica
	Horas Laboratorio: 4 en ambas salidas
	Carácter: Obligatorio
	Créditos: 14 para Farmacia Industrial 12 para Farmacia Clínica

En el módulo de Biofarmacia se integran los conocimientos adquiridos en módulos antecesores, tales como: Tecnología farmacéutica, Desarrollo analítico, Estadística, Evaluación de fármacos y medicamentos, así como Bioquímica celular y de los tejidos, entre otros.

Los conocimientos y habilidades previamente adquiridos serán los cimientos imprescindibles para que el estudiante comprenda y valore la metodología farmacéutica y biofarmacéutica para el estudio de la triada: fármaco-forma farmacéutica-organismo.¹

¹ *Plan de estudios de la carrera de Química Farmacéutico Biológica*, 2003 (Modificación al *Plan de estudios de la carrera de Química Farmacéutico Biológica* de 1998). Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, México.

En el módulo de Biofarmacia se integran los conocimientos adquiridos en módulos antecesores, tales como: Tecnología farmacéutica, Desarrollo analítico, Estadística, Evaluación de fármacos y medicamentos, así como Bioquímica celular y de los tejidos, entre otros.

Los conocimientos y habilidades previamente adquiridos serán los cimientos imprescindibles para que el estudiante comprenda y valore la metodología farmacéutica y biofarmacéutica para el estudio de la triada: fármaco-forma farmacéutica-organismo.²

Además de lo indicado en este manuscrito, el alumno tendrá que seguir y aplicar de manera rutinaria todos los lineamientos marcados en Manual de *Procedimientos para el Laboratorio de Biofarmacia*³ (MPLB), que regula los procedimientos experimentales y las normas de convivencia y respeto al interior del laboratorio. Además, el alumno empleará los procedimientos normalizados de operación, instructivos y demás documentación en el *Manual de Gestión de Calidad*⁴ de la Planta Piloto Farmacéutica.

Protocolos experimentales de disolución para el Laboratorio de Biofarmacia. Manual para el Estudiante está conformado por cinco proyectos, enfocados a conceptos relevantes en el tema de disolución de fármacos y medicamentos que suelen presentarse en el área Biofarmacéutica. En cada uno de ellos, se indican acciones generales a seguir para su desarrollo, esperando que el alumno aplique, integre y enriquezca los conceptos fisicoquímicos, tecnológicos, analíticos, estadísticos y aspectos experimentales, fundamentales para el estudio de la disolución de medicamentos.

Los proyectos experimentales centran sus contenidos en: los factores que modulan la disolución de un fármaco puro y de un fármaco contenido en un medicamento o forma farmacéutica, identificación de las etapas de disolución a partir de un medicamento específico, su relación con la biodisponibilidad y la distinción de las diferentes cinéticas de disolución que pueden presentarse en formas farmacéuticas convencionales o no convencionales. Así como también en la resolución de cuestiones numéricas (operaciones matemáticas básicas, representaciones gráficas, cálculos estadísticos, entre otros) derivadas de la realización de trabajo experimental, con ellos se ejercitarán los conceptos y técnicas estudiadas, para profundizar en el entorno material e instrumental básico y humano de trabajo en el laboratorio.

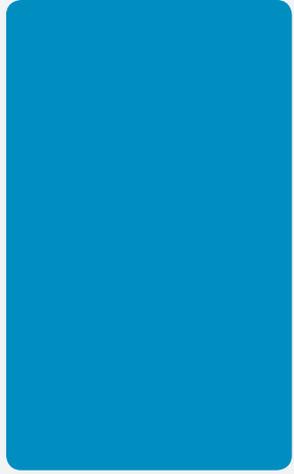
Cabe señalar que en todo momento y de forma responsable se deberán seguir: las normas de seguridad establecidas en un cualquier laboratorio universitario, la aplicación de las buenas prácticas de laboratorio y buenas prácticas de fabricación para el manejo de equipos, así como el desarrollo de las metodologías y/o técnicas propuestas.

2 *Plan de estudios de la carrera de Química Farmacéutico Biológica*, 2003 (Modificación al *Plan de estudios de la carrera de Química Farmacéutico Biológica* de 1998). Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, México.

3 *Manual de Procedimientos para el Laboratorio de Biofarmacia*, ML-007-01-04, carrera de QFB, Área Farmacéutica, FES Zaragoza, UNAM, 2011.

4 Sandoval-López Ma. C. *Manual de Gestión de Calidad. Planta Piloto Farmacéutica*. MCC-00-14, carrera de QFB, Área Farmacéutica, FES Zaragoza, UNAM, 2014.

Segunda Parte



Objetivo

Promover el desarrollo de conocimientos, habilidades, actitudes y valores de los estudiantes del Laboratorio de Biofarmacia para mejorar de las actividades experimentales dentro del laboratorio, a través de la indicación de acciones generales a seguir para el desarrollo del protocolo indicado.

Consideraciones generales

1. Políticas

Los laboratorios donde se desarrollan las actividades prácticas del Laboratorio de Biofarmacia, se ubican dentro de las instalaciones de la Planta Piloto Farmacéutica.

De acuerdo con el *Manual de Gestión de Calidad*,³ el cual define la política y objetivos de la Planta Piloto Farmacéutica (PPF) y que establece los lineamientos generales del sistema de calidad, para mantener el desarrollo adecuado de las operaciones en el Laboratorio de Biofarmacia, a fin de asegurar su comprensión por parte de todos los involucrados en actividades experimentales en la PPF, todos los alumnos que cursen el laboratorio deberán:

- a) Conocer, seguir y cumplir con todos los procedimientos normalizados de operación, instructivos y demás documentación referida en el *Manual de Gestión de Calidad de la Planta Piloto Farmacéutica*³ con la finalidad de generar acciones que favorezcan las buenas prácticas que lleven a la eficiencia y eficacia de todas las actividades involucradas en el proceso experimental en el laboratorio, para evitar la pérdida de tiempo, esfuerzo y materiales a fin de fomentar la cultura de la calidad.
- b) Conocer, seguir y cumplir los lineamientos enmarcados en el *Manual de Procedimientos para el Laboratorio de Biofarmacia*² (MPLB) para lograr el cumplimiento de los objetivos que se pretenden.
- c) Cumplir con el horario y lugar asignado para las actividades prácticas.

Los procedimientos normalizados de operación, instructivos y demás documentación referida en el *Manual de Gestión de Calidad de la Planta Piloto Farmacéutica* incluyendo el MPLB, se encuentran en resguardo en la oficina del Laboratorio de Control de Calidad de la PPF y a los cuales se puede tener acceso previa autorización del técnico académico del área de Control de Calidad.

2. Planificación de actividades generales

De acuerdo con el Calendario escolar, autorizado por la Comisión del Trabajo Académico del Consejo Universitario y el Colegio de Directores de la UNAM,⁴ se contará con 16 sesiones cubriendo cuatro horas por sesión práctica según lo referido en el programa de estudios del módulo de Biofarmacia del *Plan de estudios de la carrera de QFB*. Y conforme lo indicado en el MPLB el alumno inscrito en el laboratorio de Biofarmacia en la:

Sesión Introductoria

En la sesión inicial el alumno:

- En la sesión inicial el alumno: - Discernirá el funcionamiento general del Laboratorio de Biofarmacia para ubicar sus compromisos y alcances durante su estancia y desarrollo experimental a través de la comprensión del MPLB.
- Reconocerá el número de equipo asignado y el nombre de los proyecto(s) de investigación a realizar en el laboratorio por cada equipo de trabajo del que será responsable.
- Comprenderá las disposiciones enunciadas por el profesor sobre el alcance de los objetivos y el diseño el protocolo asignado, de acuerdo a las sesiones contempladas para la realización del mismo y los recursos disponibles.
- Atenderá a todas las indicaciones vertidas por el profesor, referentes a los puntos esenciales a ser considerados para la presentación escrita del protocolo de investigación a desarrollar en el laboratorio y que serán plasmados en la bitácora general de trabajo para dar cumplimiento a lo estipulado en el MPLB, así como las sugerencias en este *Manual de Protocolos Experimentales de disolución para el Laboratorio de Biofarmacia*.
- Admitirá la vía de comunicación a entablar con su profesor fuera del horario de clase (presencial y/o electrónica) para establecer cuestionamientos sobre el tema y/o actividades a realizar.

⁴ Subdirección de Sistemas de Registro Escolar, Registro de actividades en el ciclo de planeación. Disponible en: <https://www.dgae-siae.unam.mx/actividades/reinscripciones/> 17 /11/2014.

- Actividades fuera de laboratorio: conforme a los términos establecidos por el profesor, el alumno se encargará de plantear diversos cuestionamientos, resoluciones y/o propuestas que conlleven a obtener un protocolo de investigación acorde a los objetivos deseados.

Sesión grupal y común

En una sesión posterior a la sesión introductoria al laboratorio (sesión dos):

- Cumplirá con la exposición oral del proyecto de investigación, asignado a su equipo de trabajo llamado seminario inicial y atenderá, si así procediera, puntos sugeridos por el profesor para: corregir, limitación de actividades y/o condiciones que no hagan factible la realización del proyecto asignado, así como cuestionamientos que respondan a dudas conceptuales o de metodología planteados por los profesores del laboratorio.
- Considerará que los métodos, técnicas y criterios que proponga sean farmacopeicos cuando así apliquen, de lo contrario éstos cubrirán lo descrito en el MPLB (Anexo 1, inciso K, del *Instructivo para la elaboración del protocolo de investigación del Laboratorio de Biofarmacia*), dado que la descripción detallada del trabajo experimental es fundamental para todo trabajo científico, el cual deberá ser reproducido.
- Entregará al profesor el escrito del protocolo de investigación a desarrollar en el laboratorio (deberá contemplar todos los puntos mencionados en el anexo I del MPLB, *Instructivo para la elaboración del protocolo de investigación del Laboratorio de Biofarmacia*) en la bitácora general del laboratorio para su aprobación, la cual a su vez cumplirá con todos los requisitos de forma y contenido que marca el Procedimiento Normalizado de llenado de bitácoras para Tecnología Farmacéutica (PNO llenado de bitácoras de TF).⁵
- Actividades fuera de laboratorio: El alumno continuará con la revisión bibliográfica complementaria y/o correcciones al protocolo sí las hubiera.

Sesiones Experimentales

- Realizará las actividades prácticas correspondientes a la sesión de acuerdo con el cronograma del protocolo previamente aprobado por el profesor, asumiendo el rol de químico analítica para las mismas y conforme con lo establecido en el MPLB aplicando y cumpliendo las buenas prácticas de laboratorio y/o buenas prácticas de fabricación, dependiendo de la actividad experimental que se esté desarrollando.
- Contará con la supervisión y apoyo por el profesor para lograr desarrollar sus competencias analíticas de la mejor forma.

⁵ Procedimiento normalizado para el llenado de Bitácoras de trabajo para Tecnología Farmacéutica, PNO-0098-11-03, carrera de QFB, Área Farmacéutica, FES Zaragoza, UNAM. México: UNAM; 2011

Sesión grupal y común

En una sesión previa a la última asignada para el término del semestre:

- Expondrá oralmente los resultados finales de uno de los proyectos de investigación realizados en el laboratorio en un seminario final, como se indica en el anexo 2 del MPLB. Atendiendo sí así procediera, los cuestionamientos emitidos por el(los) profesor(es) para corregir, mejorar o contribuir a lo expuesto por el equipo de trabajo.
- Entregará al profesor su bitácora individual de trabajo y la bitácora general con el registro final de todos los datos de la conclusión del proyecto de investigación asignado, el informe final y, si así hubiera sido acordado con el profesor, la impresión del cartel correspondiente. La entrega de los productos anteriormente mencionados será conforme a lo requerido por el MPLB, de lo contrario no será recibido por el profesor y provocará el demérito correspondiente en la calificación.
- Responderá el examen general de conocimientos para el Laboratorio de Biofarmacia, mismo que será aplicado por el profesor.
- Actividades fuera de laboratorio: Pedirá al profesor su apoyo para plantear nuevas aportaciones o resolver que contribuyan a mejorar de la propuesta de presentación y entrega de productos, por los integrantes del equipo de trabajo.

Sesión grupal y común

En la sesión final de labores del Laboratorio de Biofarmacia en el semestre (última sesión):

- Recibirá por parte de su profesor la calificación final correspondiente al Laboratorio de Biofarmacia.
- Asistirá en conjunto con los alumnos restantes y los profesores al seminario general del área farmacéutica y / o jornadas estudiantiles, eventos organizados por los profesores del área farmacéutica y/o coordinador de área farmacéutica, sí así lo hubieran convenido previamente.

3. Criterios de Evaluación

Los criterios bajo los cuales se evaluará lo realizado en el laboratorio bajo este manual, será de acuerdo con:

- A. Lo descrito en el punto “V. Evaluación del Laboratorio” del MPLB.
- B. Los aspectos contenidos en las listas de cotejo: presentación oral de protocolo (Seminario), bitácora general de trabajo, bitácora individual de trabajo, trabajo individual y cartel (Anexo A de este documento).
- C. La aprobación de la evaluación diagnóstica inicial o final que los profesores requirieran.

El cuadro 2, describe la asignación numérica que será empleada en la asignación de las calificaciones en el laboratorio:

Cuadro 2 Descripción de asignación numérica para asignación de calificaciones en el Laboratorio de Biofarmacia.

Calificación Numérica	Descripción
10	Nivel excepcional. Supera lo esperado. El alumno investiga sobre el tema; ubica, relaciona y aplica los conceptos teóricos al desarrollo experimental, aplica las BPL y BPF. Propone y ejecuta mejoras al protocolo de investigación. Cumple con todo lo referido en el apartado “ <i>V. Evaluación del Laboratorio</i> ” del MPLB y demás PNO que apliquen.
9	Sobresaliente. Nivel mínimo de error, cumple con todos los criterios referidos en el punto “ <i>V. Evaluación del Laboratorio</i> ” del MPLB. El alumno investiga sobre el tema; ubica, relaciona y aplica los conceptos teóricos al desarrollo experimental, aplica las BPL y BPF.
8	Nivel notable. Cumple mayoritariamente con los criterios referidos en el punto “ <i>V. Evaluación del Laboratorio</i> ” del MPLB, cumple y aplica las BPL y BPF.
7	Buen desempeño, cumple moderadamente con los criterios referidos en el punto “ <i>V. Evaluación del Laboratorio</i> ” del MPLB y demás PNO que apliquen.
6	Nivel de suficiente. Cumple mínimamente con todo lo referido en el punto “ <i>V. Evaluación del Laboratorio</i> ” del MPLB y demás PNO que apliquen
5	Desempeño por debajo de lo esperado. Tiene una alta frecuencia de errores. No cumple con la mayoría de los puntos referidos en el apartado “ <i>V. Evaluación del Laboratorio</i> ” del MPLB y demás PNO que apliquen.
NP	No presentado. El alumno está inscrito en el módulo, pero nunca se presenta al laboratorio.

Tercera Parte

Determinación de la disolución intrínseca de un fármaco

I. Objetivo general

- Determinar la constante de velocidad de la disolución intrínseca de un fármaco con el Aparato de Wood.

II. Objetivos particulares

- Caracterizar fisicoquímicamente el fármaco de prueba seleccionado para determinar la constante de velocidad de la disolución intrínseca, de acuerdo a las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) y/u otras farmacopeas disponibles que así lo estipulen.
- Presentar un protocolo de validación con los parámetros que determinen la confiabilidad de un método analítico espectrofotométrico, aplicado en la disolución intrínseca del fármaco en estudio.
- Calificar el aparato de Wood, de acuerdo a la United States Pharmacopeia vigente, enfatizando en el control de los parámetros que apliquen en esta prueba.
- Analizar y documentar los resultados obtenidos para determinar la constante de velocidad en los perfiles de disolución intrínseca del fármaco en estudio.

III. Sustento teórico

La disolución tiene un papel importante en la liberación de fármacos de preparaciones farmacéuticas. El enfoque principal de la prueba de disolución se ubica en el área de control de calidad y del desarrollo farmacéutico, con el fin de obtener y utilizar la información sobre la composición y las variables de fabricación, como es la fuerza de compresión, la selección de los excipientes y el efecto del mezclado. La caracterización de la disolución en el estado sólido de los diferentes principios activos, es una función no solamente de las dimensiones de las partículas (tamaño, forma, área superficial efectiva, entre otras), sino también de las propiedades micrométricas, tales como la distribución de tamaño de

partícula, además factores como el ángulo de contacto, humectabilidad y las propiedades fisicoquímicas que afectan el desempeño de la disolución de los polvos.¹

En el diseño de medicamentos, para los estudios de preformulación y formulación dentro del diseño de medicamentos, se hace especial énfasis en la influencia del estado de agregación de las moléculas de los sólidos sobre sus propiedades fisicoquímicas, farmacológicas, farmacocinéticas y de estabilidad. La determinación de la velocidad de disolución intrínseca es una herramienta cada vez más importante en el área de investigación farmacéutica, que permite la caracterización de formas cristalinas y polimórficas del fármaco puro, mediante la exposición de un área de superficie constante al medio de disolución.²

Entre las características que juegan un papel relevante relacionado con el proceso de absorción del fármaco se pueden mencionar las siguientes: biofarmacéuticas (solubilidad, disolución, estabilidad química, permeabilidad y efecto del primer paso); farmacocinéticas (aclaramiento renal, vida media biológica, unión a proteínas y volumen de distribución), farmacéuticas (formulación y forma de dosificación) y fisiológicas (pH, enzimas, movilidad intestinal). Todos estos parámetros controlan la velocidad y el grado en el que un fármaco llega al sitio de acción.^{3,4}

DISOLUCIÓN INTRÍNSECA

La velocidad de disolución intrínseca (IDR, por sus siglas en inglés), se define como la velocidad de disolución de una sustancia activa pura, donde las condiciones de superficie, temperatura, agitación, pH del medio y la fuerza iónica son todos constantes. A través de la disolución intrínseca, es posible obtener datos sobre la pureza química y la equivalencia de fármacos procedentes de diversos proveedores. Esta información está relacionada con la variabilidad de las materias primas existentes en el mercado, ya que en su mayoría provienen de distintos procesos de síntesis, específicamente en las etapas finales de la cristalización; lo que resulta en diferentes tamaños de partícula, grados de hidratación y forma cristalina para un sólo fármaco.^{3,4}

La determinación de la disolución intrínseca se considera como una herramienta de caracterización del estado sólido de los fármacos, entre los que se distinguen la determinación de parámetros termodinámicos asociados con la transmisión de las fases cristalinas, el grado de hidratación, la investigación de fenómenos de transferencia de masa en los procesos de disolución, la evaluación de la velocidad de disolución de un fármaco en diferentes medios (variación de pH o uso de surfactantes), así como la relación entre la velocidad de disolución de una sustancia activa y su forma cristalina.⁴

La velocidad de disolución intrínseca de compuestos puros se determina con el aparato de Wood (Figura 1). Se trata de un sistema de disco rotatorio, comúnmente utilizado para esta prueba. Las características de uso del aparato de Wood incluye un equipo de disolución convencional, mismo que tiene una cavidad para colocar el fármaco, así como una prensa para la formación del fármaco "compactado". La geometría y tamaño de la superficie expuesta del fármaco es conocida. Es recomendable que el aparato

de Wood cuando sea colocado en el equipo de disolución, se realice en el lugar de menor variabilidad hidrodinámica.⁴

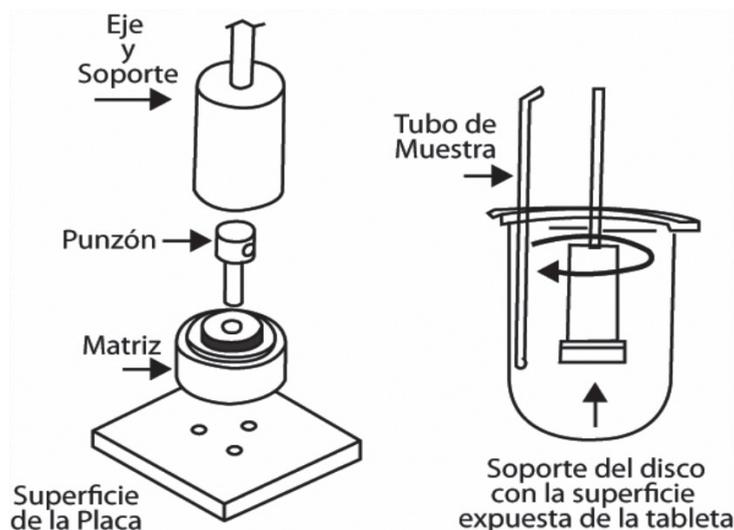


Figura 1

Aparato de Wood para disolución intrínseca (cortesía VanKel Technology Group).

Para calcular la velocidad de disolución intrínseca se debe graficar la cantidad acumulada del fármaco de prueba disuelto por unidad de superficie (fármaco compactado), en función del tiempo hasta que se disuelve el 10%. La cantidad disuelta acumulada por unidad de superficie está dada por la cantidad disuelta acumulada en cada punto de tiempo dividida por la superficie expuesta (0.5 cm^2). Se debe efectuar la regresión lineal de los puntos obtenidos hasta que se disuelve el 10%, incluyendo este valor. La velocidad de disolución intrínseca del fármaco de prueba se calculará en $\text{mg por minuto por cm}^2$ ($\text{mg cm}^{-2} \text{ min}^{-1}$) y se determina a partir de la pendiente de la línea de regresión, denominándola como, constante de velocidad de la disolución intrínseca.⁹

Como se ha mencionado la IDR varía de acuerdo a las propiedades del fármaco y es una función del coeficiente de difusión del medicamento y del espesor de la interfaz sólido/líquido. Esto implica que la velocidad de disolución influye directamente en el control de la liberación del fármaco de la forma farmacéutica, de tal forma que si K_d es mayor o igual a 1.0 mg/min/cm^2 , implicaría una liberación sin problemas, y un valor de K_d menor o igual a 0.1 mg/min/cm^2 , implicaría limitación en la velocidad de liberación que afecta la biodisponibilidad del fármaco.^{5,6}

IV. RECURSOS MATERIALES

1. Materiales:

- Laboratorio asignado para el Módulo de Biofarmacia.
- *Manual de Procedimientos para el Laboratorio de Biofarmacia (MPLB)*.
- Procedimiento Normalizado de Operación para el llenado de Bitácoras para Tecnología Farmacéutica (PNO llenado de bitácoras para Tecnología Farmacéutica, vigente).
- Procedimientos Normalizados de Operación de cada uno de los instrumentos a utilizar en la determinación de la disolución intrínseca.

2. Reactivos:

- Sustancia de referencia de acetaminofén.

3. Materias primas:

- Acetaminofén polvo. Grado Farmacéutico.

4. Material de vidrio:

- Gradillas.
- Tubos de ensayo de 13 x 150 mm.
- Jeringas de plástico de 3 y/o 5 mL.
- *Kit* de vasos y aditamentos del Aparato de disolución.
- Matraces volumétricos de diferentes capacidades.
- Micropipetas de diversos volúmenes.
- Pipetas graduadas, diversos volúmenes.
- Pipetas volumétricas, diversos volúmenes.
- Probeta de 1000 mL.
- Tubos de ensaye.
- Vasos de precipitados de diferentes capacidades.

5. Equipos e Instrumentos:

- Aparato de Wood.

IV. RECURSOS MATERIALES

- Balanza Analítica.
- Cronómetro.
- Aparato de Disolución.
- Baño ultrasonido.
- Espectrofotómetro de UV/Visible.
- Parrilla de calentamiento y agitación.
- Prensa hidráulica.
- Termómetro de -10 a 50°C.

V. Método y descripción de técnicas

1. Control de calidad al fármaco en estudio.

- A. Las pruebas correspondientes a la descripción, solubilidad, ensayos de identidad, pH, tamaño de partícula y valoración del principio activo, se deberán realizar conforme a lo establecido en la Monografía del fármaco en estudio de la FEUM vigente.
- B. Si el fármaco en estudio se refiere al Acetaminofén, realizar un método analítico espectrofotométrico, considerando una concentración final tanto de la solución de referencia como de la muestra de 12 µg/mL.

2. Método analítico para cuantificar al fármaco disuelto.

- A. El método analítico para cuantificar el fármaco disuelto será espectrofotométrico y para la validación se debe elaborar un protocolo de validación, documentado en la bitácora general de trabajo de acuerdo con lo establecido en el *Manual del Laboratorio de Biofarmacia* (MPLB), que contemple lo siguiente:
 - a) Los parámetros de validación con el fármaco (sustancia de referencia) a determinar serán: linealidad, precisión y estabilidad de la muestra, de acuerdo a los parámetros de validación que apliquen con el fármaco y con la materia prima de prueba, que establece la NOM-177-SSA1 vigente.
 - b) Los parámetros de validación métoo (materia prima de prueba) deberán incluir: linealidad, exactitud, precisión-repetibilidad y precisión-reproducibilidad. Tanto para el fármaco como para el método la

presentación del protocolo experimental, deberá definir y establecer la metodología experimental a desarrollar para cada parámetro, así como los criterios de aceptación establecidos en la NOM-177-SSA1 vigente.

3. Calificación física del aparato de disolución.

Para la calificación del aparato de disolución intrínseca de Wood, debe realizarse conforme al método general (1087) de la Farmacopea de los Estados Unidos (United States Pharmacopeia).⁹ Se deben evaluar para la calificación los parámetros indicados en el Cuadro 1.

4. Determinación de la constante de la velocidad disolución intrínseca.

A. Preparación de la curva de calibración:

Para el caso del Acetaminofén, preparar una solución estándar de concentración conocida, a partir de la cual hacer las diluciones necesarias, por triplicado, para obtener las siguientes concentraciones: 12, 10.8, 8.4, 6.0, 4.8, 3.6 y 2.16 µg/mL. Las diferentes diluciones del estándar se miden en el espectrofotómetro en la región de UV a una longitud de onda de 244 nm.

Cuadro 1 Parámetros para la calificación del equipo.

Parámetro	Especificación
Vaso	Altura: 160 mm a 210 mm Diámetro interno: 98 mm a 106 mm Capacidad: 1000 mL Tapa ajustable
Temperatura del baño de agua	37°C ± 0.5°C
Eje transmisor	9.4 mm a 10.1 mm de diámetro
Eje transmisor con matriz del Wood	Altura del fondo del vaso a la superficie de la matriz 3.8 cm
Centrado del vástago	≤ 2.0 mm por rotación de 360°
Velocidad de rotación del dispositivo de agitación	Velocidad constante de acuerdo a lo indicado en la monografía. 2 rpm o 4% el que resulte mayor
Medio de disolución	Evitar la presencia de gases disueltos. Utilizar un método para desgasificar
Volumen del medio	± 1.0% del especificado
pH del medio	± 0.5% unidades de lo especificado
Equilibrio y temperatura del medio	37°C ± 0.5°C La diferencia de temperatura para cada vaso no debe variar más de 0.2°C

B. Preparación de los comprimidos para la disolución intrínseca:

En la prensa hidráulica (Figura 2) se comprime el principio activo de prueba, utilizando la matriz del aparato de Wood (Figura 3a). Al pesar exactamente 500 mg de muestra para llenar la matriz y aplicar una presión de aproximadamente 2.0 Kgf/cm² manteniendo ésta por 1 minuto. La presión debe ser la necesaria para formar un compacto que no se desintegre. El diámetro del comprimido esperado es de 1.0 cm aproximadamente.

Una vez comprimido el polvo, atornillar la cabeza de la matriz del Wood en el soporte requerido para insertarlo en el aparato de disolución (Figura 3b y 3c).⁹



Figura 2 Prensa hidráulica para comprimir el fármaco de prueba.

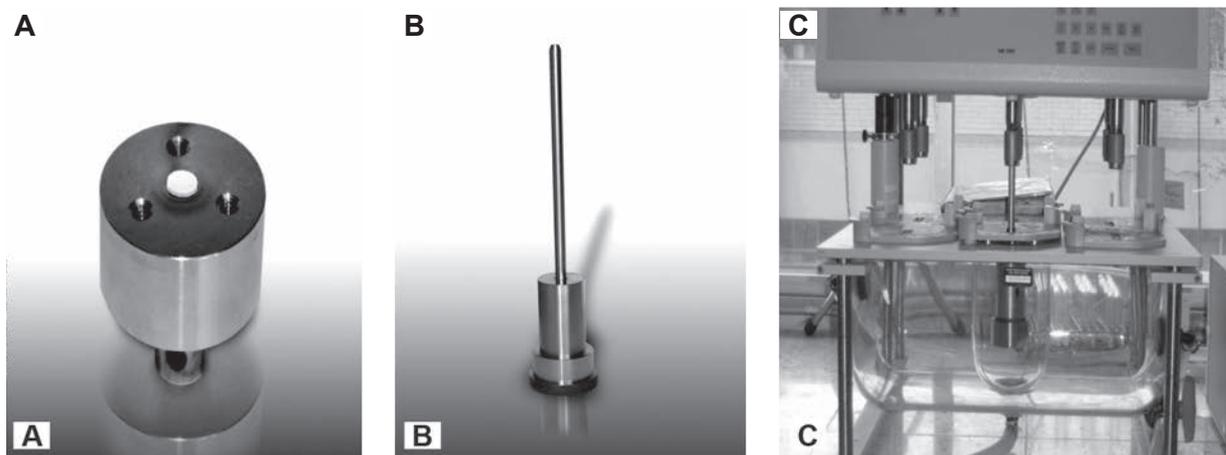


Figura 3 Componentes del aparato de Wood para la disolución intrínseca. A la izquierda matriz de compresión del Aparato de Wood (a), soporte o vástago del equipo con la matriz acoplada (b) y Aparato de Wood dentro del vaso colocado a una distancia de 3.8 cm del fondo del recipiente (c).

C. Proceso de disolución:

a) Las condiciones experimentales para desarrollar los perfiles de disolución intrínseca en el caso del Acetaminofén son las siguientes:

- Se utilizan 900 mL de agua destilada desgasificada, como medio de disolución.
- La temperatura del medio debe ser de 37°C ±0.5.
- La velocidad de agitación se establece en 75 rpm.
- Cuando se trate del Acetaminofén, se recomiendan los siguientes tiempos de muestro: 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27 y 30 min. Tomando volúmenes de 3 mL en cada tiempo, reponiendo el volumen del medio de disolución después de muestrear.
- En el caso de que se requiera, se deberán realizar las diluciones necesarias, con el medio de disolución, para conservar el rango de concentraciones indicadas en la curva de calibración.
- La lectura de las muestras se realizan en un espectrofotómetro de luz UV/Visible a una longitud de onda de 244 nm, en el caso de Acetaminofén.

VI. Presentación de resultados

Presentar los resultados obtenidos de la parte experimental de este protocolo en tablas y gráficas de acuerdo con lo siguiente:

1. Control de calidad del fármaco en estudio.

Cuadro 2 Control de calidad del fármaco en estudio.

Ensayo*	Especificación	Resultado
Descripción		
Identidad		
Solubilidad		
Tamaño de partícula		
Valoración		

* Adicionar los datos del proveedor de la materia prima y de la sustancia de referencia usada.

2. Método analítico utilizado en la determinación de la constante de disolución intrínseca.

Para la cuantificación del fármaco de interés, se presentará la gráfica correspondiente de concentración del fármaco contra respuesta medida y la correspondiente ecuación de la recta (ver ejemplo en la Figura 4). Posteriormente un concentrado con los parámetros validados, criterio de aceptación y resultado. Esta forma de presentar los resultados aplica tanto para el fármaco (sustancia de referencia), así como para la materia prima de prueba. Ver cuadros 3 y 4. En el caso de que los datos numéricos presentados sean el promedio de *n* determinaciones, se deberán presentar sus respectivas dispersiones, ya sea como desviación estándar o como por ciento de coeficiente de variación. A continuación se ilustra un ejemplo:

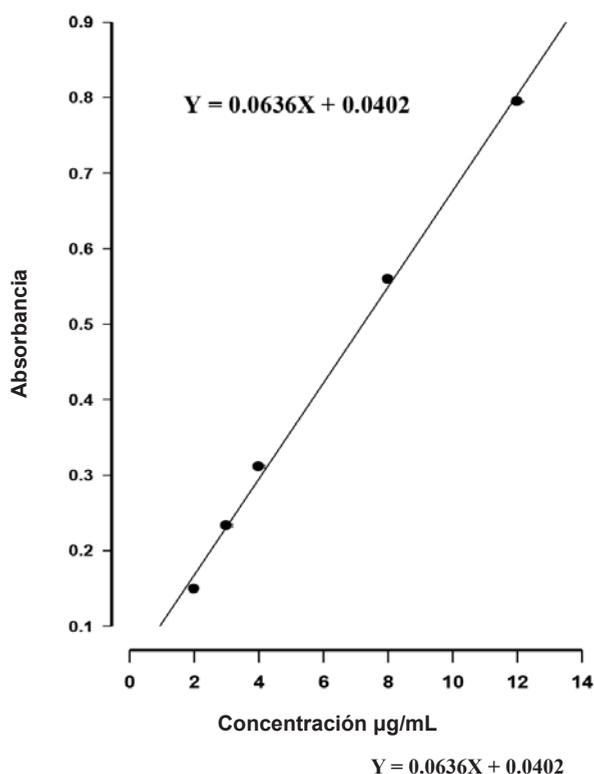


Figura 4 Linealidad obtenida con el fármaco.”

Cuadro 3 Resultados de la Validación con el fármaco.

Parámetro	Criterio de Aceptación	Resultado
Linealidad		
Precisión		
Estabilidad de la muestra		

Cuadro 4 Resultados de la Validación con la materia prima de prueba.

Parámetro	Criterio de Aceptación	Resultado
Linealidad		
Exactitud		
Precisión - Repetibilidad		
Precisión – Reproducibilidad		

3. Calificación del equipo de disolución.

Los resultados de la calificación física del aparato de disolución se presentarán en el formato y con los datos que especifica el cuadro CB3 del anexo de este manual.

4. Constante de velocidad de la disolución intrínseca.

La constante de velocidad intrínseca se obtendrá con los datos obtenidos en el perfil de disolución, al graficar: mg disuelto/área (mg/cm^2) contra el tiempo, donde la pendiente generada de la ecuación de la recta obtenida, representa la constante de velocidad de disolución intrínseca.

VI. Evaluación

La evaluación para este protocolo contemplará:

1. Lo descrito en el punto “V. Evaluación del Laboratorio” del MPLB.
2. La entrega de la evaluación diagnóstica específica para este proyecto antes de iniciar las sesiones prácticas.
3. Los aspectos contenidos en las listas de cotejo: presentación oral de proyecto (Seminario), bitácora general de trabajo, bitácora individual de trabajo, trabajo individual y en cartel (Anexo A de este manual).

VIII. REFERENCIAS

1. Cervantes MML. Caracterización Físicoquímica del cambio en el estado cristalino del Acetaminofén. (Tesis de Maestría inédita). Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Facultad de Farmacia. México: UAEM; 2010.
2. Fonseca C. Desarrollo del Ensayo de Disolución de Deflazacort en Tabletas. (Tesis de Grado). Universidad Central de Venezuela. Facultad de Farmacia. Venezuela: UCV; 2012.
3. Fuentes NI, Kenneth RC, Hernández ZLP, Portilla BM, Aguilar CAE. Estudios de perfiles de disolución, calorimetría diferencial de barrido y tamaño de partícula como elementos para determinar la calidad de materias primas. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 2006; 37(4):43-57.
4. Hanson WA. *Handbook of Dissolution Testing*. Estados Unidos de América. 2ª ed: Aster Pub. Corp; 1991.
5. Issa, MG, Ferraz HG. Intrinsic dissolution as a tool for evaluating drug solubility in accordance with the biopharmaceutics classification system. *Dissolution Technologies* 2011; (3):6-11.
6. Secretaría de Salud. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 10ª ed. México: Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2011.
7. Secretaría de Salud. NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. México: SSA; 2013.
8. USP 30, NF 25. *The United States Pharmacopeia and the National formulary*. The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD. 2009.
9. Viegas TX, Curatella RU, Van Winkle LL, Brinker G. Measurement of intrinsic drug dissolution rates using two types of apparatus. *Pharmaceutical technology* 2001; 25(6):44-53.

Diferencias en el perfil de disolución al variar las revoluciones por minuto del elemento agitador en formas sólidas de liberación inmediata con principios activos altamente solubles

I. Objetivo general

Describir las diferencias en los perfiles de disolución de tabletas de liberación inmediata de fármacos altamente solubles al variar las revoluciones por minuto del elemento agitador.

II. Objetivos particulares

1. Demostrar que las formulaciones sólidas de liberación inmediata cumplen con las especificaciones de la farmacopea vigente.
2. Demostrar que el método analítico para cuantificar el fármaco en el perfil de disolución es confiable al cumplir con las especificaciones de la *NOM-177-SSA1* vigente.
3. Verificar la calificación mecánica del aparato de disolución usado para realizar los perfiles de disolución.
4. Describir y documentar las diferencias existentes cuando se usan parámetros modelo dependiente e independiente- en los perfiles de disolución de tabletas de liberación inmediata utilizando diferentes velocidades del elemento agitador.

III. Sustento teórico

Los fármacos en estado sólido necesitan disolverse antes de que puedan ser absorbidos; esto ocurre mediante un proceso conocido como disolución. Esta se puede definir como la transferencia de moléculas o iones en estado sólido a una solución; fundamentalmente controlado por la afinidad de la sustancia sólida y el solvente.¹

Para que el principio activo llegue al sitio de acción, primero debe liberarse de la forma farmacéutica que lo contiene y posteriormente incorporarse a la circulación sistémica. Lo anterior involucra dos pasos: la disolución de la forma farmacéutica y la absorción o permeabilidad del principio activo.²

Existen diversos factores que afectan los perfiles de disolución, entre ellos se encuentran las propiedades fisicoquímicas del propio principio activo, forma farmacéutica, excipientes dentro de la formulación, proceso de fabricación de la forma farmacéutica, condiciones (temperatura, velocidad de agitación, medio de disolución, volumen del medio de disolución) y equipo usado en la realización de los perfiles de disolución. De esta manera, la velocidad del elemento agitador repercute de manera directa en el proceso de disolución. Se observa que a mayor velocidad de agitación mayor disolución del principio activo.²⁻⁴

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS, por sus siglas en inglés), descrito por Amidon en 1995, agrupa a los fármacos de acuerdo con la solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal, en los siguientes cuatro grupos.⁵

Clase I: Alta solubilidad, alta permeabilidad.

Clase II: Baja solubilidad, alta permeabilidad.

Clase III: Alta solubilidad, baja permeabilidad.

Clase IV: Baja solubilidad, baja permeabilidad.

El BCS se utiliza como una herramienta para la correlación *in vivo* e *in vitro*, ya que permite reconocer los pasos limitantes de la velocidad de disolución.^{5,6}

La velocidad de agitación en cada aparato produce un patrón de flujo, mismo que produce un cambio en la interfaz sólido-líquido entre disolvente y la forma farmacéutica. Al aumentar la velocidad de agitación se pueden producir turbulencias o formación de vórtices, que afectan la velocidad de disolución.²

De acuerdo con la teoría de Nernst y Brunner, 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 libera la superficie sólida, el espesor de la capa de difusión es un factor importante en el proceso de disolución.^{2,4}

La experiencia obtenida durante la realización de proyectos académicos de disolución en el módulo de Biofarmacia, ha permitido observar que en los fármacos de categoría BCS I y III, existe un perfil de disolución muy rápido y no es posible caracterizar el perfil de manera adecuada, aún cuando los tiempos de muestreos sean muy cortos. Este problema es resuelto al disminuir la velocidad de agitación del elemento agitador. Entre los fármacos que presentan alta solubilidad se han observado: clorhidrato de ranitidina, clorhidrato de ambroxol, captopril, así como clorhidrato de fenazopiridina.

IV. RECURSOS MATERIALES

1. Reactivo:

- Sustancia de referencia del principio activo o fármaco.

2. Medicamento:

- Tabletas de liberación inmediata del principio activo altamente soluble.
- Dosis: la comercial.
- Número de lote: el mismo para cada marca comercial.
- Fecha de caducidad: al menos 1 año.

3. Materiales:

- Frascos de plástico graduados con tapón de rosca.
- Jeringas.
- Pipetas graduadas de diferentes capacidades, entre 1 y 25 mL.
- Gradillas.
- Espátula.
- Tubos de ensayo de 13x150 mm.
- Probetas graduadas de capacidades entre 10 y 1000 mL.
- Soporte universal y pinzas dobles.
- Vasos de precipitado de capacidades entre 50 y 800 mL.
- Matraces Erlenmeyer de capacidades entre 125 y 500 mL.
- Matraces volumétricos de capacidades entre 5 y 500 mL.
- Porriones de polietileno de 20 L.
- Papel filtro Whatman 42.
- Membranas de nylon 0.45 micras.
- Celdas para espectrofotómetro.
- Micropipetas de 1-10 μ L, 10-100 μ L y 100 a 1000 μ L.

IV. RECURSOS MATERIALES

4. Equipos e Instrumentos:

- Espectrofotómetro ultravioleta visible.
- Balanza analítica.
- Baño ultrasonido.
- Aparato de disolución 2.
- Parrilla de calentamiento y agitación.
- Potenciómetro.
- Friabilizador.
- Desintegrador.
- Durómetro.
- Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) de cada uno de los instrumentos antes descritos, cuando aplique.

V. Método y descripción de técnicas

1. Control de calidad de las tabletas.

A. Desintegración, friabilidad, variación de peso y dureza.

Se realizan de acuerdo a la farmacopea nacional vigente o de versiones anteriores para las tabletas de liberación inmediata del fármaco elegido.

B. Valoración.

Se realiza por un método espectrofotométrico, descrito en la FEUM vigente o versiones anteriores para las tabletas de liberación inmediata del fármaco elegido.

2. Método analítico para cuantificar al fármaco disuelto.^{7,8}

El método analítico para cuantificar el fármaco disuelto será aplicando espectrofotometría ultravioleta-visible y la validación del mismo se realiza en cumplimiento a la *NOM-177-SSA1-2013*, en su numeral

7.4 y los cálculos con base en el Anexo estadístico de la FEUM vigente. Los siguientes parámetros mínimos a aplicar serán:

A. Con el fármaco.

a) Linealidad: considerando que las concentraciones propuestas generen absorbancias dentro del intervalo de 0.2 a 0.8, a la longitud de onda indicada en la prueba de disolución en el medio de disolución indicado.

b) Precisión.

c) Estabilidad de la muestra.

d) Influencia del filtro.

B. Con el medicamento.

a) Linealidad.

b) Exactitud.

c) Precisión-Repetibilidad.

d) Precisión-Reproducibilidad.

e) Selectividad.

3. Calificación física del aparato de disolución.⁸⁻¹²

Debe realizarse o cumplir con las especificaciones descritas en los métodos generales de análisis MGA 0291 o MGA 0521 de la FEUM vigente.

4. Perfil de disolución.^{7,8}

Se realiza de acuerdo a las especificaciones de la monografía para tabletas del principio activo seleccionado, de la FEUM vigente o versiones anteriores y considerando lo establecido en la *NOM-177-SSA1* vigente.

A. Registrar por escrito la metodología para la realización y evaluación del perfil de disolución, antes de la ejecución experimental del estudio, incluir las condiciones experimentales de trabajo tales como: temperatura (del baño y medio de disolución), medio de disolución, volumen del medio de disolución, aparato de disolución utilizado, velocidad de agitación, método de análisis, tiempos de muestreo, forma de muestreo, fórmula para el cálculo del por ciento disuelto para los diferentes tiempos, forma de cálculo y evaluación de parámetros modelo dependiente e independiente.

- B. Para realizar el perfil de disolución, seleccionar por lo menos cinco tiempos de muestreo (excepto el tiempo cero) con la finalidad de permitir la caracterización apropiada de la curva ascendente y la fase de meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres o restantes distribuidos entre la fase ascendente y la fase de inflexión.
- C. Especificar en la metodología, sí el volumen extraído en el perfil de disolución debe o no ser reemplazado. Cuando no se reemplace el volumen muestreado, no se debe extraer más del 10% del medio de disolución total. En cualquier caso, para el cálculo de porcentaje disuelto se debe considerar el volumen de la alícuota y la cantidad extraída en cada muestreo.
- D. Realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, bajo las mismas condiciones experimentales. Se deberán repetir los perfiles de disolución con una o dos velocidades de agitación menor a la descrita en la monografía para las tabletas del principio activo seleccionado.

VI. Presentación de resultados

1. Control de calidad de las tabletas.

Plasmar en una tabla los resultados de las pruebas de control de calidad, el resultado obtenido y la especificación. Ver anexo B, cuadro CB1. Resumen de Control de calidad.

2. Método analítico para cuantificar al fármaco disuelto.

Presentar las gráficas de la respuesta medida en función de la concentración analizada y de concentración recuperada vs concentración adicionada, del método analítico para cuantificar el principio activo en tabletas para el perfil de disolución. Así como presentar una tabla con los parámetros validados, resultado obtenido y el criterio que debe cumplir cada parámetro. Ver anexo B, cuadro CB2. Resumen de Validación.

3. Calificación física del aparato de disolución.

Presentar para la verificación de la calificación del aparato de disolución en una tabla con los parámetros realizados, resultado y especificación, -si procede-. Ver anexo B, cuadro CB3. Resumen de Calificación del Aparato de disolución.

4. Perfil de disolución.

Para los perfiles de disolución se elaborarán y presentarán gráficas del porcentaje disuelto en función del tiempo (promedio con sus respectivas variaciones), para cada velocidad de agitación realizada.

Presentar en tablas los resultados de diferentes parámetros para evaluar la disolución, tanto modelo dependientes como independientes.

VII. Evaluación

Este protocolo será evaluado conforme a lo indicado en “*Consideraciones Generales, en el numeral 3. Criterios de Evaluación*”, ubicado la segunda parte de este manual.

VIII. REFERENCIAS

1. Abdou HM. Dissolution, bioavailability & bioequivalence. Mack Pub Co; 1989.
2. Aiche JM, Devissaguet J, Guyot-Hermann AM. Biofarmacia. México: Manual Moderno; 1983.
3. Banakar UV. Pharmaceutical dissolution testing. Marcel Dekker, Inc.; 1992.
4. FDA. Guidance for Industry: Dissolution testing for immediate release solid oral dosage form. US Department of Health and Human Services; 1997.
5. FDA. Guidance for Industry Waiver of In vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. US Department of Health and Human Services; 2000.
6. FDA. Guidance for Industry: The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 – Current Good Manufacturing Practice (CGMP). US Department of Health and Human Services; 2010.
7. Gennaro AR. Remington Farmacia (Vol. 1). Médica Panamericana; 2003.
8. Gibaldi M. Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics. Lea & Febiger; 1997.
9. Hanson WA. Handbook of dissolution testing. 2nd ed. Pharmaceutical Technology; 1991.
10. Krishna R, Yu L. (eds.). Biopharmaceutics applications in drug development. Springer Science & Business Media; 2007.
11. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. México: SSA; 2013.
12. Palmieri III A. Dissolution Theory, Methodology and Testing. American Pharmaceutical Association; 2007.

Comparación de perfiles de disolución de una forma de dosificación sólida: tabletas (medicamento genérico frente medicamento referencia)

I. Objetivo general

- Comparar los perfiles de disolución de tabletas (medicamento genérico frente medicamento referencia) mediante el factor de similitud f_2 .

II. Objetivos particulares

- Evaluar la calidad de las tabletas (medicamento genérico y medicamento de referencia) para comprobar que cumplan con las especificaciones establecidas en la FEUM vigente.
- Determinar la confiabilidad del método espectrofotométrico para la cuantificación del principio activo de interés.
- Verificar y calibrar el equipo de disolución para asegurar mediciones correctas.s.
- Obtener los perfiles de disolución de las formulaciones bajo los criterios de la *NOM-177-SSA1* vigente.
- Establecer la similitud de disolución entre las formulaciones genéricas y referencia mediante el factor de similitud f_2 .

III. Sustento teórico

La *NOM-177-SSA1* vigente indica los requisitos que deben cumplir los medicamentos genéricos para ser considerados intercambiables con el fármaco de referencia.¹ El uso de medicamentos genéricos, cuya intercambiabilidad no ha sido demostrada puede provocar fallas terapéuticas con serias consecuencias clínicas. El principal objetivo de los medicamentos genéricos es dar una misma respuesta farmacológica que el de referencia a menor precio.²

La *NOM-177SSA1-2013*, también establece que las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable pueden ser evaluadas en forma *in vitro* (estudios de disolución) o *in vivo* (estudios de bioequivalencia).¹

Las pruebas de control de calidad del medicamento en estudio son parte de la demostración de intercambiabilidad y están detalladas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.³

DISOLUCIÓN

La disolución es el proceso por medio del cual una sustancia se dispersa en otra, a nivel molecular y el proceso está determinado por la afinidad entre ambas especies moleculares.^{4,5}

En el caso de la disolución de un sólido en un líquido, el producto a disolver (sólido) pasa al disolvente para dar origen a una solución (dispersión molecular homogénea). Lo anterior involucra una transferencia de masa o materia, generalmente a través de un proceso de difusión. Esto también puede expresarse a través del término «velocidad de corte» en la interfaz, es decir, de la dinámica de la renovación del área de contacto entre el sólido y el líquido. El aspecto cuantitativo del fenómeno, se expresa a través de modelos matemáticos que incluyen una constante de velocidad de disolución.⁴⁻⁵

Los aspectos básicos de la prueba de disolución, se basan en las condiciones fisiológicas del cuerpo humano. La temperatura es de 37°C. La rotación de la paleta está diseñada para hacer reproducibles las condiciones hidrodinámicas de un laboratorio a otro. La agitación tiene como propósito remover la capa del fármaco saturado alrededor de la formulación y remplazarlo por medio de disolución fresco sin causar un cambio físico significativo en la formulación. La cantidad del medio de disolución (900 mL) está determinada con el fin de que sea lo suficiente para establecer las condiciones *sink* (por lo menos tres veces la saturación) para la mayoría de los ingredientes farmacéuticos activos. El medio de disolución fue desarrollado para imitar el pH del tracto gastrointestinal.⁶

Factores que afectan la velocidad de disolución del fármaco en una forma farmacéutica sólida

A continuación se enlistan algunos factores de importancia que pueden afectar la velocidad de disolución de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida. Algunos de ellos, también afectan el tiempo de desintegración de la forma sólida.^{7,8}

- La técnica propia de disolución.
- Las propiedades fisicoquímicas del fármaco que afectan la solubilidad.
- La formulación y el método de manufactura de la forma farmacéutica sólida.
- Los factores que involucran a la formulación y la manufactura de la forma farmacéutica sólida, tales como: cantidad y naturaleza de los diluentes (hidrófilos o hidrófobos); tamaño y distribución de los poros; cantidad y método de adición del agente desintegrante (inter y/o intragranular), entre otros.

- Presencia o ausencia de agentes surfactantes o tensoactivos.
- Grosor y naturaleza química de los recubrimientos en grageas (permeabilidad al agua, solubilidad en función del pH).
- Fuerza y velocidad de compresión (distribución y tamaño de poros).

PERFILES DE DISOLUCIÓN

Una herramienta útil para caracterizar la disolución de un forma farmacéutica sólida en un líquido, es el perfil de disolución, el cual es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto en diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas y a partir de la forma farmacéutica. La evaluación de los perfiles de disolución brinda información útil para indicar si el medicamento es o no intercambiable por el de referencia.¹

Los perfiles de disolución nos dan más información que la prueba de disolución utilizada como control de calidad, ya que ésta última sólo indica si el medicamento se disuelve en un 80% antes de los 15 minutos,³ mientras que los perfiles de disolución nos muestran cómo se disuelve el medicamento durante diferentes tiempos, a qué velocidad y cuál es la eficiencia de la disolución, para así poder hacer comparaciones más claras entre los medicamentos genéricos y los fármacos de patente, mismos que cuentan con las descripciones de las etapas de liberación bien definidas.

FACTOR DE SIMILITUD

La comparación de perfiles de disolución se puede llevar a cabo al emplear los métodos: modelo dependiente e independiente.⁹

Las teorías de disolución se han derivado a partir de modelos dependientes que consideran las siguientes condiciones: la disolución de una partícula de forma esférica de un compuesto puro y del uso de un volumen del disolvente entre cinco y diez veces mayor al usado para la de saturación del compuesto conocido como “condición *sink* o de sumidero”. Estas condiciones permiten la obtención de expresiones sencillas mediante las cuales se pueden cuantificar el proceso cinético, a través de la denominada, constante de disolución.^{9,10}

Las teorías de disolución más conocidas son: de la capa estacionaria o de difusión (Nerst y Brunner), de la renovación superficial, combinada de Nerst-Dankwerst y de la velocidad limitada de solvatación de doble barrera.^{9,10}

Los métodos modelo independiente son aquellos que describen el comportamiento de la disolución independientemente del proceso cinético.^{9,10}

Un método modelo independiente simple es el cálculo del factor de similitud f_2 , propuesto por Moore y Flanner.^{9,10}

El factor f_2 es la transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma de los errores al cuadrado y es una medida de la similitud entre las curvas de disolución obtenidas de los medicamentos de referencia y prueba. Este factor se calcula a partir de la media de los perfiles de disolución en cada uno de los tiempos de muestreo.¹⁰

Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud f_2 definido en la siguiente ecuación:¹

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

Donde:

n = número de tiempos de muestreo.

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

P_t = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba.

Un factor de similitud entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares.¹

IV. RECURSOS MATERIALES

1. Reactivo:

- Sustancia de referencia del principio activo o fármaco.

2. Medicamentos:

- Medicamento referencia. Tabletas de liberación inmediata del principio activo de referencia a estudiar, de un mismo lote en cantidad suficiente para el estudio.
- Medicamento prueba. Tabletas de liberación inmediata del principio activo genérico a estudiar, de un mismo lote en cantidad suficiente para el estudio.

3. Materiales:

- Jeringas de plástico de 10 mL.
- Tubos de ensayo de 13 x 100 mm.

IV. RECURSOS MATERIALES

- Portafiltros y filtros de celulosa o nylon.
 - Gradillas para tubos de ensayo de 13 x 100 mm.
 - Cronómetro.
 - Termómetro (-10 a 50°C).
 - Parrilla con magneto.
 - Pinzas para bureta.
 - Bureta 25 mL.
 - Matraz volumétrico de diversos volúmenes.
 - Probetas de vidrio de volumen diverso.
 - Vasos de precipitados de volumen diverso.
 - Pipetas volumétricas.
4. Equipos e Instrumentos:
- Balanza analítica.
 - Potenciómetro.
 - Espectrofotómetro UV/Visible.
 - Aparato de disolución 2.
 - Durómetro.
 - Desintegrador.

V. Método y descripción de técnicas

1. Control de calidad de las tabletas

- A. Las pruebas de control de calidad del medicamento en estudio, en las que se incluyen aspecto, valoración del principio activo, uniformidad de dosis, dureza, friabilidad y desintegración deben realizarse siguiendo los métodos descritos en la FEUM vigente, o en farmacopeas reconocidas internacionalmente.

2. Método analítico para cuantificar el fármaco disuelto.¹

El método para la cuantificación del fármaco de interés será espectrofotométrico y la validación se realizará de acuerdo a la *Norma NOM-177-SSA1* vigente contemplando al menos tener los siguientes parámetros de desempeño:

A. Con el fármaco.

- a) Linealidad. Preparar una curva de calibración, por duplicado, con al menos cinco puntos de concentración, (cuyos valores de absorbancia estén entre 0.2 y 0.8, sin incluir la concentración de cero. Se utiliza la sustancia de referencia del principio activo, por análisis espectrofotométrico y usando el medio de disolución como blanco.

Criterios: $r \geq 0.99$, error relativo debido a la regresión no mayor al 2%. La forma de realizar el cálculo se encuentra en el anexo estadístico de la FEUM vigente.

- b) Precisión. Con los datos de linealidad del sistema calcular el porcentaje de variación del factor de respuesta.

Criterio: % CV del factor de respuesta $\leq 2\%$. La forma de realizar el cálculo se encuentra en el anexo estadístico de la FEUM vigente.

- c) Estabilidad de la muestra. Almacenar los estándares de la curva de calibración obtenida en linealidad en refrigeración y leer en el espectrofotómetro a las 2 y 4 horas, y a los 7 días. Determinar las condiciones de tiempo a las que se mantiene estable la muestra.

Criterio: La diferencia absoluta del promedio del porcentaje cuantificado en el análisis inicial y final debe ser \leq al 3%.

- d) Influencia del filtro. Filtrar las muestras de la curva de calibración con el material filtrante a usar en la prueba de disolución y leer en el espectrofotómetro. o.

Criterio: La diferencia absoluta entre el promedio de los datos de por lo menos 6 muestras de la solución filtrada y sin filtrar debe ser \leq al 2%.

B. Con el medicamento de prueba y referencia.

- a) Linealidad. Preparar una curva de calibración, por triplicado, con al menos cinco puntos de concentración, (cuyos valores de absorbancia estén entre 0.2 y 0.8), sin incluir la concentración de cero. Se utiliza la sustancia de referencia del principio activo, por análisis espectrofotométrico y usando el medio de disolución como blanco. Se utiliza el método de curva adición de estándar.

Criterios: $r \geq 0.99$, error relativo debido a la regresión \leq al 3%. La forma de realizar el cálculo se encuentra en el anexo estadístico de la FEUM 11ª edición.

b) Exactitud. Calcular el promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad.

Criterio: No debe variar en más del 3% con respecto a la cantidad nominal en cada punto. La forma de realizar el cálculo se encuentra en el anexo estadístico de la FEUM 11ª edición.

c) Precisión-Repetibilidad.

Con los datos de exactitud, calcular el %CV del porcentaje cuantificado. Criterio: el %CV del porcentaje cuantificado debe ser \leq al 3%.

d) Precisión-Reproducibilidad.

Analizar la concentración central como se indica en el parámetro de linealidad por triplicado, en un día diferente o analista diferente. Calcular el porcentaje cuantificado. Criterio: el porcentaje de coeficiente de variación global, del porcentaje cuantificado, debe ser \leq al 3%.

e) Selectividad.

Realizar espectros de absorción en el rango de visible y ultravioleta para muestras de estándar y medicamento (referencia y prueba) del punto de concentración intermedia de la curva obtenida en linealidad.

Criterio: se debe demostrar que no existe interferencia en respuesta de los componentes de la formulación del medicamento. Cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

3. Calificación física del aparato de disolución.

Debe realizarse y cumplir con las especificaciones descritas en los métodos generales de análisis MGA 0291 o MGA 0521 de la FEUM³ vigente y guías de la FDA¹¹, referentes a la calificación mecánica del aparato de disolución.

4. Perfiles de disolución.^{1,3}

Verificar y calibración el equipo de disolución: Ajustar el aparato verificando el nivel horizontal, la posición vertical de las flechas, altura de las canastillas (2.5 cm del fondo del vaso) y velocidad de agitación.

A. Preparar y degasificar el medio de disolución indicado.

B. Colocar el volumen medio de disolución en los 6 vasos del aparato.

C. Calentar el medio a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ permitiendo que la temperatura se equilibre en los vasos. Verificar la temperatura con un termómetro calibrado.

- D. Colocar simultáneamente las tabletas en el fondo cada vaso, sin provocar burbujas.
- E. Iniciar la rotación de la paleta a la velocidad indicada en el método.
- F. Tomar alícuotas de 3 mL a los tiempos sugeridos por el método. El punto de muestreo será el mismo para todos los tiempos (a la mitad del principio al fondo del vaso y al punto medio entre el eje de la paleta y la pared lateral del vaso).
- G. Diluir con medio de disolución las alícuotas muestreadas hasta una concentración que sea posible medirse espectrofotométricamente.
- H. Determinar la absorbancia de las muestras a la longitud de onda indicada e interpolar en la curva de calibración para obtener la concentración disuelta y posteriormente calcular el porcentaje disuelto en cada tiempo. Utilizar como blanco medio de disolución.
- I. Realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto para el medicamento genérico como de referencia en las mismas condiciones experimentales.
- J. Para contar con los perfiles de disolución al graficar el porcentaje disuelto obtenido contra el tiempo.

VI. Presentación de resultados

Presentar los resultados obtenidos de la parte experimental de este protocolo de acuerdo con lo siguiente:

1. Control de calidad de las tabletas.

Los resultados obtenidos de las pruebas del control de calidad de los medicamentos de referencia y genérico se tabularán en el formato del cuadro CB1, contenido en el anexo B de este manual.

2. Método analítico para cuantificar al fármaco disuelto.

Los resultados obtenidos con la finalidad de cuantificar el principio activo en tabletas para el perfil de disolución de los medicamentos de referencia y genérico, se presentarán en forma gráfica. Para el concentrado de los resultados de los parámetros de validación del método se usará el formato del cuadro CB2 del anexo B.

3. Calificación física del aparato de disolución.

Presentar los resultados conforme al cuadro CB3 del anexo B de este manual.

4. Perfiles de disolución.

- A. Elaborar y presentar los perfiles de disolución en gráficas del porcentaje disuelto en función del tiempo (promedio con sus respectivas variaciones), para los medicamentos de referencia y genérico.

Además presentar:

- B. Presentar los resultados de valoración y uniformidad de dosis expresada como uniformidad de contenido para el medicamento de prueba y referencia. Así como la diferencia de valoración entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia.
- C. Un cuadro con los resultados del perfil de disolución, del fármaco de referencia y del medicamento de prueba (genérico), que incluya los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo.
- D. La gráfica de los porcentajes disueltos promedio del medicamento de referencia y del fármaco de prueba.
- E. El método matemático (f_2) o en su caso, el modelo y método estadístico de comparación de los perfiles de disolución y su justificación.

VII. Evaluación

Este protocolo será evaluado conforme a lo indicado en la *Segunda Parte de las Consideraciones Generales de este Manual*, en el numeral 3. *Criterios de Evaluación*.

VIII. REFERENCIAS

1. Abdou HM. Dissolution, bioavailability & bioequivalence. Mack Pub Co; 1989.
2. Aiche JM, Devissaguet J, Guyot-Hermann AM. Biofarmacia. México: Manual Moderno; 1983.
3. Costa P, Lobo JMS. Modeling and comparison of dissolution profiles. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2001; 13(2):123-133.
4. Dash S, Murthy PN, Nath L, Chowdhury P. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. Acta Pol Pharm 2010; 67(3):217-23.
5. Dressman JB, Amidon GL, Reppas C, Shah VP. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. Pharmaceutical Research 1998; 15(1):11-22.
6. FDA. Guidance for Industry: The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 – Current Good Manufacturing Practice (CGMP). US Department of Health and Human Services; 2010.
7. Hanson WA. Handbook of dissolution testing. 2nd ed. Pharmaceutical Technology; 1991.
8. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. Clinical therapeutics 2003; 25(11):2875-2890.
9. Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 11^a ed. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.
10. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. México: SSA; 2013.
11. Wagner JG. Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics. Drug Intelligence Publications; 1971.

Perfil de disolución para una suspensión farmacéutica

I. Objetivo general

- Caracterizar el perfil de liberación *in vitro* de una suspensión farmacéutica oral mediante detección espectrofotométrica ultravioleta.

II. Objetivos particulares

- Evaluar las pruebas del control de calidad farmacopéicas o no que afectan la disolución de suspensiones.
- Efectuar la calificación física y mecánica del aparato de disolución, identificando las variables de desempeño que más influyen el perfil de disolución.
- Validar el método analítico de cuantificación del principio activo contenido en la suspensión oral a estudiar bajo los criterios de la *NOM-177-SSA1* vigente.
- Identificar alguna de las condiciones discriminatorias: velocidad, pH, composición del medio de disolución.
- Establecer un criterio de Q (cantidad disuelta a cierto tiempo).
- Caracterizar el perfil de disolución para suspensión oral.

III. Sustento teórico

Las suspensiones son sistemas dispersos heterogéneos que constan de dos fases: una continua o externa, que generalmente es un líquido o semisólido y otra fase dispersa o interna, que está constituida por sólidos (principios activos) insolubles, pero dispersables. Por su misma naturaleza, las partículas en suspensión pueden sedimentar en el fondo del envase. Tal sedimentación también puede conducir a la aglutinación y la solidificación del sedimento con la consecuente dificultad para la re-dispersión

de la suspensión al agitar. Para evitar estos problemas, se deben agregar excipientes que aumenten la viscosidad y el estado de *gel* de la suspensión, como arcillas, tensoactivos, polioles, polímeros o azúcares. La bio-inequivalencia de varias suspensiones se ha relacionado con la distribución del tamaño de partícula (45-1000 μm), el tipo de agentes humectantes; así como la viscosidad de los agentes viscosantes que afectan notablemente la velocidad de disolución de suspensiones de varios fármacos (ejemplos: nitrofurantoína y esteroides), mismos que producen variaciones en el por ciento disuelto que van desde 30 hasta 80 por ciento entre diferentes marcas comerciales de un mismo producto, tal como se ha referido para la sulfadizina y la trisulfapirimidina.^{1,2}

Las pruebas de disolución *in vitro*, llevadas a cabo conforme a las farmacopeas; únicamente evalúan la cantidad de principio activo disuelto en un tiempo determinado, siendo este criterio de aceptación útil para el control de calidad del medicamento. Bajo los términos anteriores, se trata de una prueba límite puntual y no proporciona formación de la velocidad y la *forma* a la cual el fármaco se disuelve. En cambio, un perfil de disolución considera diversos tiempos de muestreo, fuerza iónica y pH del medio, velocidad y otras condiciones hidrodinámicas de la disolución, que permite establecer diferencias o similitudes entre productos. También un perfil de disolución puede ser empleados como predictor del comportamiento *in vivo*, más aún en sistemas dispersos o heterogéneos como las suspensiones y los supositorios; que han mostrado problemas de inconsistencia en su disolución, y en los cuales la absorción se va a ver limitada por la velocidad de disolución de la forma farmacéutica; lo cual se complica aún más en moléculas poco solubles como primidona, rifampicina, diazepam y ciprofloxacino, por mencionar algunos.^{1, 3-4}

Durante mucho tiempo se ha buscado la similitud entre el comportamiento *in vitro* de la forma farmacéutica y su desempeño *in vivo* o biodisponibilidad; en concordancia con un adecuado control de calidad. En México, las suspensiones orales, por su carácter de sistemas dispersos deben presentar prueba de intercambiabilidad *in vivo* (prueba C) para acreditar su intercambiabilidad con el producto de referencia y hace necesario caracterizar la disolución de estas formas farmacéuticas. No obstante lo anterior, en la FEUM⁵ no existen monografías de suspensiones orales, que incluyan la prueba de disolución en su monografía; mientras que en la USP⁶ y otras farmacopeas, ésta es una tendencia que va en aumento.

Para la disolución de suspensiones orales la USP sugiere el uso del aparato 2 (paletas) en un rango de 25 a 50 rpm y con tiempos de muestreo bien distribuidos, sobre todo del tiempo de 0 a 10 minutos. Para la Federación Farmacéutica Internacional (FIP, por sus siglas en inglés), la cantidad de suspensión a ensayar (masa o volumen) debe reflejar la dosis que usualmente se administra (sin perder condición *sink*), y aspectos metodológicos como: forma y velocidad para introducir la muestra en el medio y la velocidad de agitación, estarán determinados por la viscosidad y composición de la suspensión. La precisión y reproducibilidad en el peso o volumen de suspensión a ensayar; así como la técnica de re-dispersión, son otros factores a tomar en cuenta. Suspensiones poco viscosas requieren poca agitación (25 rpm); mientras que suspensiones viscosas pueden necesitar de 50 a 75 rpm para prevenir la formación de conos de polvo en la parte inferior de los vasos de disolución.⁷

En las últimas tres décadas, la mayoría de los esfuerzos se ha enfocado en la disolución de formas farmacéutica sólidas, en particular tabletas y cápsulas. Sin embargo, algunos estudios han puesto de manifiesto la importancia de realizar estudios de disolución en suspensiones.⁹⁻¹³ Las suspensiones comparten muchas características fisicoquímicas de las tabletas y cápsulas, sobre todo en el proceso de disolución de la forma farmacéutica. Considerando que las tabletas y cápsulas se desintegran en gránulos y éstos a su vez, semejan las partículas suspendidas en el medio; las suspensiones farmacéuticas comparten el proceso de disolución como un paso determinante y -en ocasiones hasta limitante- del proceso de absorción del fármaco, y la consecuente biodisponibilidad del fármaco. Varios estudios han mostrado que la biodisponibilidad de fármacos pobremente solubles administrados en suspensiones, están limitados por la velocidad de disolución.²

IV. RECURSOS MATERIALES

1. Reactivo:

- Sustancia de referencia del principio activo o fármaco a estudiar, con base a los estándares disponibles en la Planta Piloto Farmacéutica de la FES-Zaragoza.

2. Medicamento:

- Suspensión farmacéutica oral del fármaco del principio activo a estudiar.
- Dosis: la comercial.
- Fecha de caducidad: al menos 1 año de vigencia.

3. Materiales:

- Soporte universal.
- Pinza de tres dedos con nuez.
- Probetas de 50 mL con tapón.
- Picnómetro para líquidos.
- Vasos de precipitados de diversos volúmenes.
- Matraz aforado de diversos volúmenes.
- Micropipeta de volumen fijo y volumen variable (combitips®).
- Puntas para micropipetas.
- Combitips® de diversos volúmenes.

IV. RECURSOS MATERIALES

- Jeringas 5 mL.
 - Pipetas graduadas de diversos volúmenes.
4. Equipos e Instrumentos:
- Aparato de disolución 2.
 - Balanza semi-analítica.
 - Balanza analítica.
 - Espectrofotómetro UV/Visible.
 - Baño de ultrasonido.
 - Parrilla de agitación y calentamiento.

V. Método y descripción de técnicas

1. Control de calidad de la suspensión farmacéutica

A. Aspecto de la suspensión, ensayo de identidad, uniformidad de dosis.

Deben realizarse conforme a lo descrito en la farmacopea nacional vigente o en farmacopeas reconocidas internacionalmente. Otras pruebas no contempladas entre las anteriores pueden ser propuestas para el control de calidad de la suspensión farmacéutica oral (viscosidad, pH, volumen de sedimentación, entre otras) siempre y cuando se justifique la relevancia y/o posible impacto en la velocidad de disolución del principio activo

B. Valoración.

El método de valoración deberá ser un método espectrofotométrico y farmacopéico, de no ser así adaptar la prueba de valoración de artículos publicados en revistas indexadas, tesis u otras publicaciones científicas válidas.

2. Método analítico para cuantificar al fármaco disuelto

Será espectrofotométrico y la validez del mismo se realizará conforme a lo descrito en la *NOM-177-SSA1* vigente cumpliendo los criterios establecidos para al menos los siguientes parámetros de desempeño:

A. Con el fármaco.⁸

- a) Linealidad. Elaborar por duplicado una curva de calibración (5 niveles de concentración 10-120%, sin incluir punto cero), a partir de una solución de referencia del fármaco a estudiar. Emplear medio de disolución como blanco de ajuste y determinar espectrofotométricamente las absorbancias de las muestras.
- b) Precisión. A partir de los datos obtenidos para determinar la linealidad calcular el por ciento de coeficiente de variación (%CV) del *factor respuesta* para todos los puntos.
- c) Influencia del filtro. Determinar la diferencia absoluta de los datos de la respuesta de medición entre por lo menos seis muestras de solución filtrada y sin filtrar.

B. Con el medicamento.⁸

Si se tiene disponible el placebo del medicamento, realizar la validación mediante el porcentaje de recuperación, de lo contrario, realizar la validación mediante el método de estándar adicionado.

- a) Linealidad. Analizar espectrofotométricamente por triplicado la curva de calibración que contiene al menos cinco niveles de concentración, sin incluir punto cero y que corresponden a los analizados en la linealidad del fármaco. Emplear medio de disolución como blanco de ajuste.
- b) Exactitud. Obtener el porcentaje de recuperación en cada nivel de concentración, a partir de los datos de linealidad.
- c) Precisión.
 - Repetibilidad. A partir de los datos de exactitud, calcular el CV del porcentaje cuantificado.
 - Reproducibilidad. Evaluar el efecto del día en la precisión del método, al analizar una muestra homogénea de la disolución del producto, por triplicado y calcular el porcentaje cuantificado en cada día de análisis.
- d) Selectividad. Obtener los espectrogramas UV/Vis de: una solución de referencia del principio activo de interés de concentración conocida (nivel medio de la curva de calibración), soluciones en la misma concentración preparadas a partir de *solución del medicamento* y solución de medicamento con estándar adicionado, determinar las absorbancias para cada una de las soluciones a las longitudes de onda, máximas y mínimas; y establecer un cociente de absorbancias muestra/absorbancia estándar referencia. El valor del cociente deberá encontrarse entre 0.96–1.04 (desviación equivalente al 4%).

3. Calificación física del aparato de disolución.^{5,14}

Verificar y calificar las condiciones físicas y mecánicas que apliquen al aparato de disolución, según las especificaciones descritas en el método general de análisis MGA 0291 de la edición vigente de la FEUM.

4. Perfil de disolución.^{5,8}

Realizar una descripción detallada de las condiciones experimentales y metodología para obtener los perfiles de disolución *in vitro* del principio activo en la suspensión, según indicado en el MPLB en el rubro de metodología, lo mencionado en el MGA de Disolución referido en la FEUM vigente y/o en información hemerográfica⁹⁻¹³. Para la obtención de los perfiles de disolución del principio activo en suspensión:

- A. Armar el equipo de disolución siguiendo las instrucciones del procedimiento normalizado de armado del equipo de disolución a usar y programar las variables temperatura del baño del equipo de disolución, de temperatura en el vaso de disolución y velocidad de agitación a emplear en el estudio.
- B. Preparar y desgasificar el medio de disolución.
- C. Colocar el volumen de medio de disolución en cada uno de los vasos del disolutor y verificar que la temperatura del medio en cada vaso alcance de 37°C a ± 0.5 °C, antes de colocar la muestra de suspensión a estudiar.
- D. Depositar de forma precisa, rápida y simultáneamente en el fondo de cada vaso, mediante pipeta graduada o jeringa con cánula o dispositivo muestrear, el volumen de suspensión farmacéutica oral a estudiar y definida en el protocolo de investigación. Evitando la formación de burbujas o turbulencia del medio de disolución.
- E. Iniciar la rotación de las paletas a la velocidad indicada en el protocolo.
- F. Tomar alícuotas de 5 mL manualmente del medio de disolución, con jeringas equipadas con tubos de acero para asegurar la reproducibilidad del punto de muestreo especificado farmacopeicamente. A los tiempos definidos en el protocolo de disolución. Considerar el reemplazo o no del volumen de disolución.
- G. Filtrar las muestras a través del filtro previamente evaluado en la validación del método.
- H. Diluir las alícuotas muestreadas (sí fuera necesario) con medio de disolución hasta alcanzar una concentración que sea posible determinar por el método espectrofotométrico previamente validado.
- I. Determinar las absorbancias de la muestras a la longitud de onda definida en el protocolo, empleando el medio de disolución como blanco de ajuste.
- J. Determinar el por ciento disuelto del principio activo en cada tiempo.

VI. Presentación de resultados

Todos los datos, resultados y cálculos obtenidos en el proyecto deberán ser presentados en forma ordenada y trazable entre las libretas individuales y la general a otros documentos como el informe final. Para:

1. Control de Calidad de la Suspensión Farmacéutica.

Incluir las mediciones efectuadas, si los cálculos son repetidos, se puede presentar un modelo de cálculo y posteriormente un tabla con todos los resultados. El concentrado de los resultados de las especificaciones del control de calidad debe presentarse en el formato del cuadro CB1 del anexo B.

2. Método analítico para cuantificar el fármaco disuelto.

A. Deben presentarse en formato de tablas y gráficos, empleadas selectivamente y comprensibles. Cada tabla deberá tener un título conciso (ver ejemplos: Cuadro 1 y 2 de linealidad para fármaco y medicamento, respectivamente). Si es necesario dar información adicional en una leyenda, la cual debe ser breve y no contener detalles experimentales que puedan estar incluidos en el texto.

Cuadro 1 Linealidad para el fármaco.

Solución	Concentración µg/ml	Absorbancia curva de Calibración 1	Absorbancia curva de Calibración 2	Factor Respuesta Curva 1	Factor Respuesta Curva 2
CC1					
CC2					
CC3					
CC4					
CC5					
Coeficiente de correlación (r)					
% Error relativo a la regresión					
Promedio					
Desviación estándar					

3. Calificación física del aparato de disolución.

Presentar los datos de la calificación del aparato de disolución con los parámetros realizados, resultado y especificación en el formato del cuadro CB3 del anexo B.

Cuadro 2 Linealidad para el medicamento.

Solución	Concentración Adicionada $\mu\text{g/mL}$	Concentración Recuperada $\mu\text{g/mL}$ 1	Concentración Recuperada $\mu\text{g/mL}$ 2	Concentración Recuperada $\mu\text{g/mL}$ 3	Promedio	Desviación Estándar	% CV
CC1							
CC2							
CC3							
CC4							
CC5							
Coeficiente de correlación (r)							
% Error relativo a la regresión							

Para el concentrado de datos y los resultados de validación hacer uso del cuadro CB2, del anexo B.

4. Perfil de disolución.

Presentar:

- El gráfico empleado para obtención de las concentraciones del fármaco disuelto. Indicando los datos del ajuste, así como los correspondientes cálculos de errores
- El gráfico de los resultados del porcentaje disuelto del medicamento a cada tiempo de muestreo para cada vaso de prueba y el promedio de los mismos.
- El resultado del cálculo de los parámetros modelo dependiente (cinéticas de disolución) y de forma modelo independiente (tiempo medio de disolución y eficiencia de disolución) de acuerdo a lo descrito en el protocolo 2 del presente manual.

VII. Evaluación

La evaluación al cumplimiento de este protocolo se realizará de acuerdo a lo establecido en la Segunda Parte de las Consideraciones Generales, de este manual, en el numeral 3. Criterios de Evaluación.

VIII. REFERENCIAS

1. Abdou HM. Dissolution, bioavailability & bioequivalence. Mack Pub Co; 1989.
2. Banakar UV. Pharmaceutical dissolution testing. Marcel Dekker, Inc.; 1992.
3. Bates TR, Rosenberg HA, Tembo AV. Inconsistencies in rationale underlying official USP dissolution rate specifications for nitrofurantoin. *Journal of pharmaceutical sciences* 1973; 62(12):2057-2058.
4. Brown CK, Friedel HD, Barker AR, Buhse LF, Keitel S, Cecil TL, Shah VP. FIP/AAPS joint workshop report: dissolution/in vitro release testing of novel/special dosage forms. *AAPS Pharm Sci Tech* 2011; 12(2):782-794.
5. Cárdenas RHL, Cortés AAR, Argotte RR, Luna MP, Domínguez RA. Investigation of dissolution profiles from suspensions containing benzoyl metronidazole using a statistical model with repeated measurements. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1994; 20(6):1063-1073.
6. FDA. Guidance for Industry: The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 – Current Good Manufacturing Practice (CGMP). US Department of Health and Human Services; 2010.
7. Ferraz HG, Carpentieri LN, Watanabe SP. Dissolution profile evaluation of solid pharmaceutical forms containing chloramphenicol marketed in Brazil. *Brazilian Archives of Biology and Technology* 2007; 50(1):57-65.
8. Mercado Rosales NR. Las buenas prácticas en pruebas de disolución de formas farmacéuticas sólidas. México: UNAM, FES Cuautitlán; 2007.
9. Múzquiz Pineda M, Rugerio Juárez CF. Caracterización del perfil disolución in vitro de un sistema disperso, suspensión oral de Ciprofloxacino. (Tesis de Licenciatura inédita). México: UNAM, FES Zaragoza; 2014.
10. Nájera M. Estudio de perfiles de disolución a pH 1.2 de 2 productos comerciales conteniendo Benzoilmetronidazol en suspensión. (Tesis de Licenciatura inédita). México: UNAM, Facultad de Química; 2014.
11. Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 10ª ed. México: Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2011.
12. Secretaría de Salud. NOM-177-SSA1-2013. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. México: SSA; 2013.
13. Siewert M, Dressman J, Brown CK, Sha, VP, Aiache JM, Aoyagi N, Williams R. FIP/AAPS guidelines to dissolution/in vitro release testing of novel/special dosage forms. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2003; 4(1):6-13.
14. USP 34, NF 29. The United States Pharmacopeia and the National formulary. The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD. 2011.

Perfil de disolución *in vitro* para un principio activo en supositorio

I. Objetivo general

- Comprender y determinar el comportamiento de disolución *in vitro* de un principio activo en supositorios usando espectrofotometría ultravioleta.

II. Objetivos particulares

- Estimar los requisitos mínimos de calidad farmacéutica como producto terminado de la forma farmacéutica: supositorio.
- Determinar la confiabilidad del método espectrofotométrico para la cuantificación del principio activo de interés contenido en un supositorio.
- Confirmar la calificación mecánica y física del equipo de disolución a emplear.
- Obtener perfiles de disolución del principio en supositorios.
- Concluir al respecto de los resultados obtenidos.

III. Sustento teórico

La administración vía oral es la elección más común para suministrar un medicamento. Sin embargo, en algunos casos la administración de un fármaco por esta vía llega a ser imposible, debido a que la sustancia contenida en el medicamento se ve afectada por los jugos digestivos, o su actividad terapéutica es modificada por el hígado después de la absorción o bien porque el paciente que necesita el medicamento sufre náuseas, vómitos o convulsiones. En tales situaciones, la vía rectal puede proporcionar una alternativa adecuada.¹⁻³

Posterior a la administración, el fármaco es absorbido por el intestino delgado y transportado por la vena porta hepática al hígado. El hígado modifica químicamente al fármaco y por lo tanto reduce a menudo

la eficacia sistémica del fármaco. En una administración rectal, una parte importante de los mismos medicamentos pueden ser absorbidos en la zona anorectal y conservar sus características terapéuticas. La vena hemorroidal inferior que rodea al colon y el recto entra en la vena cava inferior evitando el hígado, la vena hemorroidal superior no conecta con las venas portales que conducen al hígado. Por lo que se reporta que más de la mitad de los fármacos administrados por vía rectal (50 y 70 %) son absorbidos directamente en la circulación general. La circulación linfática también ayuda en la absorción de un fármaco administrado por vía rectal y en la desviación del fármaco absorbido.^{2,3}

El proceso de absorción de un fármaco por vía rectal no es sólo dependiente del proceso fisiológico involucrado y del medio ambiente rectal, también lo es de las propiedades fisicoquímicas propias del fármaco, y de las propiedades de la base del supositorio, ya que la fusión o licuefacción de la base lipídica o hidrófila conduce a la liberación del fármaco de la forma farmacéutica para su absorción.^{3,5}

Se refiere que la etapa limitante de la velocidad en la absorción del fármaco a partir de supositorios es la liberación (disolución) del fármaco disuelto a partir de la base fundida y no la velocidad de disolución del fármaco en el organismo.² Por lo tanto, para modular la liberación del fármaco a partir de un supositorio y la absorción del mismo, varios estudios *in vivo* e *in vitro* se han realizado.⁵⁻⁷

Los estudios sobre la disolución *in vitro* y la absorción de fármacos a partir de supositorios han sido enfocados a evaluar: a) las características físicas de la forma farmacéutica: tiempo de licuefacción, homogeneidad, dureza, entre otros; b) su correlación entre la eficacia del fármaco y/o las características de liberación de los principios activos al tratar de correlacionar las características de las bases y la liberación del fármaco. Las bases grasas tienden a liberar fármacos hidrofóbicos más rápidamente que fármacos que son altamente solubles en las bases oleosas que lo hacen lentamente; también que la emulsificación de una base oleosa mejora significativamente la liberación del fármaco lipídicos a partir de dicha base y c) la relación del valor del HLB del surfactante usado en la formulación del supositorio y/o el coeficiente de partición del fármaco y la liberación del activo.⁵⁻⁷

Los estudios de velocidad de liberación *in vitro* de fármacos contenidos en supositorios siempre se han planteado como retos complicados, debido a la fusión, deformación y la dispersión de la forma farmacéutica en el medio de disolución. Aunado al hecho que sin el conocimiento de la conducta física del supositorio durante la prueba a menudo lleva a sacar conclusiones erróneas.⁵

La disolución *in vitro* para supositorios implica al igual que para tabletas y cápsulas una serie de variables de origen diverso que afectan el patrón de flujo hidrodinámico (fusión, deformación y la dispersión de la forma farmacéutica en el medio de disolución) en la interfaz sólido-líquido, el cual a su vez, es determinante en la velocidad de disolución y en la obtención de resultados reproducibles, así como lograr una correlación *in vitro-in vivo* favorable.^{5,8-10}

No obstante que en la actualidad los estudios de la disolución *in vitro* de fármacos en supositorios, además de ser útiles para evaluar el efecto de sus componentes en la formulación, poner a prueba la dureza y las transiciones polimórficas de los ingredientes activos y bases innovadoras para supositorios,

a diferencia de las tabletas y cápsulas, no existe método o diseño único de aparato surgido aún como el estándar para el laboratorio farmacéutico.

El proceso de disolución para supositorios ha sido estudiado en diferentes sistemas tales como, la difusión a través de membranas sintéticas semipermeable, en sistemas de disolución estática aparato 1 y 2 (con volumen de medio definido) y en sistemas de disolución continua, usando el aparato 4 de Flujo Continuo, donde el volumen de medio de disolución puede estar indefinido.^{3,5}

Farmacopeicamente, la disolución para preparaciones rectales o vaginales, están referidas para escasas preparaciones, por ejemplo, en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos,¹⁰ existe una monografía que marca la prueba de disolución para suspositorios, de igual forma en la Farmacopea de los Estados Unidos¹¹ en su edición 30, en tanto no obstante que en la Farmacopea Internacional en su cuarta edición del 2014 tiene contemplada un apartado como: “monografía general para supositorios”, la prueba de disolución no está señalada en ella.

En virtud que a través de estudios de disolución para supositorios se pueden identificar diferencias en los productos antes que éstos presenten un impacto clínico significativo, es de suma importancia cumplir todos los requerimientos de calificación mecánica del aparato a emplear, los requisitos y recomendaciones mencionadas en el Método General de Análisis 0291 de la FEUM, además de la caracterización física y química adecuada de la forma farmacéutica como producto terminado para lograr un adecuado estudio de disolución de supositorios.^{5,10}

IV. RECURSOS MATERIALES

1. Reactivo:

- Para este protocolo se sugiere usar la Sustancia de Referencia (SR) de la indometacina o la SR del principio activo a estudiar.

2. Medicamento:

- Supositorios comerciales del principio activo a estudiar.
- Dosis: la comercial para el principio activo a estudiar.
- Número de lote: el mismo para todos los supositorios.
- Vigencia: al menos de un año de vigencia.

3. Materiales:

- Gradilla.

IV. RECURSOS MATERIALES

- Tubos de ensayo 13 x 150 mm.
 - Matraces volumétricos de diversos volúmenes.
 - Vasos de precipitados de diversos volúmenes.
 - Pipetas graduadas de diversos volúmenes.
 - Probetas de vidrio de 1000 mL.
 - Vasos de precipitados de volumen diverso.
 - Micropipeta de volumen variable de 200-1000 μL .
 - Micropipeta de volumen variable 1000-5000 μL .
 - Puntas para micropipetas.
 - Papel filtro.
 - Celdas para espectrofotómetro.
 - Jeringas 5 mL.
 - Sinkers para supositorios.
4. Equipos e Instrumentos:
- Balanza analítica.
 - Potenciómetro.
 - Baño de ultrasonido.
 - Espectrofotómetro ultravioleta visible.
 - Aparato 2 de disolución.
 - Durómetro para supositorios.
 - Equipo para licuefacción para supositorios.

V. Método y descripción de técnicas

1. Control de calidad para supositorios.

Las pruebas de control de calidad del medicamento en estudio, deben incluir mínimamente: aspecto, valoración del principio activo, uniformidad de masa, tiempo de licuefacción y resistencia a la dureza; mismas que deben realizarse siguiendo los métodos descritos en la FEUM¹⁰, o en farmacopeas reconocidas internacionalmente. La metodología detallada para la ejecución de cada una de ellas debe incluirse en la bitácora general de trabajo y en las bitácoras individuales las que correspondan a cada estudiante integrante del equipo. El método de valoración deberá ser un método espectrofotométrico.

2. Método analítico para cuantificar el fármaco en estudio.

Describir en la bitácora general de trabajo, la metodología experimental para realizar la cuantificación el fármaco y la validación del mismo. El método debe ser espectrofotométrico y la validación debe estar planteada conforme a lo estipulado en la *NOM-177-SSA1* vigente y el apartado correspondiente a disolución la FEUM. Al menos los siguientes parámetros de desempeño, deben ser presentados:

A. Para el fármaco¹²

a) Linealidad, precisión, estabilidad de la muestra e influencia del filtro.

B. Para el medicamento¹²

a) Selectividad, linealidad, exactitud, precisión en términos de repetibilidad y reproducibilidad.

Tener presente que cuando no sea posible contar con el placebo de la formulación a estudiar, aplicar el método de estándar adicionado, esto es, agregar al medicamento cantidades conocidas de fármaco a determinar. Así como establecer que el intervalo de concentraciones para la curva de calibración, proporcione respuesta preferentemente entre 0.2 y 0.8 de absorbancia.

3. Calificación física del aparato de disolución.^{10,12,13}

Realizar la calificación conforme lo marca las especificaciones descritas en los métodos generales de análisis MGA 0291 o MGA 0521 de la FEUM vigente y guías de la Food Drug Administration (FDA)¹³ referentes a la calificación mecánica del equipo de disolución. Algunos de los parámetros a realizarse, pueden visualizarse en el cuadro CB3, del Anexo B.

4. Perfil de Disolución.^{10,12,14,15}

Acorde a lo indicado en el MPLB, en el rubro de metodología, realizar una descripción detallada de las condiciones experimentales para obtener los perfiles de disolución *in vitro* de la forma farmacéutica no oral a estudiar, apoyando su descripción también en lo mencionado por el MGA de Disolución referido

en la FEUM vigente. Cuando en éstos no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países, cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados y en última instancia, a otra bibliografía científica reconocida internacionalmente. Aunado a lo anterior considerar si aplica, lo establecido para la realización de perfiles de disolución en la *NOM-0177-SSA1* vigente. El estudio de disolución debe contemplar al menos los siguientes puntos:

- A. Descripción del medicamento en estudio: fabricante, forma farmacéutica, denominación genérica y distintiva, fecha de caducidad y dosis.
- B. Condiciones de la prueba: volumen del medio de disolución, preparación y desgasificación del medio de disolución, velocidad de agitación, temperatura del medio de disolución, volumen de alícuota con o sin reposición de medio de disolución, tiempos de muestreo, forma de muestreo.
- C. Considerar al menos cinco tiempos de muestreo (excepto el tiempo cero) con la finalidad de permitir la caracterización apropiada de la fase ascendente y la fase de meseta en curva de disolución. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres o restantes distribuidos entre la fase ascendente y la fase de inflexión.
- D. Para realizar el perfil de disolución, colocar el volumen medio de disolución en los 6 vasos del aparato.
- E. Calentar el medio de 37°C a $\pm 0.5^\circ\text{C}$ permitiendo que la temperatura se equilibre en los vasos. Verificar la temperatura con un termómetro calibrado.
- F. Colocar simultáneamente un supositorio en el fondo de cada vaso, sin provocar burbujas. Para evitar la flotación de los supositorios colocar en cada de ellos un *sinker*, antes de introducir la muestra al medio de disolución.
- G. Iniciar la rotación de la paleta a la velocidad indicada en el método.
- H. Tomar alícuotas de 3 mL a los tiempos sugeridos por el método. El punto de muestreo será el mismo para todos los tiempos (a la mitad del principio al fondo del vaso y al punto medio entre el eje de la paleta y la pared lateral del vaso).
- I. Diluir con medio de disolución las alícuotas muestreadas hasta una concentración que sea posible medirse espectrofotométricamente..
- J. Determinar la absorbancia de las muestras a la longitud de onda indicada e interpolar en la curva de calibración obteniéndose la concentración disuelta para posteriormente calcular el porcentaje disuelto en cada tiempo. Utilizar como blanco medio de disolución. Para el cálculo de porcentaje disuelto se debe considerar el volumen de la alícuota extraída en cada tiempo de muestreo.

- K. Analizar el comportamiento de disolución obtenido, si se ajusta al comportamiento esperado, realizar los perfiles de disolución con 6 unidades más bajo las mismas condiciones experimentales, de lo contrario proponer los cambios necesarios para lograr lo deseado.

VI. Presentación de resultados

Una vez obtenidos los resultados individuales de cada etapa de desarrollo experimental, se deberán concentrar y presentar los mismos en cuadros y/o gráficos, para facilitar su interpretación. Cuando los datos numéricos sean el promedio de “n” determinaciones, es necesario presentar sus respectivas dispersiones para cada punto graficado, ya sea como desviación estándar o por ciento de coeficiente de variación. Para el caso de:

1. Control de calidad.

El concentrado de los resultados se presentará conforme al cuadro CB1 (anexo B), éste debe contener el nombre del ensayo, su resultado y su respectiva especificación (la cual deberá estar correctamente referenciada), También se anexarán los respectivos espectogramas, imagen de la cromatoplas y/u otra imagen que soporte cuando aplique el resultado presentado.

2. Método analítico para cuantificar el fármaco disuelto.

Además de presentar el concentrado de los resultados conforme al cuadro CB2 del anexo B, presentar los datos de linealidad en gráficos de concentración *versus* respuesta medida y concentración adicionado *versus* concentración recuperada, según corresponda, así como los espectogramas correspondientes para la evaluación de la selectividad.

3. Calificación física del aparato de disolución.

Presentar ésta con los parámetros realizados, resultado y especificación, si procede, conforme al cuadro CB3 del anexo B.

4. Perfil de disolución.

Presentar:

- A. Gráfico de la curva de calibración empleada para la el cálculo de la concentración contenida en cada muestra. Con sus respectiva ecuación de la recta.
- B. Cuadro de resultados que incluya los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación ensayada, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo obtenidos.

- C. Gráfico de los porcentajes disueltos promedio del medicamento de prueba a cada tiempo ensayado.
- D. Cuadro con los resultados de los parámetros dependientes de cinética disolución y/o no dependientes de cinética disolución para cada unidad de dosificación estudiada, así como el valor promedio de las mismas y su coeficiente de variación.

VII. Evaluación

La evaluación al cumplimiento de este protocolo se realizará de acuerdo a lo establecido en la Segunda Parte de las Consideraciones Generales, de este Manual, en el numeral 3. Criterios de Evaluación.

VIII. REFERENCIAS

1. Abdou HM. Dissolution, bioavailability & bioequivalence. Mack Pub Co; 1989.
2. Aiche JM, Devissaguet J, Guyot-Hermann AM. Biofarmacia. México: Manual Moderno; 1983.
3. Allen L, Ansel HC (eds). Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
4. Banakar UV. Pharmaceutical dissolution testing. Marcel Dekker, Inc.; 1992.
5. FDA. Guide for Industry: Dissolution testing for immediate release solid oral dosage form. US Department of Health and Human Services; 1997.
6. FDA. Guidance for Industry: The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 – Current Good Manufacturing Practice (CGMP). US Department of Health and Human Services; 2010.
7. Gibaldi M. Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics. Lea & Febiger; 1997.
8. Hanson WA. Handbook of dissolution testing. 2nd ed. Pharmaceutical Technology; 1991.
9. Krishna R, Yu L (eds.). Biopharmaceutics applications in drug development. Springer Science & Business Media; 2007.
10. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL (eds). The theory and practice of industrial pharmacy. Lea & Febiger; 1986.

VIII. REFERENCIAS

11. Palmieri III A (ed.). Dissolution Theory, Methodology and Testing. American Pharmaceutical Association; 2007.
12. Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 10ª ed. México: Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2011.
13. Secretaría de Salud. NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. México: SSA; 2013.
14. USP 30, NF 25. The United States Pharmacopeia and the National formulary. The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD. 2009.
15. Vite Hernández AO. Estudio comparativo del perfil de disolución de supositorios de Indometacina de dos marcas comerciales. (Tesis de Licenciatura inédita). FES Zaragoza, UNAM; 2014.

Anexo A Lista de cotejo



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

**Proyectos Experimentales de Disolución en el Laboratorio de Biofarmacia
(Guía para el Profesor)**



Lista de Cotejo para Presentación Oral de Proyecto (Seminario)

No. de equipo _____

Fecha _____

Integrantes: _____

Evalúe de acuerdo a la siguiente ponderación los aspectos observados en la presentación oral de proyectos en Seminarios.

Ponderación: 5 = No cumple, 6-7 = Suficiente, 8-9 = Bien, 10 = Muy Bien.

Aspectos a observar y evaluar	Calificación	Comentarios
Presentación del "resumen de presentación" de acuerdo a lo estipulado (anexo 2 del MPLB) en fecha y hora establecida.		
Formato establecido (anexo 2 de MPLB).		
Relevancia del proyecto.		
Datos relevantes y trascendentes del tema.		
Secuencia lógica del tema.		
Análisis de los resultados.		
Ortografía.		
Ilustraciones y referencias bibliográficas.		

A1 Lista de Cotejo para la presentación oral de proyecto.

PROTOCOLOS EXPERIMENTALES DE DISOLUCIÓN PARA EL LABORATORIO DE BIOFARMACIA MANUAL PARA EL ESTUDIANTE



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

Proyectos Experimentales de Disolución en el Laboratorio de Biofarmacia (Guía para el Profesor)



Lista de Cotejo para Bitácora General de Trabajo (Equipo)

No. de equipo _____

Fecha _____

Integrantes: _____

Evalúe de acuerdo a la siguiente ponderación los aspectos observados en la presentación de la Bitácora general de trabajo por equipo.

Ponderación: 5 = No cumple, 6-7 = Suficiente, 8-9 = Bien, 10 = Muy Bien.

Aspectos a observar y evaluar	Calificación	Comentarios
Presentación en la fecha y hora establecida.		
Cumple con el formato establecido en el MPLB y lo especificado para bitácoras de trabajo según el PNO llenado de bitácoras de TF.		
Contiene información actualizada, relevante, trascendente y de profundidad requerida para el proyecto asignado.		
Cuenta con revisión bibliográfica reciente y acorde al proyecto asignado.		
Existe orden en el documento.		
Hay congruencia del contenido y desarrollo del proyecto con los objetivos a desarrollar.		
Ortografía.		

A2 Lista de Cotejo para la Bitácora General de Trabajo.



Universidad Nacional Autónoma de México
 Facultad de Estudios Superiores Zaragoza
Proyectos Experimentales de Disolución en el Laboratorio de Biofarmacia
(Guía para el Profesor)



Lista de Cotejo para Bitácora Individual de Trabajo

No. del alumno _____

Fecha _____

Evalúe de acuerdo a la siguiente ponderación los aspectos observados en la presentación de la Bitácora individual de trabajo.

Ponderación: 5 = No cumple, 6-7 = Suficiente, 8-9 = Bien, 10 = Muy Bien.

Aspectos a observar y evaluar	Calificación	Comentarios
Se le presenta al profesor cada que le es requerida.		
Cumple con el formato establecido en el MPLB y lo especificado para bitácoras de trabajo según el PNO llenado de bitácoras de TF.		
Presenta la información mínima requerida para sustentar el registro de la actividad experimental a desarrollar.		
Registro adecuado de fecha, observaciones, datos o resultados en la bitácora de trabajo.		
Relevancia y trascendencia para las actividades experimentales asignadas en el proyecto de las observaciones, datos o resultados.		
Registros claros y con ortografía correcta.		

A3 Lista de Cotejo para la Bitácora Individual de Trabajo.

PROTOCOLOS EXPERIMENTALES DE DISOLUCIÓN PARA EL LABORATORIO DE BIOFARMACIA MANUAL PARA EL ESTUDIANTE



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

Proyectos Experimentales de Disolución en el Laboratorio de Biofarmacia (Guía para el Profesor)



Lista de Cotejo para el Trabajo Individual

No. del alumno _____

Fecha _____

Evalúe de acuerdo a la siguiente ponderación los aspectos observados en la sesión experimental correspondiente dentro del laboratorio.

Ponderación: 5 = No cumple, 6-7 = Suficiente, 8-9 = Bien, 10 = Muy Bien.

Aspectos a observar y evaluar	Calificación					Observaciones
	Sesión					
	1	2	3	4	5	
Cumple con las medidas de seguridad						
Utiliza adecuadamente los materiales y reactivos de laboratorio y/o planta piloto						
Muestra conocimiento, habilidad y destreza en el uso correcto de equipos e instrumentos de laboratorio y/o planta piloto						
El área de trabajo está identificada, ordenada y limpia						
Muestra capacidad de trabajo en equipo						
Responde a cuestionamientos sobre el por qué de diferentes actividades con sustento científico, apoyados en objetivos y conocimientos teóricos						
Registra los resultados y/o cálculos obtenidos de forma adecuada y oportuna en la sesión de trabajo						
Promedio						
Promedio final						

A4 Lista de cotejo el Trabajo Individual en el laboratorio.



Universidad Nacional Autónoma de México
 Facultad de Estudios Superiores Zaragoza
Proyectos Experimentales de Disolución en el Laboratorio de Biofarmacia
(Guía para el Profesor)
 Lista de Cotejo para Cartel



No. de equipo _____

Fecha _____

Integrantes: _____

Evalúe de acuerdo a la siguiente ponderación los aspectos observados en la presentación del Cartel.

Ponderación: 5 = No cumple, 6-7 = Suficiente, 8-9 = Bien, 10 = Muy Bien.

Aspectos a observar y evaluar	Calificación	Comentarios
Cumple con el formato para la realización de un cartel según el procedimiento normalizado correspondiente.		
Existe secuencia lógica y ordenada de la información.		
Presenta los resultados relevantes y concluyentes del proyecto.		
Expone la relevancia del proyecto a través del contenido		
El diseño es atractivo al lector.		
Ortografía correcta.		
Promedio		

Anexo B Cuadros

CB1 Resumen de Control de Calidad.

Control de Calidad		
Activo		Forma farmacéutica
Lote		Marca comercial
Fecha de caducidad		Referencia
Observaciones		
Ensayo	Resultado	Especificación
Analista (s)	Indique el nombre o nombre de los analistas involucrados.	
Fecha de realización	Indique el intervalo de fechas en que fue realizada la validación.	
Lugar de Realización	Laboratorio de Biofarmacia, Planta Piloto Farmacéutica, FES Zaragoza.	

CB2 Resumen de Validación.

Validación			
Método	Indicar el nombre del método analítico		
Instrumento/Equipo	Indique el nombre del instrumento o equipo volumétrico usado en la validación		
Referencia	Indique que la referencia bibliográfica del método involucrado		
Observaciones	Indique alguna observación, cuando aplique		
Condiciones	Sust Referencia	Medicamento	
Indique el intervalo de concentraciones a realizar:	Nombre:	Nombre genérico:	
	Pureza:	Nombre comercial:	
	Número de lote:	Número de lote:	Fabricante:
Validación			
	Criterio de Aceptación	Resultado	Cumple*
Con el fármaco			
Linealidad			
Precisión			
Estabilidad de la muestra			
Influencia del filtro			
Con el medicamento			
Linealidad			
Exactitud			
Precisión (Repetividad)			
Precisión (Reproducibilidad)			
Selectividad			
* Sí el parámetro se cumplió marque una "√", de lo contrario marque una "X".			
Analista (s)	Indique el nombre o nombre de los analistas involucrados.		
Fecha de realización	Indique el intervalo de fechas en que fue realizada la validación.		
Lugar de Realización	Laboratorio de Biofarmacia, Planta Piloto Farmacéutica, FES Zaragoza.		

CB3 Resumen de Calificación del aparato de disolución.

Calificación del aparato de disolución									
Identificación									
Aparato	No. Inventario	Localización				Referencia			
Parámetro	Especificación	Resultado							
Temperatura del baño de agua									
		1	2	3	4	5	6	7	7
Temperatura del medio al inicio del estudio									
Vaso									
Altura									
Diámetro									
Capacidad									
Ajuste de tapa									
Paleta									
Inspección visual									
Hélice agitadora									
Espesor									
Alto									
Distancia entre orilla inferior y fondo de vaso									
Eje transmisor									
Centrado									
Bamboleo									
Temperatura del medio al final del estudio									
Analista (s)	Indique el nombre o nombre de los analistas involucrados.								
Fecha de realización	Indique el intervalo de fechas en que fue realizada la validación.								
Lugar de Realización	Laboratorio de Biofarmacia, Planta Piloto Farmacéutica FES Zaragoza.								



FES
ZARAGOZA





Protocolos Experimentales de Disolución para el Laboratorio de Biofarmacia

Manual para el Estudiante



Facultad de Estudios Superiores Zaragoza,
Campus I. Av. Guelatao No. 66 Col. Ejército de Oriente,
Campus II. Batalla 5 de Mayo s/n Esq. Fuerte de Loreto. Col. Ejército de Oriente.
Iztapalapa, C.P. 09230 México D.F.
Campus III. Ex fábrica de San Manuel s/n, Col. San Manuel entre Corregidora y
Camino a Zautla, San Miguel Contla, Santa Cruz Tlaxcala.

<http://www.zaragoza.unam.mx>

