

**Química Farmacéutico  
Biológica**

**Módulo de Biofarmacia**



# **Protocolos Experimentales de Disolución para el Laboratorio de Biofarmacia**

## **Guía para el Profesor**

**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  
Guía para el Profesor**

**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



### **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. Guía para el Profesor.**

UNAM, FES Zaragoza, 2018.

110 págs.

Aprobado por el Comité Editorial de la FES Zaragoza, UNAM, el 31 de mayo de 2018, con número de registro: 0112-06-2018DPFESZ-A5.

Proyecto PAPIIME 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. Guía para el Profesor.**

**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

<b>Presentación</b> .....	5
<b>Primera Parte</b>	
Objetivos .....	9
Introducción al Laboratorio del módulo de Biofarmacia .....	9
<b>Segunda Parte</b>	
<b>Consideraciones generales</b> .....	13
1. Políticas .....	13
2. Organización de actividades generales .....	14
3. Bibliografía .....	19
<b>Tercera Parte</b>	
<b>Protocolo 1. Determinación de la disolución intrínseca de un fármaco</b>	
I. Objetivo general .....	23
II. Objetivos particulares .....	23
III. Sustento teórico .....	23
IV. Recursos materiales .....	24
V. Método y descripción de técnicas .....	25
VI. Presentación de resultados .....	32
VII. Formas de evaluación .....	33
VIII. Bibliografía .....	33
<b>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</b>	
I. Objetivo general .....	35
II. Objetivos particulares .....	35
III. Sustento teórico .....	36
IV. Recursos materiales .....	37
V. Método y descripción de técnicas .....	39
VI. Presentación de resultados .....	46
VII. Formas de evaluación .....	47
VIII. Bibliografía .....	47
<b>Protocolo 3. Comparación de perfiles de disolución de una forma de dosificación sólida: tabletas (medicamento genérico frente medicamento referencia)</b>	
I. Objetivo general .....	49
II. Objetivos particulares .....	49
III. Sustento teórico .....	50
IV. Recursos materiales .....	51
V. Método y descripción de técnicas .....	52
VI. Presentación de resultados .....	57
VII. Formas de evaluación .....	58
VIII. Bibliografía .....	58

<b>Protocolo 4. Perfiles de disolución para una suspensión farmacéutica</b>	
I. Objetivo general .....	61
II. Objetivos particulares .....	61
III. Sustento teórico .....	62
IV. Recursos materiales .....	63
V. Método y descripción de técnicas .....	64
VI. Presentación de resultados .....	72
VII. Formas de evaluación .....	73
VIII. Bibliografía .....	73
<b>Protocolo 5. Comportamiento de la disolución <i>in vitro</i> de un principio activo en supositorio</b>	
I. Objetivo general .....	75
II. Objetivos particulares .....	75
III. Sustento teórico .....	76
IV. Recursos materiales .....	77
V. Método y descripción de técnicas .....	79
VI. Presentación de resultados .....	86
VII. Formas de evaluación .....	87
VIII. Bibliografía .....	87
<b>Anexo A Lista de Cotejo .....</b>	<b>89</b>
<b>Anexo B Cuadros .....</b>	<b>97</b>
<b>Anexo C Cuestionarios .....</b>	<b>103</b>

# Presentación

Como resultado de la inquietud del grupo de profesoras del área farmacéutica de la carrera de Química Farmacéutico Biológica (QFB) por contribuir a que, docentes y alumnos logren mejores niveles de comprensión dentro del contenido disciplinar de disolución de medicamentos a desarrollar en el laboratorio del módulo de Biofarmacia y del contenido en el segundo punto del plan de estudios de éste módulo<sup>1</sup>, se presenta: *Protocolos experimentales de disolución en el Laboratorio de Biofarmacia (Guía para el profesor)* como una herramienta de promoción a la garantía de calidad de la enseñanza mediante el desarrollo de metodologías y criterios comparables.

Esta propuesta formativa para el profesor aplicable al laboratorio del módulo de Biofarmacia toma como base para su elaboración, el Plan de Estudios actual<sup>1</sup> y el programa del módulo de Biofarmacia, en particular el tema de disolución, con los objetivos que se persiguen, así como la sugerencia a una forma de enseñanza y criterios de evaluación. También consideró que una de las metas con más trascendencia de cualquier institución de educación, es la adquisición y construcción del conocimiento, que de manera particular en la FES Zaragoza, con un modelo en el cual los alumnos desempeñan un papel activo y bajo la filosofía de “aprender-haciendo” con un contexto multidisciplinario<sup>1</sup>, con una metodología activo-participativa donde el profesor lleva a su práctica educativa la relación entre los contenidos de disolución de su curso con los contenidos temáticos de otros módulos que integran el Plan de Estudios.

Lo anterior, si bien implica una gran responsabilidad para el docente, quien es el guía en cada proyecto académico, también propicia la oportunidad de continuar con la propuesta de mejorar los procesos de enseñanza y aprendizaje, al plasmar la resolución de problemas biofarmacéuticos y fomentando el pensamiento, cuestionamiento, análisis, reflexión e integración de ideas, conceptos y todo ello de manera sistemática.

En el laboratorio del módulo de Biofarmacia, la experiencia docente y académica de las profesoras que se caracteriza por su práctica docente durante varios años de práctica en el laboratorio, al igual que las de reciente ingreso, permitieron generar esta propuesta didáctica esperando que los docentes hagan uso de ella y favorezcan que los alumnos, logren construir y aprender una serie de conocimientos, los cuales puedan expresarlos como conceptos y opiniones que mantienen una relación entre sí; dado que esta propuesta está orientada a que los profesores cuenten con un apoyo para que los alumnos desarrollen ciertas habilidades cognitivas, procedimentales y actitudinales.

---

<sup>1</sup> *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.

*Protocolos experimentales de disolución en el Laboratorio de Biofarmacia (Guía para el profesor)*, está conformado por tres apartados. El primer apartado contempla los Objetivos de esta guía y la Introducción al Laboratorio, donde se presentan los aspectos generales de descripción, ubicación del módulo de Biofarmacia y los requerimientos para laboratorio.

En el segundo apartado denominado Consideraciones Generales, se incluyen las Políticas que norman la actuación de los profesores y alumnos dentro del laboratorio y los procedimientos que se deben seguir en el mismo. La organización de Actividades Generales, que contempla el Modelo educativo de la FES Zaragoza y el Marco Institucional base para la planeación de actividades de docencia. Así mismo, se encuentra la Propuesta de planeación, donde se traza la planificación de actividades habituales y aplicables al Laboratorio de Biofarmacia por sesiones comunes y experimentales. Se incluyen además los elementos informativos suficientes que en conjunto con el *Manual de Procedimientos para el Laboratorio de Biofarmacia*<sup>2</sup> (MPLB) ya existente en el laboratorio, quede expuesto qué es lo que se pretende aprenda el alumno, cómo lo va hacer, bajo qué condiciones y cómo va ser evaluado.

El tercer apartado contiene la planificación detallada de cinco proyectos experimentales llamados protocolos para el tema de disolución de medicamentos. Situados no solamente en los contenidos del tema requerido en el programa de estudio del módulo de Biofarmacia<sup>1</sup> y que deben cumplir los profesores, también centrados en el trabajo experimental de los alumnos alrededor de esos contenidos. Tres de los protocolos propuestos están enfocados a estudios de disolución comunes en las actividades biofarmacéuticas en laboratorios farmacéuticos y dos tienen la finalidad de reforzar los conceptos que se vislumbran en la parte teórica.

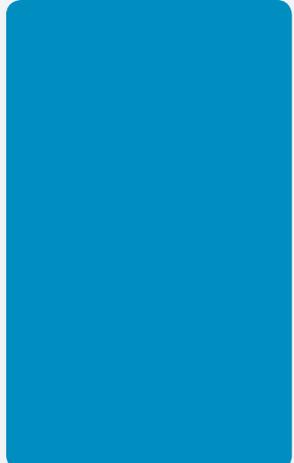
Se agradece al Programa de Apoyo para Innovación y Mejoramiento de la Enseñanza (PAPIME) PE 206214, de la Dirección General del Personal Académico de la UNAM, por el financiamiento otorgado para la realización de esta guía.

---

<sup>2</sup> *Manual de Procedimientos para el Laboratorio de Biofarmacia*, ML-007-01-04, carrera de QFB, Área Farmacéutica, FES Zaragoza, UNAM, 2011.

# Primera Parte





## Objetivos

- Promover el perfeccionamiento de habilidades y desarrollo de actitudes laborales de los profesores para mejorar las actividades docentes en el ámbito experimental dentro del laboratorio del módulo de Biofarmacia en el tema de disolución de medicamentos a través de la aplicación y familiarización de las actividades sugeridas.
- Proveer a profesores de un material que facilite su trabajo en el laboratorio del módulo de Biofarmacia en el tema de disolución de medicamentos.
- Actualizar a los profesores del módulo de Biofarmacia en nuevos proyectos experimentales de disolución aplicables al laboratorio.

## Introducción al Laboratorio del módulo de Biofarmacia

El Plan de Estudios de la carrera de Química Farmacéutico Biológica que se imparte en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, está estructurado en nueve semestres con un sistema de enseñanza modular y orientada a tres salidas terminales, las cuales son: Bioquímica Clínica, Farmacia Industrial y Farmacia Clínica<sup>1</sup>. La estructura curricular se encuentra dividida en tres ciclos: básico, intermedio y terminal, comprendiendo las ciencias básicas del 1er al 3er semestre, ciencias aplicadas del 4° al 7° semestre y orientaciones del 8° al 9° semestre. Éstos deben ser cursados en forma seriada, con el objeto de asegurar que los alumnos cursen las asignaturas de una manera gradual, adquiriendo los antecedentes académicos para el siguiente.

El módulo de Biofarmacia, cuya descripción curricular se presenta en el Cuadro 1, tiene un enfoque teórico - práctico integral, que requiere los conocimientos básicos de Tecnología farmacéutica, Desarrollo analítico, Estadística, Evaluación de fármacos y medicamentos, así como Bioquímica celular y de los tejidos (todos módulos antecesores) que permitirán formar al estudiante en la metodología farmacéutica y biofarmacéutica para el estudio de la interacción fármaco-forma farmacéutica-organismo.

Para el aspecto práctico del módulo Biofarmacia al igual que en la mayoría de los módulos impartidos en toda la carrera de QFB, se propone que el alumno lleve a la práctica los conocimientos teórico - metodológicos adquiridos en los diferentes cursos que integran el plan de estudios y que la práctica, a su vez, retroalimente la parte teórica que reciben los alumnos<sup>1</sup>.

**Cuadro 1** Descripción curricular del módulo de Biofarmacia de la carrera de QFB en la FES Zaragoza<sup>1</sup>.

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

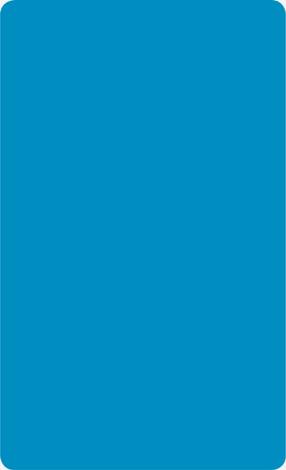
Las sesiones experimentales del Laboratorio de Biofarmacia, están enfocadas a la formación de los estudiantes no solo en el aspecto de la observancia de una conducta responsable para las normas de seguridad requeridas en un cualquier laboratorio, de la aplicación de las buenas prácticas de laboratorio y buenas prácticas de fabricación para el manejo de equipos y el desarrollo de las metodologías y/o técnicas propuestas. También para desarrollar la habilidad de análisis, síntesis, evaluación, presentación, y discusión de los resultados experimentales obtenidos en cada protocolo de investigación asignado.

Con el fin de permitir que tanto los alumnos como profesores conozcan los diversos pasos que se siguen para el desarrollo general de las actividades de rutina que se realizan en el laboratorio, así como para apoyar el quehacer cotidiano de las diferentes actividades a realizar, el laboratorio de Biofarmacia cuenta con un Manual de Proyectos del Laboratorio de Biofarmacia<sup>2</sup> (MPLB). En el MPLB se consignan, metódicamente tanto las acciones como las operaciones que deben seguirse para llevar a cabo y alcanzar los objetivos que pretende el Laboratorio de Biofarmacia y que como política de los laboratorios que conforman la Planta Piloto Farmacéutica, todo profesor o estudiante que desarrolle actividades experimentales dentro del laboratorio debe conocer y seguir.

El modelo educativo de docencia aquí propuesto para el desarrollo del tema de disolución a través de protocolos experimentales en el módulo de Biofarmacia de la Carrera de QFB en la FES Zaragoza no está limitada solo a nuestra Institución, también puede ser una opción más de trabajo para otras instituciones de educación superior que manejen la asignatura o módulo de Biofarmacia en forma teórica y práctica, en virtud a que este material pretende compartir experiencias y conocimientos a trabajar en los alumnos con el perfil de Biofarmacia.

# Segunda Parte





## 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 la FES Zaragoza, Campus II.

Conforme a lo establecido en el *Manual de Gestión de Calidad*,<sup>3</sup> el cual define la política y objetivos de la Planta Piloto Farmacéutica (PPF) y 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 los profesores, alumnos, personal administrativo y demás partes interesadas se observaran lo siguientes puntos:

- a) Conocer todos los procedimientos normalizados de operación, instructivos y demás documentación referida en el *Manual de Gestión de Calidad de la Planta Piloto Farmacéutica*<sup>3</sup> para asegurar un servicio docente con los adecuados criterios de calidad de acuerdo con las normas de ISO 9001 Sistemas de Gestión de la Calidad-Requisitos y de las Buenas Practicas de Fabricación de Medicamentos vigentes. Los cuales 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.
- b) Conocer, seguir y cumplir los lineamientos enmarcados en el *Manual de Procedimientos para el Laboratorio de Biofarmacia*<sup>2</sup> (MPLB) para lograr el cumplimiento de los objetivos que se pretenden.
- c) Cumplir con el horario y lugar asignado para las actividades prácticas.
- d) A través de una sesión previa al inicio de actividades del semestre lectivo, el conjunto de profesores asignados al Laboratorio de Biofarmacia, programarán en función al número de alumnos y recursos disponibles para el laboratorio, cuáles y cuántos proyectos realizarán los estudiantes a lo largo del semestre de acuerdo al MPLB.

<sup>3</sup> Sandoval-López MC. Manual de Gestión de Calidad. Planta Piloto Farmacéutica. MCC-00-14, carrera de QFB, Área Farmacéutica, FES Zaragoza, UNAM. México: UNAM; 2014.

## **2. Organización de actividades generales**

### a) Modelo educativo en la FES Zaragoza.

El Plan de estudios de la carrera de QFB propuesto en la FES Zaragoza es un sistema de enseñanza modular que plantea el desempeño por parte del alumno de funciones profesionales graduadas en complejidad creciente y cuyo objeto de estudio está en estrecha relación con la problemática social que compete a este profesional.<sup>1</sup>

Dicho sistema contempla como premisas fundamentales la relación teoría-práctica, la vinculación investigación-docencia-servicio, la multidisciplinariedad y la organización del contenido por medio de módulos. El módulo se compone de un conjunto de actividades de formación profesional y de una o varias unidades didácticas que proveen al alumno de la información necesaria para desempeñar una o varias funciones profesionales.

Así le otorgan al alumno y al docente papeles diferentes a los que desempeñan en un sistema de enseñanza tradicional, considerando al primero como un sujeto activo y participativo, responsable de su propio proceso de aprendizaje y al segundo como un coordinador del proceso de enseñanza-aprendizaje.<sup>1</sup>

A diferencia de otras instituciones de educación superior que imparte la carrera de QFB, el proceso de enseñanza-aprendizaje en la FES Zaragoza, cuenta con espacios reales similares a la práctica profesional, en donde los alumnos a partir del sexto semestre incursionan en la resolución de problemas similares a los que enfrentarán en la vida profesional. Los escenarios a los que se hace referencia son: los Laboratorios de Análisis Clínicos de las Clínicas Multidisciplinarias, una Planta Piloto Farmacéutica y una Farmacia Comunitaria.<sup>1</sup>

### b) Marco Institucional base para la planeación de actividades de docencia.

De acuerdo con el Calendario escolar, autorizado por la Comisión del Trabajo Académico del Consejo Universitario y el Colegio de Directores de la UNAM,<sup>4</sup> cada semestre lectivo puede constar de forma general de 16 sesiones, las cuales son consideradas para el desarrollo de las actividades del Laboratorio de Biofarmacia cubriendo cuatro horas en cada sesión según lo referido en el programa de estudios del módulo de Biofarmacia del *Plan de estudios de la carrera de QFB*.<sup>1</sup>

### c) Propuesta de planeación y descripción de sesiones.

La planeación de actividades sugerida en esta guía para el Laboratorio de Biofarmacia está referida al número de sesiones estipuladas en el calendario escolar,<sup>4</sup> las cuales están en concordancia con lo establecido en el MPLB, punto "IV. Lineamientos de Trabajo en el Laboratorio" y el desarrollo experimental

<sup>4</sup> 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>.

necesario para llevar a cabo cada protocolo sugerido. El MPLB puede ser consultado previa autorización en el Laboratorio de Control de Calidad de la PPF, por el responsable del resguardo de los mismos.

Esta propuesta de planeación de actividades está organizada por sesiones, una de las cuales es la introductoria, donde se marcan las pautas habituales y generales que se deben tomar en cuenta para llevar a cabo las actividades del laboratorio, que van desde las normas de seguridad hasta los aspectos fundamentales para plantear, desarrollar y presentar los protocolos de investigación a desarrollar en el laboratorio y la forma de evaluación. Información valiosa y de conocimiento obligatorio para los estudiantes que cursan el laboratorio de Biofarmacia antes de iniciar las sesiones de desarrollo experimental dentro del mismo.

Otras son las sesiones grupales y comunes, donde se plantea una interrelación directa de los profesores con los alumnos en la presentación oral de protocolos por parte de los alumnos. En estas sesiones el docente se desempeñará como un orientador para lograr que los alumnos no solo cumplan con la misión de transmitir conocimientos de Biofarmacia, también den a conocer cómo, por qué, de qué manera, con qué medios y para que propuso el trabajo de investigación que constituye su protocolo.

Finalmente, las sesiones experimentales, en las cuales se llevará a cabo el desarrollo integral de diversas actividades experimentales, tanto en el área de fabricación de la PPF como en el Laboratorio de Biofarmacia, que promueven la interacción profesor - grupos de alumnos, el aprendizaje cooperativo y la aplicación de conocimientos teóricos-metodológicos adquiridos en módulos antecesores, para lograr alcanzar el objetivo deseado.

### ***Sesión Introductoria***

En una sesión, la sesión inicial del laboratorio, el profesor:

- Realizará la presentación formal del laboratorio y dará una plática informativa del funcionamiento general del mismo.
- Instruirá a los alumnos en el conocimiento y aplicación del Manual de Procedimientos para el Laboratorio de Biofarmacia.
- Asignará en común acuerdo con los profesores restantes del laboratorio, el número de equipo correspondiente a cada estudiante.
- Asignará en común acuerdo con los profesores restantes del laboratorio, el protocolo o protocolos a realizar en el laboratorio por cada equipo de estudiantes.
- Introducirá a los alumnos en el problema a resolver en el protocolo asignado, sugiriendo el camino y planteando incógnitas de tal forma que ubique a los estudiantes sobre el alcance de los objetivos que se plantearán para el protocolo asignado, de acuerdo a las sesiones contempladas para la realización del mismo y recursos que se dispongan.

- Indicará los puntos esenciales a ser considerados para la presentación escrita del protocolo de investigación a desarrollar en el laboratorio en la bitácora general de trabajo para dar cumplimiento a lo estipulado en el MPLB y considerando las sugerencias vertidas para el alumno en el Manual de proyectos experimentales de disolución para el Laboratorio de Biofarmacia.
- Señalara que las instrucciones de uso y características que deben cumplir tanto la bitácora general como la bitácora individual, estarán acorde a lo señalado en el Procedimiento Normalizado de llenado de bitácoras para Tecnología Farmacéutica<sup>5</sup> (PNO llenado de bitácoras de TF), conocido por ellos desde el sexto semestre de la carrera.
- Actividades fuera de laboratorio: resolverá dudas y continuará guiando a los estudiantes para el desarrollo y presentación oral del protocolo asignado.

### ***Sesión grupal y común***

En una sesión posterior a la reunión introductoria al laboratorio, el profesor:

- Escuchará la exposición oral del protocolo de investigación, asignado a los equipos de trabajo del laboratorio (seminario inicial), indicando a los mismos, si así procediera, puntos a corregir, limitación de actividades y/o condiciones que no hagan factible la realización del protocolo asignado, así como cuestionamientos que respondan a dudas conceptuales o de metodología planteados.
- Asignará una calificación a la exposición oral con base a los puntos que establece el MPLB.
- Recibirá la bitácora general del equipo de trabajo, la cual contendrá el escrito del protocolo de investigación a desarrollar en el laboratorio.
- Actividades fuera de laboratorio: revisión de la bitácora general para indicar correcciones al protocolo de investigación (cuando proceda) de acuerdo a todos los puntos marcados para ello en el MPLB. Una vez revisada, asignará una calificación.

### ***Sesiones Experimentales***

De cuatro a seis sesiones del semestre serán planeadas como sesiones experimentales para desarrollar de dos a tres proyectos en el laboratorio, según lo acordado por los profesores y de acuerdo al MPLB (ver página 5 de esta guía), donde el profesor:

- Supervisará y asistirá todas las actividades experimentales a desarrollar por parte de los alumnos, enfatizando siempre el cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio y/o buenas prácticas de fabricación, dependiendo de la actividad experimental que se esté desarrollando. En todas las sesiones experimentales a desarrollar, como una estrategia para que el alumno pueda desarrollar sus

<sup>5</sup> 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

conocimientos y habilidades analíticas, el profesor deberá hacer los siguientes cuestionamientos al alumno: ¿Qué hace?, ¿Cómo lo hace? y ¿Por qué lo hace?

### ***Sesión grupal y común***

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

- Escuchara a los alumnos en una exposición oral de los resultados finales de uno de los protocolos de investigación realizados en el laboratorio en un seminario final, siguiendo lo indicado en el anexo 2 del MPLB. Indicando a los mismos si así procediera, cuestionamientos para corregir, mejorar o contribuir a lo expuesto por el equipo de trabajo.
- Recibirá la bitácora general con el registro final de todos los datos de la conclusión del protocolo de investigación asignado a cada equipo de trabajo, las bitácoras individuales de cada alumno integrante del equipo de trabajo, el informe final y si así hubiera sido acordado la impresión del cartel correspondiente. La entrega de los productos anteriormente mencionados será conforme a lo requerido por el MPLB, de lo contrario no deberá ser recibido por el profesor e indicará a los alumnos el demerito en calificación que se tiene por ese incumplimiento.
- Aplicará el examen general de conocimientos para el Laboratorio de Biofarmacia a los alumnos integrantes de sus equipos de trabajo.
- Indicará a los alumnos que en la última sesión, deberá estar desocupada y limpia la gaveta para el resguardo de su material que le fue asignada al inicio del semestre.
- Actividades fuera de laboratorio: resolver dudas y sugerir comentarios que apoyen y mejoren la propuesta de presentación y entrega de productos. Revisar y asignar una calificación a los productos entregados con base a los criterios de evaluación referidos en esta guía y el MPLB.

### ***Sesión grupal y común***

En la sesión final de labores del Laboratorio de Biofarmacia en el semestre, el profesor:

- Revisará que la gaveta asignada a los alumnos al inicio del semestre, para el resguardo del material, se encuentre desocupada y limpia, de lo contrario reiterar a los alumnos correspondientes el cumplimiento de esta actividad.
- Entregará a los alumnos la calificación final correspondiente al Laboratorio de Biofarmacia.
- Asistirá en conjunto con los alumnos al seminario general del área farmacéutica y /o jornadas estudiantiles, eventos organizados por la los profesores del área farmacéutica y/o coordinador de área farmacéutica sí así lo hubieran convenido previamente.

- Actividades fuera de laboratorio: Entregará en conjunto con los profesores restantes del laboratorio, el listado de calificaciones al jefe de la coordinación del área farmacéutica.

**Nota:** Los profesores deben recurrir constantemente a los Procedimientos Normalizados de Operación vigentes en los Laboratorios de la Planta Piloto Farmacéutica para las normas de disciplina, uso adecuado de equipos, prestación de servicios de interlaboratorio, conservación adecuada de equipos, entre otros para el desarrollo exitoso de las actividades experimentales.

d) Propuesta de Protocolos experimentales.

Los cinco protocolos experimentales propuestos y contenidos en esta guía están conformados por un objetivo general que hace referencia a lo descrito en el plan de estudios, objetivos particulares que enfatizan los alcances en cada uno de los protocolos, un sustento teórico con elementos de conocimientos mínimos referidos a la disciplina y campos de aplicación, un rubro de materiales e instrumentos para la realización experimental, métodos y descripción de técnicas con una reseña breve para cada una de las etapas a desarrollar, la forma en que se hará la presentación de los resultados obtenidos, junto con las sugerencias específicas de evaluación para cada protocolo y sus referencias respectiva.

e) Sugerencias de evaluación a considerar en los protocolos.

Cada protocolo dependiendo de la temática, la profundidad del contenido, el desarrollo de las actividades trabajadas y del tiempo disponible que se tenga, será evaluado como lo indicado en el punto: “ V. *Evaluación del Laboratorio*” del MPLB, pudiendo hacer también uso de las listas de cotejo expuestas en el anexo A para la evaluación de la: presentación oral de proyectos (Seminarios), la bitácora general de trabajo, la bitácora individual de trabajo, el trabajo individual del alumno dentro de laboratorio y el cartel que deberá ser presentado, así como de los cuestionarios sugeridos en el anexo C (cuestionarios de evaluación).

f) Ponderación sugerida para la asignación numérica.

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 “ V. <i>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 “V. <i>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.

Calificación Numérica	Descripción
8	Nivel notable. Cumple mayoritariamente con los criterios referidos en el punto “V. Evaluación del Laboratorio” del MPLB, cumple y aplica las BPL y BPF.
7	Buen desempeño, cumple moderadamente con los criterios referidos en el punto “V. Evaluación del Laboratorio” del MPLB y demás PNO que apliquen.
6	Nivel de suficiente. Cumple mínimamente con todo lo referido en el punto “V. Evaluación del Laboratorio” 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 “V. Evaluación del Laboratorio” del MPLB y demás PNO que apliquen.
NP	No presentado. El alumno está inscrito en el módulo, pero nunca se presente al laboratorio.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Manual de Procedimientos para el Laboratorio de Biofarmacia, ML-007-01-04, carrera de QFB. México: UNAM, FES Zaragoza; 2011.
2. Plan de Estudios de la carrera de Química Farmacéutico Biológica (Modificación al Plan de Estudios de la carrera de Química Farmacéutico Biológica de 1998). México: UNAM, FES Zaragoza; 2003.
3. Procedimiento Normalizado para el llenado de Bitácoras de trabajo para Tecnología Farmacéutica, PNO-0098-11-03, carrera de QFB, Área Farmacéutica. México: UNAM, FES Zaragoza; 2011.
4. Sandoval-López MC. Manual de Calidad. Planta Piloto Farmacéutica, MCC-00-14, carrera de QFB, Área Farmacéutica. México: UNAM, FES Zaragoza; 2014.
5. 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>.



# Tercera Parte



# Determinación de la disolución intrínseca de un fármaco

## I. Objetivo general

- Aplicar el conocimiento teórico experimental para la determinación de la constante de velocidad de disolución intrínseca de un fármaco en el Aparato de Wood.

## II. Objetivos particulares

- Promover en el alumno la importancia de caracterizar fisicoquímicamente al fármaco seleccionado para determinar de la disolución intrínseca, como medida de control de calidad.
- Asesorar al alumno para presentar un protocolo de validación con los parámetros que determinen la confiabilidad de un método analítico espectrofotométrico, aplicado para el estudio de la disolución intrínseca del fármaco en estudio.
- Capacitar al alumno en la realización de la calificación mecánica del aparato de disolución y equipo de Wood, utilizados para realizar los perfiles de disolución intrínseca.
- Instruir al alumno para describir, documentar y analizar los resultados obtenidos en los perfiles de disolución de un fármaco puro.

## III. Sustento teórico

El profesor del Módulo de Biofarmacia, autorizará el protocolo de investigación que presentará el alumno para llevar a cabo la parte experimental del mismo, en este caso “Determinación de la disolución intrínseca de un fármaco puro”, mediante el aparato de Wood, para ello tendrá como referente lo establecido en el Manual de Procedimientos para el Laboratorio de Biofarmacia (MPLB), de acuerdo con lo siguiente:

1. En los apartados de *Título*, *Investigador responsable* y *resumen*, es recomendable la revisión de la redacción, en cuanto a claridad y la factibilidad de la propuesta del protocolo planteado.

2. En el apartado de *Antecedentes*, el alumno abordará los conocimientos teóricos para el tema (disolución intrínseca), mediante bibliografía específica (libros y artículos), tales como:
  - A. Características fisicoquímicas del principio activo a estudiar: solubilidad, pH, tamaño de partícula, coeficiente de reparto, clasificación biofarmacéutica, espectrogramas de absorción UV-Visible.
  - B. Importancia de la determinación de la disolución intrínseca en el desarrollo de formas farmacéuticas.
  - C. Definición de solubilidad y factores que la afectan.
  - D. Definición de disolución intrínseca. Especificación teórica para la constante de velocidad de disolución intrínseca en fármacos puros.
  - E. Método general farmacopeico para la determinación de la disolución intrínseca (USP 30). Aparato de Wood. Descripción del equipo. Condiciones de operación calibración, factores que afectan, etc.
  - F. Método de cuantificación (espectrofotométrico) aplicado a la disolución del principio activo en estudio. Fundamento químico del método analítico a utilizar.
  - G. Generalidades de validación, definición de parámetros y metodología a utilizar para la validación del método de cuantificación del fármaco en la determinación de los perfiles de disolución intrínseca. Para las definiciones, descripción de la metodología a realizar en cada uno de los parámetros a cumplir y especificaciones o límites de éstos, debe sugerirse al alumno, la consulta de normatividades vigentes tales como la *NOM 177-SSA1*.
3. En el apartado de *Planteamiento*, el alumno debe resaltar la importancia de la determinación de la disolución intrínseca en el desarrollo de medicamentos y en proyectos de investigación farmacéutica, tanto en el caso de fármacos nuevos como en el caso de genéricos, la clasificación biofarmacéutica del fármaco en estudio como parte preliminar del conocimiento de la biodisponibilidad del mismo.
4. En el apartado de *Justificación*, además de lo indicado en el MPLB, revisar que en el protocolo que presenta el alumno se destaque la factibilidad y beneficio de la investigación a realizar.
5. Los apartados de *Objetivo*, *Hipótesis*, *Clasificación del Protocolo*, *Materiales y Métodos*, se deberán establecer de acuerdo con lo indicado en el MPLB.
6. Para el apartado de *Metodología* revisar que cubra todo lo indicado en el MPLB, que presente una redacción clara y sencilla de todas las actividades a realizar. Se sugiere que el alumno realice diagramas de flujo, con el fin de esquematizar en forma resumida la secuencia de cada etapa del protocolo a desarrollar.

#### IV. RECURSOS MATERIALES

El profesor del Laboratorio de Biofarmacia deberá considerar que para realizar la parte experimental del protocolo requerirá de los siguientes 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. Sustancia de referencia:

- Será la del fármaco a estudiar, para este protocolo se sugiere el acetaminofén.

3. Materias primas:

- Se sugiere como fármaco de prueba Acetaminofén polvo. Grado Farmacéutico.

4. Reactivos y solventes, (en el caso de ser Acetaminofén, el fármaco de prueba):

- Metanol grado analítico.
- Agua desionizada.

5. Material de vidrio:

- Gradillas.
- Jeringas de plástico de 3 y/o 5 mL.
- Kit de vasos y aditamentos del Aparato de disolución.
- Micropipetas de diversos volúmenes.
- Pipetas graduadas de diversos volúmenes.
- Pipetas volumétricas de diversos volúmenes.
- Probeta de 1000 mL.
- Tubos de ensayo.
- Vasos de precipitados de diferentes capacidades.

#### **IV. RECURSOS MATERIALES**

##### 6. Equipos e instrumentos:

- Aparato de Wood.
- Balanza analítica.
- Cronómetro.
- Aparato de disolución.
- Equipo de 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. Generales**

#### A. Sesión uno y sesión dos:

- a) Dar seguimiento como se indica en el punto 2 de la Organización de actividades generales, en el apartado c) Propuesta de planeación y descripción de sesiones, segunda parte referente a las Consideraciones generales de este manual.
- b) Instruir a los alumnos a efectuar la parte experimental del proyecto, mediante la ejecución de este protocolo: "Determinación de la velocidad intrínseca de un fármaco puro".

#### B. Sesión tres:

- a) En el laboratorio, supervisar que se realice la correcta caracterización fisicoquímica del fármaco en estudio, como parte de su control de calidad, conforme a lo establecido en la monografía de la *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos* (FEUM) vigente u otra Farmacopea que la contenga. Para la valoración del principio activo a estudiar, la sugerencia para el profesor es establecer un método analítico espectrofotométrico.

- b) Actividades fuera de laboratorio: revisar los resultados obtenidos y corregir, si es necesario, los cálculos realizados en las pruebas anteriores, dando énfasis en los resultados de la valoración del principio activo.

## C. Sesión cuatro:

- a) Supervisar la adecuada realización de la validación del método analítico empleado para cuantificar al fármaco en los perfiles de disolución intrínseca. Poner especial atención en el manejo adecuado de micropipetas, si es necesario, dar la capacitación requerida al alumno en el manejo de éstas, así como de la operación correcta del espectrofotómetro a utilizar.
- b) Actividades fuera de laboratorio: revisar los resultados obtenidos y corregir, si es necesario, los cálculos realizados en la validación del método analítico, contrastando con lo indicado en la *NOM-177-SSA1* vigente, en lo que aplique al método analítico en cuestión.

## D. Sesión cinco:

- a) Capacitar a los alumnos sobre la operación correcta y calificación del aparato de disolución a emplear, dando especial atención a las repercusiones del uso no adecuado de éste.

## E. Sesión seis:

- a) Efectuar una supervisión estricta a los alumnos al realizar los perfiles de disolución, dando especial atención al cumplimiento de todos los controles involucrados en el proceso, así como, la correcta documentación de éstos en la bitácora de trabajo.
- b) Actividades fuera de laboratorio: revisar los resultados obtenidos y corregir los cálculos realizados en los perfiles de disolución para obtener la constante de velocidad de disolución intrínseca.

## F. Sesión siete:

- a) Asesorar a los alumnos en la discusión y conclusión de los resultados obtenidos, haciendo especial énfasis en la importancia de la información que aporta la determinación de la disolución intrínseca de un fármaco puro, en el desarrollo de formas farmacéuticas.
- b) Realizar una evaluación escrita o verbal sobre el protocolo en general a los alumnos integrantes del equipo de trabajo.
- c) Recibir la bitácora general e individual de los alumnos, así como el informe escrito del protocolo de acuerdo a lo establecido en el MPLB.
- d) Actividades fuera de laboratorio: calificar bitácoras e informes y asignar una calificación final a cada uno de los alumnos integrantes del equipo de acuerdo a los rubros y porcentajes acordados en el MPLB.

## **2. Específicos**

### **A. Control de calidad del fármaco en estudio.**

Se deberán realizar como mínimo la descripción, solubilidad, ensayos de identidad, pH, tamaño de partícula y la valoración del principio activo. En este protocolo se toma como fármaco modelo al Acetaminofén polvo, proponiendo la metodología descrita en la monografía de la FEUM vigente, en donde se considera para la valoración del fármaco, una concentración final tanto de la solución de referencia como de la muestra de 12 µg/mL.

### **B. Método Analítico para cuantificar el fármaco disuelto.**

El método analítico para cuantificar el fármaco será espectrofotométrico y para la validación, se sugiere al profesor seleccionar los siguientes parámetros de validación, acordes con lo que aplique de la *NOM-177-SSA1* vigente.

#### **a) Con el fármaco (sustancia de referencia).**

- **Linealidad.**

Diseñar una curva de calibración, obtenida por duplicado, con al menos cinco puntos de concentración, el rango de concentraciones seleccionadas arrojará valores de absorbancia, preferentemente, entre 0.2 y 0.8; sin incluir la concentración de cero, usando el medio de disolución (agua) como blanco.

Criterio de aceptación:  $r \geq 0.99$ . Error relativo debido a la regresión no mayor al 2%.

- **Precisión.**

Con los datos de linealidad del sistema, calcular el por ciento de variación del factor de respuesta.

Criterio de aceptación: el % CV del factor respuesta  $\leq 2\%$ .

- **Estabilidad de la muestra.**

Las muestras de la curva de calibración, someterlas en condiciones de refrigeración (2-8°C) y leer sus absorbancias a las 2, 4, 6 y 24 horas. Determinar las condiciones de tiempo a las que se mantiene estable la muestra.

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

b) Con la materia prima del fármaco en estudio.

- Linealidad.

La curva de calibración correspondiente, se obtendrá por triplicado, con al menos cinco puntos de concentración, el rango de concentraciones seleccionadas arrojará valores de absorbancia, preferentemente, 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 (agua) como blanco.

Criterio de aceptación:  $r \geq 0.99$ . Error relativo a la regresión no mayor al 3%.

- Exactitud.

Calcular el promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad, el cual no debe variar en más del 3% con respecto a la cantidad nominal en cada punto.

- Precisión – Repetibilidad.

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

- Precisión – Reproducibilidad.

Realizar este parámetro con la concentración del punto central (100 %) de la linealidad por triplicado; en un día diferente o analista diferente y calcular el % cuantificado.

Criterio de aceptación: el por ciento de coeficiente de variación global, del porcentaje del fármaco cuantificado debe ser  $\leq$  al 3%.

c) Actividades fuera de laboratorio.

Revisar los resultados obtenidos y corregir, si es necesario, los cálculos realizados en la validación del método analítico con atención especial al contrastar con lo indicado en la *NOM-177-SSA1* vigente; efectuar el análisis y/o discusión sobre las conclusiones.

C. Calificación física del Aparato de disolución.

- a) La calificación física del Aparato de disolución intrínseca conocido como Wood, debe realizarse conforme al método general (1087) de la USP 30.

Se sugiere al profesor calificar los parámetros mencionados en el cuadro 1.

**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) En el caso del aparato de Wood, se debe colocar el eje transmisor o soporte de la matriz, de tal forma que cuando dicha matriz que lleva la superficie a exponer de la muestra del fármaco en estudio, descienda al vaso correspondiente, la superficie expuesta del compacto quedará a 3.8 cm del fondo del recipiente (Figura 2c). Es muy importante alinear correctamente este aparato con el fin de reducir al mínimo oscilaciones y la formación de burbujas de aire en el compacto del principio activo de prueba o en la superficie de la matriz, ya que se podría alterar el flujo del líquido (1087, USP 30).

#### D. Estudio de disolución intrínseca.

- a) Preparación de la curva de calibración. Para la solución estándar se pesan 120 mg de Acetaminofén, colocándolos en un matraz aforado de 500 mL, se adicionan 10 mL de metanol, para disolver el estándar y se lleva al aforo con agua destilada (240 µg/mL). Se toma una alícuota de 5 mL, colocándola en un matraz aforado de 100 mL y llevando al aforo con agua destilada para obtener una solución de 12 µg/mL en concentración, siendo éste el punto más alto para la curva de

calibración. Con la solución estándar, se realizan las diluciones como se especifica en el cuadro 1 por triplicado cada punto para obtener las siguientes concentraciones:

**Cuadro 2** Diluciones efectuadas para la curva de calibración.

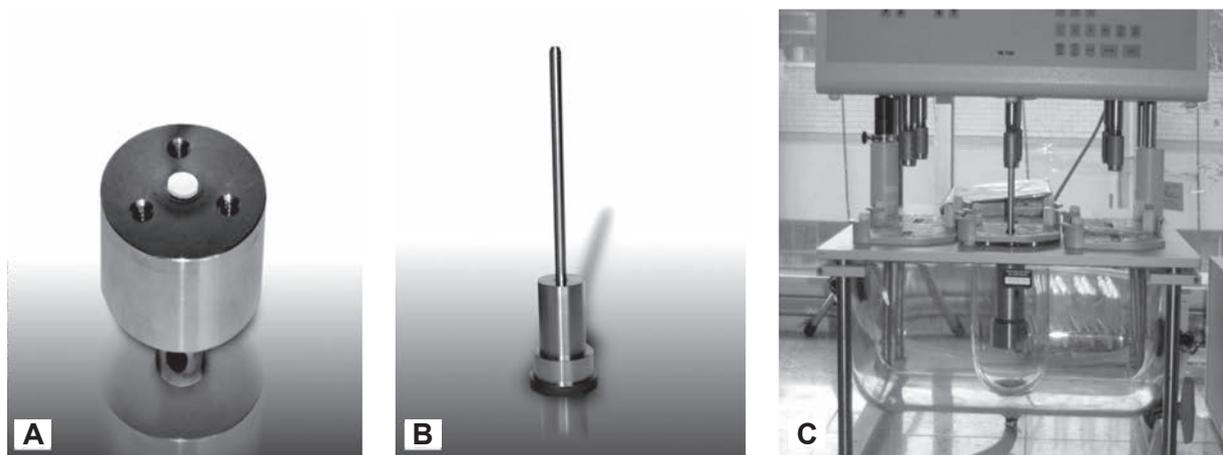
mL de la solución estándar	Aforo agua destilada (mL)	Concentración µg/mL
5	100	12
4.5	100	10.8
3.5	100	8.4
2.5	100	6.0
2.0	100	4.8
1.5	100	3.6
0.9	100	2.16

Las disoluciones estándar se miden en el espectrofotómetro en la región de UV a una longitud de onda de 244 nm.

- b) Preparación de los comprimidos para el aparato de Wood. En la prensa hidráulica (Figura 1) se comprime el principio activo, utilizando la matriz del aparato de Wood (Figura 2a), pesando exactamente 500 mg de muestra manteniendo una presión aproximada de 2.0 Kg/cm<sup>2</sup> por 1 minuto. La presión debe ser la necesaria para formar un compacto que no se desintegre. El diámetro de los comprimidos esperado es de 1.0 cm aproximadamente, y el área superficial de 0.8 cm<sup>2</sup>. Atornillar la cabeza de la matriz del Wood en el soporte requerido para insertarlo en el aparato de disolución (Figuras 2b y 2c) (1087, USP 30).



**Figura 1** Prensa hidráulica.



**Figura 2** Componentes del aparato de Wood para la disolución intrínseca: matriz de compresión para la muestra (a), soporte o vástago del equipo con la matriz acoplada (b) Aparato de Wood dentro del vaso colocado a una distancia de 3.8 cm del fondo del recipiente (c).

c) Las condiciones experimentales para desarrollar los perfiles de disolución intrínseca son las siguientes:

- Se utilizan 900 mL de agua destilada desgasificada, como medio de disolución.
- La temperatura del medio debe ser de  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$ .
- La velocidad de agitación se establece en 75 rpm.
- Se sugieren los siguientes tiempos de muestro: 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27 y 30 min. Tomando volúmenes de 3 mL en cada muestra, *haciendo reposición del medio de disolución*.
- En el caso de que se requiera, se deberán realizar las diluciones necesarias, con el medio de disolución, para conservar las concentraciones referidas en la curva de calibración de la tabla 2.
- La lectura de la absorbancia de las muestras se realiza en un espectrofotómetro de luz UV/Visible a una longitud de onda de 244 nm, en el caso del Acetaminofén.

## VI. Presentación de resultados

on los resultados obtenidos en cada etapa del desarrollo experimental, se deberá indicar al alumno que el concentrado y la presentación de éstos deberá ser en tablas y/o gráficos, para facilitar la interpretación de los mismos. 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. En caso necesario, el profesor deberá instruir al alumno para realizar el análisis estadístico correspondiente.

## VI. Formas de evaluación

1. La evaluación al cumplimiento de este protocolo debe seguir lo establecido en la Segunda arte de las Consideraciones generales de esta guía, en el numeral 2, Organización de actividades generales, inciso d) Sugerencias de evaluación a considerar en los protocolos y el Anexo A, Lista de cotejo.
2. Al inicio de este protocolo, solicitar al alumno la entrega del cuestionario diagnóstico (Cuestionario 1) del anexo C de esta guía.

### VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Abdou HM. Dissolution, bioavailability & bioequivalence. Mack Pub Co; 1989.
2. Banakar, UV. Pharmaceutical dissolution testing. Drugs and the pharmaceutical sciences. 1992.
3. 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.
4. Issa MG, Ferraz HG. Intrinsic dissolution as a tool for evaluating drug solubility in accordance with the biopharmaceutics classification system. Dissolution Technology. 2011; 18(3):6-11.
5. Palmieri III A. Dissolution Theory, Methodology and Testing. American Pharmaceutical Association; 2007.
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. 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.
8. USP 30, NF 25. The United States Pharmacopeia and the National formulary. The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD. 2009.



## 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

Elaborar un protocolo de disolución donde se observen diferencias significativas en el perfil de disolución, en una formulación sólida de liberación inmediata variando las revoluciones por minuto del elemento agitador.

### II. Objetivos particulares

1. Demostrar que la formulación sólida de liberación inmediata usada en los perfiles de disolución, cumplen con las pruebas de control de calidad, según la FEUM vigente.
2. Guiar a los alumnos para realizar un protocolo para 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. Supervisar a los alumnos en la realización de la calificación mecánica del aparato usado para realizar los perfiles de disolución, de acuerdo a la FEUM vigente.
4. Capacitar a los alumnos en el uso y manejo del aparato de disolución en turno, para realizar los perfiles de disolución y enfatizar en el control de las variables que afectan la propia disolución, tales como la temperatura, velocidad de agitación, medio de disolución, volumen y desgasificación.
5. Instruir a los alumnos para documentar las diferencias existentes en los perfiles de disolución de las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata, cuando se utilizan diferentes velocidades del elemento agitador, usando parámetros modelo dependiente e independiente de cinética de disolución.

### III. Sustento teórico

El profesor debe supervisar a los alumnos integrantes del equipo a realizar el protocolo de investigación: comparación de los perfiles de disolución de formas de liberación inmediata al variar la velocidad de agitación, de acuerdo al anexo I del *Manual de Procedimientos para el Laboratorio de Biofarmacia* (MPLB).

1. En los apartados de *Título y Resumen*, se debe supervisar la redacción, claridad y alcance factible del proyecto.
2. En el apartado de *Antecedentes*, los integrantes del equipo deben integrar la información básica para el proyecto, sustentados con bibliografía específica reciente sobre disolución (libros y artículos recientes). A continuación se presenta una pauta para la realización de este apartado:
  - A. Definición de conceptos: disolución, velocidad de disolución, perfil de disolución, y prueba de disolución.
  - B. Teorías de disolución y de cinéticas de disolución.
  - C. Factores que afectan la disolución: propiedades fisicoquímicas, formulación del medicamento o forma farmacéutica, excipientes usados en la formulación, proceso de fabricación, aparato de disolución usado y condiciones en las que se realiza la prueba. Se debe resaltar la importancia y efecto en el control y/o variación de la velocidad del elemento agitador en los perfiles de disolución.
  - D. Regulación para las pruebas de disolución (*Reglamento general de salud, NOM-177-SSA1* y FEUM vigentes).
  - E. Sistema de clasificación biofarmacéutica.
  - F. Método General de Análisis 0291 y/o 0521 de la FEUM vigente, incluyendo descripción del equipo de disolución, su uso y calibración. Además lo que indica la *NOM-177-SSA1* vigente para disolución en los numerales y apéndices normativos correspondientes.
  - G. Comparación de perfiles de disolución con diferentes parámetros modelo dependiente e independiente de la cinética de disolución (eficiencia en la disolución, constante de disolución y tiempo medio de disolución).
  - H. Generalidades sobre el principio activo que afectan a la disolución, que incluya al menos: solubilidad, coeficiente de reparto, propiedades fisicoquímicas, espectros de absorción, la clasificación biofarmacéutica a la que pertenece y coeficiente de absorción.
  - I. Referir excipientes usados para la fabricación de tabletas de liberación inmediata y diferentes métodos de fabricación que afectan en la disolución.

- J. Revisar al menos tres métodos analíticos para cuantificar al fármaco en el perfil de disolución, explicando el fundamento químico de cada método.
  - K. Investigar las marcas registradas actualmente, las presentaciones y el costo de cada uno los medicamentos.
  - L. Generalidades de validación: definición, parámetros y metodología a usar como lo indica la *NOM-177-SSA1* vigente (numeral 7.4 en *NOM-177-SSA1*, 2013).
3. En el apartado de *Planteamiento del Proyecto*, el alumno debe plasmar la importancia de caracterizar al perfil de disolución de los fármacos de alta solubilidad y/o alta permeabilidad, y como al disminuir la velocidad de agitación, disminuye la velocidad de disolución, permitiendo caracterizar dicho perfil. Prestar atención en que el fármaco elegido este dentro de la clasificación biofarmacéutica del grupo I ó III.
  4. En el apartado de *Justificación*, además de lo indicado en el PNO, se debe resaltar que la investigación sea factible y el beneficio que producirá la investigación.
  5. En los apartados de *Objetivo*, *Hipótesis*, *Clasificación del protocolo* y *Materiales y métodos*, se realizará de acuerdo al MPLB.
  6. En el apartado de *Metodología*, tener en cuenta la planeación de las diferentes actividades y se sugiere que el alumno realice diagramas de flujo para facilitar la realización del proyecto. Especificar con detalle cada técnica usada para el control de calidad de las tabletas de liberación inmediata. Describir ampliamente los parámetros a evaluar para demostrar la confiabilidad del método analítico para cuantificar al fármaco en el perfil de disolución. En la realización de los perfiles de disolución, se deben incluir las condiciones que se mantienen constantes, tiempos de muestreo, tratamiento de muestras, y la manera de calcular los parámetros dependientes e independientes de la cinética de disolución.

#### IV. RECURSOS MATERIALES

##### 1. Materiales:

- Laboratorio asignado para el Modulo de Biofarmacia.
- Bibliografía indicada al final del documento.
- Manual de Procedimientos para el Laboratorio de Biofarmacia (MPLB).
- Procedimiento normalizado para el llenado de Bitácoras para Tecnología Farmacéutica (PNO para el llenado de Bitácoras para TF).

#### **IV. RECURSOS MATERIALES**

- Procedimiento Normalizado para la Elaboración de Carteles (PNO para la Elaboración de Carteles).
2. Reactivos:
- Sustancia de referencia del principio activo o fármaco (se sugiere tabletas de: ranitidina clohidrato, ambroxol clohidrato, fenazopiridina clohidrato y captopril).
3. Equipos e instrumentos:
- Espectrofotómetro.
  - Balanza analítica.
  - Baño de ultrasonido.
  - Aparato de disolución.
  - Parrilla de calentamiento y agitación.
  - Potenciómetro.
  - Micropipetas de diversos volúmenes.
  - PNO (Procedimiento Normalizado de Operación) de cada uno de los instrumentos antes descritos.
4. Medicamentos:
- Tabletas del principio activo seleccionado.
  - Dosis: la comercial.
  - Número de lote: el mismo para cada marca comercial.
  - Fecha de caducidad: al menos 1 año antes.

## V. Método y descripción de técnicas

### 1. Generales

#### A. La sesión uno y dos

- a) Dar seguimiento como se indica en el punto: “Organización de actividades generales, inciso C”, de la segunda parte de este libro.

#### B. Sesión tres

- a) Supervisar la adecuada realización de los controles de calidad a las tabletas, por los integrantes del equipo, con atención a las Buenas Prácticas de Fabricación dentro de la Planta Farmacéutica.
- b) Actividades con fines de evaluación, fuera del horario de laboratorio: revisar los resultados obtenidos y cálculos realizados en el control de calidad de las tabletas; con atención en la valoración. Orientar a los alumnos sobre las conclusiones sobre los controles de calidad y su repercusión en los perfiles de disolución.

#### C. Sesión cuatro

- a) Supervisar la adecuada realización de la validación del método analítico empleado para cuantificar al fármaco en los perfiles de disolución, con atención en el manejo adecuado de micropipetas –si es necesario, realizar una capacitación a los alumnos- y uso de espectrofotómetro.
- b) Actividades con fines de evaluación, fuera del horario de laboratorio: revisar los resultados obtenidos y corregir los cálculos en la validación del método analítico, de acuerdo al anexo estadístico de la FEUM vigente, con atención especial al contrastar los resultados con lo especificado en la *NOM-177-SSA1* vigente; y orientar a los alumnos sobre las conclusiones.

#### D. Sesión cinco

- a) Se capacita a los alumnos sobre el uso y calificación del aparato de disolución a usar, con atención a las repercusiones del mal uso de este sobre los perfiles de disolución.

#### E. Sesión seis

- a) Supervisar de manera rigurosa a los alumnos al realizar los perfiles de disolución, poniendo especial atención sobre el control y registro de las condiciones en que se realizan estos, así como la adecuada documentación de las actividades realizadas durante ese día en las correspondientes bitácoras de trabajo.

- b) Actividades con fines de evaluación, fuera del horario de laboratorio: revisar los cálculos de los perfiles de disolución y los parámetros para comparar dichos perfiles (cinética de disolución, velocidad de disolución, eficiencia en la disolución y tiempo medio de disolución).

#### F. Sesión siete

- a) Guiar a los alumnos sobre las conclusiones en las diferencias o similitudes encontradas en los perfiles de disolución realizados, con base al resultado de los controles de calidad y la velocidad de agitación en los perfiles de disolución.
- b) Realizar una evaluación escrita o verbal sobre el proyecto en general a los integrantes del equipo.
- c) Recibir bitácora general e individual e informe escrito del protocolo de acuerdo a las especificaciones del PNO para el llenado de Bitácoras para TF y el MPLB respectivamente. Recibir cartel del protocolo en borrador, de acuerdo a las especificaciones del PNO para la Elaboración de Carteles.
- d) Actividades con fines de evaluación, fuera del horario de laboratorio: evaluar bitácoras e informe y asignar una calificación final a cada uno de los integrantes del equipo de acuerdo a todos los rubros y porcentajes especificados en el MPLB.

## 2. Específicos

### A. Control de calidad de las tabletas

#### a) Desintegración

Este método se basa en el tiempo requerido por una forma farmacéutica sólida para desintegrarse un medio líquido y en un tiempo determinado bajo las condiciones de operación preestablecidas. Esta determinación no se lleva a cabo en tabletas masticables, trociscos y en tabletas de liberación modificada. Por lo que se sugiere omitir si la monografía individual así lo indica.

Procedimiento. Tabletas: En cada uno de los seis tubos de la canastilla, se utiliza agua a  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  como líquido de inmersión (o el líquido indicado en la monografía individual), se deposita una tableta, se coloca en cada tubo un disco. Poner el aparato en operación. Cuando haya transcurrido el tiempo indicado en los tubos o se haya observado la desintegración en todos los tubos, elevar la canastilla para separarla del líquido de inmersión y observar las tabletas. La prueba se realiza observando el tiempo en que se desintegran todas las tabletas.

#### b) Friabilidad

Se pesan 10 tabletas y se depositan en el aparato rodando durante 100 ciclos, posteriormente se remueven las tabletas y se limpian para pesarlas, con ello se determina el porcentaje de friabilidad.

Para esta prueba el peso máximo perdido no debe ser mayor del 1% del peso en las tabletas de prueba que son considerados aceptables en muchos productos.

c) Dureza

Se toman al menos diez tabletas y cada una se coloca en forma vertical entre los dos punzones del durómetro y son presionadas hasta romperse, registrando la presión a la que fueron sometidas en Kg fuerza. Se calcula el peso promedio, desviación estándar y coeficiente de variación.

d) Variación de peso

Se pesan de manera individual 20 tabletas. Se calcula el peso promedio, desviación estándar y coeficiente de variación.

e) Valoración

Se realiza de acuerdo a la FEUM vigente o anterior para las tabletas de liberación inmediata del fármaco elegido usando de preferencia un método espectrofotométrico.

B. Método analítico para cuantificar al fármaco disuelto.

El método analítico de cuantificación será de preferencia espectrofotométrico y la validación observara lo siguiente:

a) Con el fármaco

- Linealidad

Contempla una curva de calibración, obtenida por duplicado, con al menos cinco puntos de concentración, que obtendrán valores de absorbancia 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 de aceptación:  $r \geq 0.99$ . Error relativo debido a la regresión no mayor al 2%. Si existe duda, la forma de realizar los cálculos se encuentra en el anexo estadístico de la FEUM vigente.

- Precisión

Con los datos de linealidad del sistema calcular el por ciento de variación del factor de respuesta.

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

- Estabilidad de la muestra

Guardar los estándares de la curva de calibración obtenida en linealidad en refrigeración (entre 2 a 8 °C) y leer en el espectrofotómetro a las 2 y 4 horas, y 7 días. Determinar las condiciones de tiempo a las que se mantiene estable el estándar.

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

- Influencia del filtro

Filtrar las muestras de la curva con la membrana a usar en la prueba de disolución y leer en el espectrofotómetro.

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

b) Con el medicamento

- Linealidad

Contempla una curva de calibración, obtenida por triplicado, con al menos cinco puntos de concentración, que contemple las concentraciones que obtendrán valores de absorbancia entre 0.2 y 0.8, sin incluir la concentración de cero (se utiliza el medicamento conteniendo el principio activo de interés), usando el medio de disolución como blanco. Se maneja el método de curva adición de estándar si no se conocen los aditivos de la formulación a estudiar.

Criterios de aceptación:  $r \geq 0.99$ . Error relativo debido a la regresión  $\leq$  3%. Si existe duda, la forma de realizar el cálculo se encuentra en el anexo estadístico de la FEUM vigente.

- Exactitud

Calcular el promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad, el cual 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 vigente.

- Precisión-Repetibilidad

Con los datos de exactitud, calcular el %CV del porcentaje cuantificado.

Criterio de aceptación: el %CV del porcentaje cuantificado debe ser  $\leq$  al 3%.

- Precisión-Reproducibilidad

Realizar la concentración central como se indica en el parámetro de linealidad, por triplicado, en un día diferente o analista diferente y calcular el porcentaje cuantificado.

Criterio de aceptación: el por ciento de coeficiente de variación global, del porcentaje cuantificado, debe ser  $\leq$  al 3%.

- Selectividad

Realizar espectros de absorción en la región visible y ultravioleta para muestras de estándar y medicamento de la concentración central de la curva realizada en el parámetro de linealidad.

Criterio de aceptación: 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.

### C. Calificación física del equipo de disolución

Supervisar que se realice y cumpla con las especificaciones descritas en los métodos generales de análisis MGA 0291 o MGA 0521 de la FEUM vigente y guías de la FDA referentes a la calificación mecánica del equipo de disolución. El cuadro CB3 del Anexo B de esta guía presenta algunos de los parámetros a evaluar.

### D. Perfil de disolución

- a) Se realiza de acuerdo a las especificaciones de la monografía para tabletas del principio activo seleccionado, de la FEUM vigente, considerando también lo indicado en la *NOM-177-SSA1* vigente para los diferentes tiempos de muestreo. Considerar la fotosensibilidad del fármaco si existiera así como el medio de disolución y el método analítico, para una realización del perfil de manera más sencilla.
- b) El método de realización y evaluación del perfil de disolución se deben registrar por escrito antes de realizar el estudio, incluyendo las condiciones experimentales tales como temperatura, medio de disolución, volumen del medio de disolución, aparato utilizado, velocidad de agitación, método de análisis, tiempo de muestreo, forma de muestreo y fórmula para el cálculo de por ciento disuelto para los diferentes tiempos.
- c) Para obtener el perfil de disolución, deben seleccionarse por lo menos cinco tiempos de muestreo (sin incluir el tiempo cero) que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión. Cuando el 85% del fármaco se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 minutos, no es necesario caracterizar la curva ascendente, pero los tiempos de muestreo deben estar suficientemente cercanos a lo largo del perfil de disolución.
- d) El método analítico usado para cuantificar al fármaco en el medio de disolución, debe proporcionar la evidencia documental para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad, de acuerdo a los parámetros indicados en la *NOM-177-SSA1* vigente.

- e) El volumen extraído puede o no reemplazarse. Cuando no se reemplace el volumen, no se debe extraer más del 10% del medio de disolución. En cualquier caso, para el cálculo de porcentaje disuelto se debe considerar el volumen de la alícuota y la cantidad extraída en cada muestreo.
- f) Obtener al menos el perfil de disolución de 6 unidades en las mismas condiciones experimentales que marca la farmacopea (equipo, temperatura, velocidad de agitación, tipo y volumen del medio de disolución). Repetir los perfiles de disolución con una velocidad de agitación menor o mayor a la descrita en la monografía para las tabletas del principio activo seleccionado.

#### E. Evaluación de perfiles de disolución

La evaluación de los perfiles de disolución se puede realizar por comparaciones entre diferentes parámetros calculados de los perfiles de disolución, ya sea modelo independiente o dependiente de la cinética de disolución.

##### a) Modelos Independientes

- Eficiencia de la disolución

La eficiencia de la disolución se define como el porcentaje del área de un rectángulo descrito por el 100 % disuelto y el tiempo. De este modo, es posible comparar diferentes velocidades de agitación, a condición de que esta comparación sea realizada a los mismos tiempos. Por ejemplo, el índice  $ED_{30}$  indicaría que todas las comparaciones han sido efectuadas a los 30 minutos para el medicamento y sólo pueden ser comparadas con el  $ED_{30}$  de ese medicamento a otra velocidad de agitación.

La Eficiencia de la disolución (ED) es calculada por la ecuación siguiente:

$$\% ED_t = \frac{ABC_0^t \text{ total}}{ABC_0^t \text{ ideal}} \times 100$$

$ABC_0^t$  = área bajo la curva del tiempo cero a un tiempo t.

t = tiempo al que se desea la eficiencia.

- Tiempo medio de disolución

El tiempo medio para que el fármaco se disuelva bajo condiciones de disolución *in vitro*. Esto se calcula utilizando la siguiente ecuación:

$$TMD = \frac{\sum_{j=1}^n t_j^o (\Delta M_j)}{\sum_{j=1}^n (\Delta M_j)}$$

n= número de tiempos de muestreo en la disolución.

j= número de muestra.

$t_j^\circ$  = tiempo medio entre  $t_j$  y  $t_{j-1}$ .

$\Delta M_j$  = Cantidad disuelta entre los tiempos  $t_j$  y  $t_{j-1}$ .

b) Modelo-Dependientes

El modelo que más ajuste con los valores experimentales, determina la cinética del perfil de disolución. Se calcula el coeficiente de correlación.

- Orden cero

Se puede observar en los casos donde se disuelve una pequeña cantidad de producto sólido en un gran volumen de disolvente, aquí la velocidad es constante con el tiempo e independiente de la concentración del soluto:

$$\%ND = \%ND - Kt$$

%ND = por ciento no disuelto.

K = constante de disolución.

t = tiempo.

- Primer Orden

A medida que el fármaco en estado sólido va disminuyendo, la solución se va enriqueciendo con el soluto. Al ir aumentando la concentración en la solución, la velocidad está en función de la concentración del fármaco disuelto:

$$\ln \%ND = \ln \%ND - Kt$$

ln = logaritmo natural.

%ND = por ciento no disuelto.

K = constante de disolución.

t = tiempo.

- Hixson y Crowell

Proponen el proceso de disolución para partículas esféricas grandes cuyo diámetro es sustancialmente mayor que el espesor de la capa de difusión, conocido como la ecuación de la raíz cúbica:

$$\sqrt[3]{\%ND} = \sqrt[3]{\%ND - Kt}$$

%ND = por ciento no disuelto.

K = constante de disolución.

t = tiempo.

$\sqrt[3]{}$  = raíz cúbica.

- Higuchi.

El efecto de la porosidad en la liberación de fármacos a partir de una matriz insoluble se estudió por Higuchi y expresó la ley de la raíz cuadrada. El espesor de la capa de difusión k es proporcional a la raíz cuadrada del diámetro del volumen del medio de disolución:

$$\%ND = \%ND - K \sqrt{t}$$

%ND = por ciento no disuelto.

K = constante de disolución.

t = tiempo.

$\sqrt{}$  = raíz cuadrada.

## **VI. Presentación de resultados**

1. Control de calidad de tabletas.

Se realizara una tabla con las pruebas de control de calidad, el resultado y la especificación. Ver anexo B, cuadro CB1. Resumen de Control de calidad.

2. Método analítico para cuantificar al fármaco disuelto.

Para el método analítico para cuantificar el principio activo en tabletas en el perfil de disolución, se mostrara la gráfica de concentración contra respuesta y la ecuación de la recta. Posteriormente una

tabla con los parámetros validados, resultado y especificación. 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 I o II, un cuadro 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 a diferentes velocidades de agitación.

En los perfiles de disolución se presentaran gráficas de tiempo contra por ciento disuelto (promedio con sus respectivas variaciones), para cada velocidad de agitación realizada. Presentar en cuadros los resultados de diferentes parámetros para evaluar la disolución, tanto modelo dependientes, como independiente.

## VII. Evaluación

La evaluación al cumplimiento de este protocolo debe seguir lo establecido en la segunda parte de las consideraciones de este libro, en el numeral 2, Organización de actividades generales, inciso e), Sugerencias de evaluación a considerarse en los proyectos.

Solicitar al alumno la entrega del cuestionario de evaluación, al término del proyecto realizado. Dicho cuestionario se encuentra en el Anexo C, Cuestionarios de evaluación.

### VIII. BIBLIOGRAFÍA

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.

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

6. FDA. Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products- General Considerations. US Department of Health and Human Services; 2003.
7. 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.
8. Gennaro AR. Remington Farmacia (Vol. 1). Médica Panamericana; 2003.
9. Gibaldi M. Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics. Lea & Febiger; 1997.
10. Hanson WA. Handbook of dissolution testing. 2nd ed. Pharmaceutical Technology; 1991.
11. Krishna R, Yu L. (eds.). Biopharmaceutics applications in drug development. Springer Science & Business Media; 2007.
12. Palmieri III A. Dissolution Theory, Methodology and Testing. American Pharmaceutical Association; 2007.
13. Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 10ª ed. México: Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2011.
14. 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.

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

## I. Objetivo general

- Guiar a los alumnos en las actividades necesarias para realizar la comparación de los perfiles de disolución de tabletas (medicamento genérico frente a medicamento referencia) mediante el factor de similitud  $f_2$ .

## II. Objetivos particulares

- Resaltar en los alumnos la importancia de evaluar que las formulaciones sólidas utilizadas en los perfiles de disolución, cumplan con las especificaciones de calidad, según la FEUM vigente.
- Guiar a los alumnos para el diseño de un protocolo del método analítico confiable y acorde a las especificaciones de la *NOM-177-SSA1* vigente para cuantificación del fármaco en el perfil de disolución.
- Guiar la calificación mecánicamente el aparato de disolución siguiendo los lineamientos de la Farmacopea vigente.
- Capacitar a los alumnos en el uso del aparato de disolución utilizado en los perfiles de disolución, resaltando la importancia del control de los parámetros que afectan la prueba (equipo usado, temperatura, velocidad de agitación, medio de disolución, su volumen y desgasificación).
- Asesorar a los alumnos para el establecer la similitud entre las formulaciones solidas orales genérica y referencia a través de perfiles de disolución obtenidos bajo los criterios de la *NOM-177-SSA1* vigente.

### III. Sustento teórico

El profesor debe dirigir a los alumnos integrantes del equipo en el diseño del protocolo de investigación para comparar los perfiles de disolución de un medicamento de referencia frente a un medicamento genérico, de acuerdo al anexo I del *Manual de Proyectos del Laboratorio de Biofarmacia* (MPLB).

1. En los apartados de *Título*, *Investigador responsable* y *Resumen*, se debe supervisar que la redacción sea clara, concisa y que el protocolo sea viable.
2. En el apartado de *Antecedentes*, verificar que éste contenga los fundamentos básicos para el protocolo con bibliografía específica sobre disolución (libros y artículos con antigüedad máxima de 5 años). Se debe incluir:
  - A. Definición de conceptos como: disolución, perfil de disolución, y prueba de disolución.
  - B. Generalidades sobre el principio activo: solubilidad, coeficiente de reparto; si afectan en la disolución: propiedades fisicoquímicas, solubilidad, pH, pKa, espectrogramas de absorción UV-Visible, métodos de cuantificación del fármaco, fundamento del método químico a utilizar; marcas registradas actualmente y medicamento de referencia según la COFEPRIS; costo de los medicamentos; clasificación biofarmacéutica.
  - C. Diagrama de flujo con el análisis de la metodología en la que se muestren los parámetros y condiciones críticas para el estudio de disolución de medicamentos.
  - D. Componentes básicos de formulación del medicamento o forma farmacéutica a estudiar, etapas de proceso de fabricación que afectan el comportamiento de disolución de la forma farmacéutica. Se debe resaltar la importancia y efecto del cambio de la formulación sobre los perfiles de disolución.
  - E. Comparación de perfiles de disolución mediante el factor de similitud  $f_2$
  - F. Método General de Análisis 0291 y/o 0521 de la FEUM 10ª edición, incluyendo descripción de los aparatos, usos, calificación, calibración, factores que afectan complementando la información con lo indicado en la *NOM-177-SSA1* vigente.
  - G. Generalidades de validación: parámetros y metodología a usar como que indica la *NOM-177-SSA1* vigente, definiciones, como se realiza, límites a cumplir.
3. En el apartado de *Planteamiento del Proyecto*, el alumno debe plasmar la importancia de la intercambiabilidad de los medicamentos: independientemente de su costo. Cómo se calcula la similitud de los perfiles de disolución a través de la comparación de los perfiles de disolución entre el medicamento de referencia frente al medicamento e prueba (genérico).

4. En el apartado de *Justificación*, además de lo indicado en el MPLB, se debe resaltar que la investigación sea factible y el beneficio que producirá la misma.
5. En los apartados de *Objetivo*, *Hipótesis*, *Clasificación del Protocolo* y *Materiales y Métodos*, se realizará de acuerdo al MPLB.
6. En el apartado de *Metodología*, prestar atención en la planeación de las diferentes actividades, se sugiere que el alumno realice diagramas de flujo para facilitar la realización del proyecto. Especificar con detalle cada técnica usada para el control de calidad de las tabletas de liberación inmediata y los parámetros a evaluar para demostrar la confiabilidad del método analítico para cuantificar al fármaco en el perfil de disolución. En la realización de los perfiles de disolución todos los controles que se deben realizar tales como: tiempo de muestreo, tratamiento de muestras, cálculos a realizar, parámetros a determinar.

#### IV. RECURSOS MATERIALES

##### 1. Materiales:

- Laboratorio asignado para el Modulo de Biofarmacia.
- Manual de Procedimientos para el Laboratorio de Biofarmacia (MPLB).
- Procedimiento normalizado de operación para el llenado de Bitácoras para Tecnología Farmacéutica (PNO para el llenado de Bitácoras para Tecnología Farmacéutica TF).
- Procedimiento normalizado de operación de cada uno de los Instrumentos a utilizar en la determinación de los perfiles de disolución.

##### 2. Reactivos:

- Sustancia de referencia del principio activo o fármaco a estudiar.

##### 3. Medicamentos:

- Tabletas del principio activo seleccionado
- Dosis: misma dosis para ambos medicamentos.
- Número de lote: el mismo para cada marca de ambos medicamentos.
- Fecha de caducidad: al menos 1 año de vigencia.

##### 4. Equipo e instrumentos:

- Espectrofotómetro.

#### **IV. RECURSOS MATERIALES**

- Balanza analítica.
- Baño de ultrasonido.
- Aparato de Disolución 2.
- Parrilla de calentamiento y agitación.
- Potenciómetro.
- Micropipetas de diversos volúmenes.

## **V. Método y descripción de técnicas**

### **1. Generales**

#### **A. Sesiones uno y dos:**

- a) Dar seguimiento como se indica en numeral dos “Organización de actividades generales, inciso C”, de la segunda parte de esta guía.

#### **B. Sesión tres:**

- a) Supervisar la adecuada realización de los controles de calidad a tabletas (Pruebas establecidas en la sección de monografías de medicamentos de las farmacopeas nacionales e internacionales vigentes). Para la valoración del principio activo se sugiere establecer un método analítico espectrofotométrico. Los alumnos deben seguir las Buenas Prácticas de Fabricación y Laboratorio dentro de la Planta Farmacéutica.
- b) Actividades fuera del laboratorio: revisar los cálculos obtenidos en las pruebas anteriores dando énfasis en la valoración del principio activo a estudiar. Orientar a los alumnos en las conclusiones sobre los controles de calidad y su repercusión en los perfiles de disolución.

#### **C. Sesión cuatro:**

- a) Supervisar la adecuada realización de la validación del método analítico empleado para cuantificar al fármaco en los perfiles de disolución, con atención en el correcto manejo de micropipetas y uso de espectrofotómetro, sí necesario, realizar una capacitación a los alumnos.

- b) Actividades fuera de laboratorio: revisar los cálculos obtenidos en la validación del método analítico, de acuerdo al anexo estadístico de la FEUM vigente, con atención especial al contrastar los resultados con lo especificado en la *NOM-177-SSA1* vigente; orientar a los alumnos sobre las conclusiones.

D. Sesión cinco:

- a) Capacitar a los alumnos sobre el uso y guiar la calificación del aparato de disolución para cumplir con la normatividad vigente (FEUM y *NOM-177-SSA1*), con atención a las repercusiones de su correcto uso sobre los perfiles de disolución.

E. Sesión seis:

- a) Supervisar a los alumnos al realizar los perfiles de disolución, dando especial atención al cumplimiento de los controles involucrados en el proceso, así como la documentación de éstos en la bitácora de trabajo.
- b) Actividades fuera de laboratorio: revisar los cálculos de los perfiles de disolución y el factor de similitud  $f_2$  para comparar dichos perfiles.

F. Sesión siete:

- a) Orientar a los alumnos sobre las conclusiones en la similitud encontrada entre los perfiles de disolución obtenidos y la intercambiabilidad entre los medicamentos de referencia y genéricos.
- b) Realizar una evaluación escrita o verbal sobre el protocolo a cada uno de los integrantes del equipo.
- c) Recibir bitácora general e individual del protocolo e informe escrito del proyecto de acuerdo a las especificaciones del PNO para el llenado de Bitácoras para TF y el MPLB respectivamente.
- d) Recibir cartel del protocolo en borrador, de acuerdo a las especificaciones del PNO para la Elaboración de Carteles.
- e) Actividades fuera de laboratorio: calificar bitácoras y el informe para asignar una calificación final a cada uno de los integrantes del equipo de acuerdo a todos los rubros y porcentajes especificados en el MPLB.

**2. Específicos**

A. Control de calidad de las tabletas.

- a) Desintegración.
  - Llenar el baño del aparato de desintegrador con agua a  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  como líquido de inmersión (o el líquido indicado en la monografía individual).

- En cada uno de los seis tubos de la canastilla se deposita una tableta, se coloca en cada tubo un disco.
- Poner el aparato en operación y cuando haya transcurrido el tiempo indicado, elevar la canastilla para separarla del líquido de inmersión y observar las tabletas.
- La prueba se realiza observando el tiempo en que se desintegran todas las tabletas.

b) Friabilidad.

- Se pesan 10 tabletas.
- Se depositan en el aparato rodando durante 100 ciclos.
- Posteriormente se remueven las tabletas y se limpian para pesarlas, con ello se determina el porcentaje de friabilidad.

c) Dureza.

- Se toman al menos diez tabletas y cada una se coloca en forma vertical entre los dos punzones del durómetro y son presionadas hasta romperse, registrando la presión a la que fueron sometidas en Kg  <sub>fuerza</sub>. Se calcula la dureza promedio desviación estándar y coeficiente de variación.

d) Variación de peso.

- Se pesan de manera individual 20 tabletas.
- Se calcula el peso promedio, desviación estándar y coeficiente de variación.

e) Valoración.

Se realiza de acuerdo a la farmacopea nacional vigente o anterior para las tabletas de liberación inmediata de los medicamentos probados usando preferentemente para el análisis del principio activo un método espectrofotométrico.

B. Método analítico para cuantificar al fármaco disuelto.

El método analítico usado para cuantificar al fármaco en el medio de disolución, debe proporcionar la evidencia documental para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad, de acuerdo a los parámetros indicados en la *NOM-177-SSA1* vigente y para la validación se sugiere efectuar los siguientes parámetros de validación:

a) Con el fármaco.

- Linealidad.

Verificar que la curva de calibración propuesta por los alumnos se realice 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 emplee la sustancia de referencia del principio activo y 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.

- Precisión.

Supervisar que con los datos de linealidad del sistema, el cálculo del por ciento de coeficiente de variación del factor de respuesta (%CV) sea  $\leq 2\%$ . Recordar a los alumnos que la forma de realizar el cálculo del % CV se encuentra en el anexo estadístico de la FEUM vigente.

- Estabilidad de la muestra.

Verificar que la propuesta de los alumnos para este parámetro, vislumbre 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.

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

- Influencia del filtro.

Este parámetro se puede realizar usando membranas de nylon o celulosa. Verificar que la propuesta presentada por los alumnos indique la filtración y no filtración de muestras de la curva de calibración a través de una membrana, ante de determinar las absorbancias en el espectrofotómetro.

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

b) Con el medicamento.

- Linealidad.

Utilizar el método de curva adición de estándar, si los aditivos de las formulaciones a estudiar se desconocen, para 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.

Criterios:  $r \geq 0.99$ , Error relativo debido a la regresión  $\leq$  3%. La forma de realizar el cálculo se encuentra en el anexo estadístico de la FEUM 10ª edición.

- Exactitud.

Confirmar que para este parámetro se requiere del cálculo del promedio del porcentaje de la recuperación de los datos obtenidos en la 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 10ª ed.

- Precisión-Repetibilidad.

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

- Precisión-Reproducibilidad.

Implica realizar la concentración central como se indica en el parámetro de linealidad (triplicado) en un día diferente o analista diferente y calcular el porcentaje cuantificado. Criterio: el por ciento de coeficiente de variación global, del porcentaje cuantificado, debe ser  $\leq$  al 3%.

- Selectividad.

Involucra obtener los espectros de absorción en el rango de visible y ultravioleta para muestras disolución estándar y medicamento 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.

### C. Calificación física del aparato de disolución.

Indicar al alumno que está debe realizarse y cumplir con las especificaciones descritas en los métodos generales de análisis MGA 0291 o MGA 0521 de la FEUM vigente y guías de la FDA referentes a la calificación mecánica del aparato de disolución. Algunos de los instrumentos para llevar a cabo las determinaciones, se encuentran en el interlaboratorio del Laboratorio de Control de Calidad Algunos aspectos contemplados para este rubro se mencionan en el cuadro CB3, del anexo B.

### D. Perfiles de disolución

Verificar que la propuesta presentada por los alumnos para este inciso contemple que:

- a) El método de obtención y evaluación del perfil de disolución este registrado en la bitácora antes de realizar el estudio, incluyendo las condiciones experimentales como temperatura, medio de disolución, volumen del medio de disolución, aparato utilizado, velocidad de agitación, método de análisis, tiempos de muestreo, forma de muestreo y fórmula para el cálculo de por ciento disuelto para los diferentes tiempos.
- b) Las condiciones para la prueba programadas en el equipo de disolución deben ser las establecidas en la monografía para tabletas del principio activo seleccionado de la FEUM y conforme a lo indicado en la *NOM-177-SSA1* vigente.

- c) Los perfiles de disolución se deben realizar con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como el de referencia, usando el mismo medio de disolución y bajo las mismas condiciones de prueba. Con por lo menos 5 tiempos de muestreo, que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión.
- d) Indique si el volumen extraído de medio de disolución puede o no reemplazarse. Cuando no se reemplace el volumen, no se debe extraer más del 10% del medio de disolución. En cualquier caso, para el cálculo de porcentaje disuelto se debe considerar el volumen de la alícuota y la cantidad extraída en cada muestreo.

#### E. Evaluación de perfiles de disolución

Para determinar la similitud entre los perfiles obtenidos, se aplicará el factor de similitud ( $f_2$ ), 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.

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

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.

## VI. Presentación de resultados

### 1. Control de calidad de tabletas.

Se propone hacer un concentrado del control de calidad de los medicamentos de prueba y referencia, tabulando los resultados obtenidos. Ver cuadro CB1, del anexo B.

### 2. Método analítico para cuantificar el principio activo.

Se sugiere presentar en forma gráfica que los resultados obtenidos para cuantificar el principio activo en tabletas para el perfil de disolución para los medicamentos de referencia y genérico. Un

concentrado de los resultados de los parámetros de validación del método conforme al cuadro CB2 del anexo B, puede también solicitarse.

3. Calificación física del Aparato de Disolución.

Para los parámetros realizados, el resultado y la especificación de los mismos, si procede se sugiere solicitar a los alumnos, se presente en el formato del cuadro CB3 del anexo B.

4. Perfil de disolución de medicamentos genérico y referencia.

- A. Presentar en forma tabulada los resultados de por ciento disuelto en los diferentes tiempos muestreados con su correspondiente coeficiente de variación.
- B. Presentar gráficas de tiempo contra por ciento disuelto (promedio con sus respectivas variaciones), para cada medicamento probado.

## **VII. Formas de evaluación**

1. La evaluación de este protocolo se realiza siguiendo lo indicado en la segunda parte de las consideraciones de esta guía, en el numeral 2, Organización de actividades generales, inciso e), Sugerencias de evaluación a considerarse en los protocolos.
2. Solicitar al alumno la resolución del cuestionario inicial número 3, antes del inicio de las actividades experimentales del proyecto. El cuestionario se encuentra en el Anexo C.

### **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Abdou HM. Dissolution, bioavailability & bioequivalence. Mack Pub Co.;1989.
2. Banakar UV. Pharmaceutical dissolution testing. Marcel Dekker, Inc.; 1992.
3. 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.
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: The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 – Current Good Manufacturing Practice (CGMP). US Department of Health and Human Services; 2010.

**VIII. BIBLIOGRAFÍA**

6. Hanson WA. Handbook of dissolution testing. 2nd ed. Pharmaceutical Technology; 1991.
7. Khan KA, Rhodes CT. Effect of compaction pressure of the dissolution efficiency of some direct compression systems. *Pharm Acta Helv.* 1972; 47:594-607.
8. Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 11a ed. México: Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.
9. 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.



# Perfil de disolución para una suspensión farmacéutica

## I. Objetivo general

- Guiar a los alumnos para que analicen y propongan las condiciones experimentales que afectan la disolución de una suspensión farmacéutica, que permitan la caracterización del perfil de disolución de ésta, cumpliendo lo que indica la *NOM-177-SSA1* vigente.

## II. Objetivos particulares

- Verificar que los alumnos realicen las pruebas de control de calidad farmacéutico para una suspensión farmacéutica descritas en las farmacopeas vigentes (FEUM, USP, BP y otras).
- Supervisar el desarrollo de aquellas pruebas de control de calidad no descritas en la farmacopea (en caso necesario).
- Guiar al alumno en la calificación física y mecánica del aparato de disolución, en apego a la normativa vigente e identificando las variables de desempeño que más influyen el perfil de disolución.
- Instruir a los alumnos para obtener los perfiles de disolución; enfatizando los diferentes controles que afectan al perfil de disolución: equipo empleado, temperatura, velocidad de agitación, medio de disolución, volumen y desgasificación del medio.
- Verificar que el alumno desarrolle (cuando aplique) y valide el método analítico de cuantificación del fármaco correspondiente, bajo los criterios de la *NOM-177-SSA1* vigente.
- Supervisar a los alumnos en el análisis de los datos, mediante parámetros modelo dependiente e independiente; así como en la documentación correspondiente (bitácoras, protocolos, informes).

### III. Sustento teórico

En este protocolo se enfatizará la evaluación biofarmacéutica, en una forma farmacéutica más compleja (suspensión) y con mayor grado de dificultad para ser caracterizada en un perfil de disolución; siguiendo con la dinámica establecida en los protocolos previos que van de lo simple a lo complejo, de lo general a lo particular.

En consecuencia, se proporcionarán al alumno otros escenarios que complementarán los anteriormente presentados en esta guía, que lo ayudarán a comprender la relación entre los parámetros que influyen en la liberación del principio activo, así como en la aparición y duración de la respuesta terapéutica deseada.

De acuerdo a los lineamientos del *Manual de Procedimientos de Laboratorio de Biofarmacia* (MPLB), se describe el siguiente ordenamiento:

1. En los apartados de *Título, Investigador responsable y Resumen*, se recomienda la revisión de la redacción, en cuanto a claridad y la factibilidad de la propuesta del protocolo planteado.
2. En el Apartado de *Antecedentes teóricos* el alumno deberá describir:
  - A. Propiedades fisicoquímicas. Solubilidad, pka, coeficiente de extinción UV, así como mostrar el espectro UV y especificar las condiciones del análisis en que se obtuvo; log P o hidrofiliidad.
  - B. Propiedades farmacocinéticas en humanos. ABC, Cmax, biodisponibilidad, clasificación biofarmacéutica, volumen de distribución, tiempo de vida media.
  - C. Metodología analítica de cuantificación por espectroscopia UV/VIS en la forma farmacéutica a estudiar, rango de linealidad, proceso de extracción a partir de la forma farmacéutica y condiciones a controlar.

Adicionalmente, el alumno investigará:

- D. Presentaciones comerciales en suspensión disponibles en nuestro país, así como sus costos.
- E. Propiedades de las suspensiones farmacéuticas, ventajas y desventajas de uso en la terapéutica; así como qué prueba de intercambiabilidad se les realiza.
- F. Los factores determinantes en la liberación del principio activo, a partir de estos sistemas dispersos. Investigar los métodos farmacopéicos para su control de calidad y caracterización por perfiles de disolución, sugeridos por la FDA, la EMEA u otra entidad regulatoria internacional reconocida; así como métodos no oficiales; comparando las ventajas y desventajas de cada método; las condiciones empleadas y las variables a controlar.

G. Las teorías de disolución, cinéticas de disolución, factor de similitud, tiempo medio de disolución, eficiencia de disolución; además de la normativa nacional e internacional para la prueba y perfiles de disolución.

H. Los parámetros de validación y metodología a emplear, en apego a la *NOM-177-SSA1* vigente.

**Nota:** Para la búsqueda de información necesaria para la elaboración del marco teórico de este protocolo, en tanto no se dispongan de métodos oficiales para la disolución de suspensiones; el profesor guiará al alumno en búsquedas en fuentes alternativas como aquellas metodologías sugeridas por la FDA, la EMEA u otros; en artículos indexados, tesis y tesinas, u otras comunicaciones científicas idóneas.

3. En el apartado de *Planteamiento del Problema del Proyecto*, el profesor debe guiar al alumno en revisar la prueba de disolución en las monografías farmacopeicas de suspensiones farmacéuticas, en los métodos no oficiales; además de enfatizar al alumno las condiciones y variables a controlar durante la ejecución del perfil de disolución.

El profesor guiará al alumno, en la importancia de las condiciones discriminatorias del perfil de disolución y su relación con la adecuada caracterización del comportamiento *in vitro* de las suspensiones; así como resaltar al alumno, que las suspensiones farmacéuticas, al ser sistemas dispersos, corresponden a la clasificación C en los criterios de intercambiabilidad, y que para su registro como genéricos intercambiables, deberán hacerse por pruebas *in vivo*. La importancia de una caracterización *in vitro* lo más completa posible, será de capital importancia para la prueba *in vivo*.

4. En el apartado de *Justificación*, además de lo indicado en el MPLB, se debe resaltar que la investigación sea factible y el beneficio potencial que presentará la investigación. El profesor debe verificar que el alumno realice una revisión exhaustiva, sobre la disolución de suspensiones y los factores de formulación que más influyen en éstas, para poder apoyar de mejor forma al alumno, cuando éste plantee la justificación de su proyecto.
5. Los apartados de *Objetivo, Hipótesis, Clasificación del Protocolo, Materiales y Métodos*, se deberán establecer de acuerdo con lo indicado en el MPLB.
6. En lo que respecta a la *Metodología*, el profesor verificará que el alumno cumpla lo indicado en el MPLB, que el alumno describa mediante diagramas de flujo, las diferentes etapas que conforman el proyecto de acuerdo a las sesiones programadas para la realización del mismo y que el método analítico propuesto para la cuantificación del fármaco en el estudio de disolución sea espectrofotométrico.
7. Para los apartados de *Análisis Estadístico, Consideraciones Éticas y Carta de Consentimiento Informado*, éstos no aplican propiamente en el presente protocolo; pero el profesor guiará al alumno durante el análisis de los datos obtenidos, a aplicar parámetros modelos dependientes e independientes; de tal forma que el alumno obtenga: cinéticas de disolución, tiempo medio de disolución (TMD) y eficiencia de disolución (ED).

#### **IV. RECURSOS MATERIALES**

##### 1. Materiales:

- Laboratorio asignado para el Módulo de Biofarmacia.
- Bibliografía indicada al final del documento.
- Manual de Procedimientos para el Laboratorio de Biofarmacia (MPLB).
- Procedimiento Normalizado Operación para el llenado de Bitácoras para Tecnología Farmacéutica vigente.
- Procedimiento Normalizado de Operación para la Elaboración de Carteles.
- Procedimientos Normalizados de Operación de cada uno de los instrumentos a utilizar.

##### 2. Reactivos:

- Sustancia de referencia del principio activo o fármaco, con base a los estándares disponibles en la Planta Piloto Farmacéutica de la FES-Zaragoza, se propone el estudio de suspensiones de: ibuprofeno, metronidazol, albendazol, mebendazol; ácido nadílixico o carbamacepina. Para el presente protocolo, se sugiere ciprofloxacino (CPX).

##### 3. Equipos e Instrumentos:

- Espectrofotómetro UV/VIS.
- Balanza analítica.
- Baño de ultrasonido.
- Aparato de disolución 2 (paletas).
- Parrilla de calentamiento y agitación.
- Potenciómetro.
- Micropipetas de diversos volúmenes.

##### 4. Medicamento:

- Suspensión del principio activo seleccionado, dosis comercial, mismo lote, (en cantidad suficiente para las pruebas de control de calidad, validación y perfil de disolución) y con fecha de caducidad de al menos 1 año de vigencia.

## V. Método y descripción de técnicas

### 1. Generales

- A. El profesor comprobará que el alumno se conduzca con apego a las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y a las Buenas Prácticas de Documentación (BPD), de acuerdo a lo descrito a la normativa vigente y al sistema de gestión de calidad que rige los procesos de la Planta Piloto Farmacéutica de la FES-Zaragoza; así como a lo descrito en el numeral dos, Organización de actividades generales, inciso c: propuesta de planificación y descripción de sesiones, en la segunda parte de este manual.
- B. En todos los procesos, el profesor fomentará en el alumno la toma de conciencia y del impacto ambiental de los procesos en que está involucrado; favoreciendo la reducción de volúmenes de solventes y del gasto de sustancias de referencia y reactivos (uso de *micro-escala*).
- C. El profesor supervisará que el alumno proponga de forma coherente y fundamentada: el volumen de muestra a ensayar, forma de colocar la suspensión en el vaso del equipo de disolución, tiempos de muestreo, composición y volumen de medio de disolución, alícuotas y aforos, concentraciones de la curva de calibración, longitud de onda de absorción; así como manejo de datos.
- D. El profesor deberá destinar actividades fuera del laboratorio; para la revisión de los protocolos, las presentaciones, los resultados y algunos otros detalles que requieren de su atención y asesoría con los alumnos; sea de forma presencial o virtual a través de alguna tecnología informática.
- E. Sesiones uno y dos
- a) El profesor dará seguimiento a lo que se indica en el punto: “Propuesta de planeación y descripción de sesiones, ubicado en la segunda parte de este libro. Estas actividades incluyen la preparación de seminario, la revisión de los protocolos en la bitácora. Para la suspensión de ciprofloxacino (CPX) que se propone en este protocolo, el profesor indicará al alumno la consulta de la referencia documental número 14 de este protocolo.
- b) El profesor verificará que el alumno disponga de la metodología para las pruebas de control de calidad, así como los cálculos correspondientes.
- F. Sesiones tres y cuatro
- a) Supervisará la ejecución de las pruebas de control de calidad con apego a las BPL y BPF.
- b) El profesor supervisará y orientará la ejecución de la validación del método analítico de acuerdo a la *NOM-177-SSA1* vigente; empleando preferentemente la *técnica de estándar adicionado*; promoviendo en el alumno la aplicación de los conocimientos previos de química analítica y desarrollo analítico; favoreciendo escenarios que faciliten en el alumno el pensamiento crítico.

G. Sesiones cinco y seis:

- a) El profesor orientará y supervisará que el alumno realice el perfil de disolución de forma adecuada: fomentando la revisión de las condiciones hidrodinámicas antes de comenzar la prueba, la colocación de la suspensión en el vaso equipo de disolución, la recolección de la muestra en los tiempos y forma como lo marca la normativa.
- b) Sesión fuera del laboratorio: el profesor evaluará el diseño del estudio, el manejo de los datos y el análisis de resultados que el alumno realice.

H. Sesión siete

- a) El profesor guiará a los alumnos sobre el análisis de los resultados obtenidos y los perfilará a concluir de forma crítica y en base a los objetivos y metodología empleada.
- b) Realizará una evaluación escrita o verbal (o ambas si aplica) sobre el protocolo en general. Revisará la bitácora, el cartel, el informe del proyecto y evaluará el cumplimiento de las BPL y BPD.
- c) Actividades fuera del laboratorio: Asignar una calificación final a todos los productos entregados por los alumnos de acuerdo a lo indicado en el inciso: “e) Sugerencia de valuación a considerar en los protocolos”, del punto Organización de actividades generales, de la segunda parte de este manual.

## 2. Específicos

La metodología que a continuación se describe, corresponde al estudio de una suspensión farmacéutica conteniendo ciprofloxacino (CPX), como principio activo. Sin embargo, se mencionaron anteriormente otras alternativas en base a las sustancias de referencia disponibles en la Planta Piloto Farmacéutica de la FES-Zaragoza, UNAM.

A. Control de calidad de la suspensión

- a) Aspecto de la suspensión.

Seguir lo descrito en la prueba señalada en la FEUM vigente. Para el caso de suspensión de CPX, apearse a las indicaciones descritas en el inserto del producto. Agitar la muestra durante 15 segundos en posición horizontal con un recorrido de agitación de 30 cm. Posteriormente, verificar que la muestra es una suspensión viscosa, homogénea, libre de grumos y partículas extrañas, que se vacía con fluidez. Después de 24 horas a no más de 25°C, la suspensión puede presentar sedimentación y dos fases (una líquida y otra sólida), que al agitar re-suspende (esta última parte es especificación farmacopeica para *aspecto de la suspensión*, FEUM, 10 edición).

b) Ensayos de identidad (MGA 0361 FEUM).

El profesor verificará que el alumno realice el ensayo de identidad por el método espectrofotométrico. El espectro UV obtenido con la preparación de la muestra, debe exhibir máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que la preparación de referencia, preparadas como se indica en la valoración.

c) Valoración.

- El profesor verificará que el método de valoración propuesto por los alumnos sea por UV/VIS o por valoración volumétrica. Del mismo modo, revisará que el método de extracción del fármaco a partir de la forma farmacéutica, sea adecuado para obtener resultados reproducibles.
- Para la suspensión de CPX, se deberá tener en consideración lo siguiente: pesará por triplicado el equivalente a 25.0 mg del sólido a re-constituir (micro-cápsulas) para la suspensión (en este punto es factible triturarlas en un mortero, para facilitar su solubilización) y las colocará en un matraz volumétrico de 25 mL. Agregará 0.5 mL del vehículo de la suspensión de CPX (Ciproxina®) y 15 mL de HCl 0.05 M. Agitará de forma mecánica durante 10 min; transcurrido este tiempo se colocará en un baño de ultrasonido durante 12 minutos. Llevará a volumen con HCl 0.05 M y se transferirá una alícuota de 0.06 mL en un matraz volumétrico de 10 mL y aforará con HCl 0.05 M (concentración final de ésta solución es de 6.0 µg/mL).
- El alumno leerá las muestras a 278 nm. Comparando la absorbancia del estándar obtenida a la misma concentración contra la de las muestras de suspensión.

d) pH.

Seguir lo descrito en el MGA 0701 FEUM. Para el caso de suspensión de CPX, el profesor supervisará que el alumno diluya la suspensión con agua, en una proporción 2:2 v/v, antes de efectuar la prueba. El resultado de pH está entre 5 y 7.

e) Variación volumen.

Seguirá lo descrito en el MGA 0981 FEUM-preparaciones orales-(suspensiones). El profesor supervisará que el alumno emplee probetas limpias y secas, de volumen adecuado, tal como especifica la FEUM. El profesor indicará al alumno lo siguiente: aunque el MGA 0981 menciona seleccionar un mínimo de 10 envases; por motivos económicos y de docencia, los puede realizar con un envase, incluso aquel empleado para la prueba de *Aspecto de la Suspensión*. El profesor revisará que el volumen promedio es no menor a lo declarado en el marbete.

f) Volumen de sedimentación.

Esta prueba no es farmacopeica, pero debe realizarse como complemento al control de calidad. El profesor revisará la ejecución de la misma, en probetas graduadas con tapón esmerilado. Al igual que en la prueba anterior, realizar la prueba con un solo frasco, por las razones previamente mencionadas.

B. Método analítico para cuantificar el fármaco disuelto

a) Parámetros de validación con el fármaco.

- Linealidad.

El profesor revisará que el alumno efectúe la curva de calibración por duplicado, con al menos 5 niveles de concentración, sin incluir el cero y considerando el coeficiente de extinción del fármaco (para obtener absorbancias entre 0.2 y 0.8). Verificará que el alumno realice el aforo de la solución estándar con el solvente en donde el fármaco (estándar del fármaco en estudio) es soluble, y que las alícuotas y aforos subsecuentes, se realicen con medio de disolución. Supervisará que el alumno emplee medio de disolución como blanco, y de ser necesario; realice barridos para ajustar la longitud de máxima absorbancia.

En el caso de CPX, el rango de linealidad sugerido es de 4 a 12  $\mu\text{g/mL}$ , usando una de onda de 278 nm para su análisis y empleando una solución amortiguadora (SA) de acetatos 0.05 M con 0.025% de Brij 35 a pH 4.5 como medio de disolución.

El profesor verificará que el alumno realice un ajuste por mínimos cuadrados con los datos obtenidos para calcular los coeficientes de correlación y determinación. Conforme a la *NOM-177-SSA1* vigente; los criterios son:  $r \geq 0.99$  y un error relativo debido a la regresión no mayor al 2%.

- Precisión.

Con los datos de linealidad del sistema, calculará el porcentaje de coeficiente de variación (%CV) del factor respuesta (absorbancia/concentración). Criterio: %CV del factor de respuesta  $\leq 2\%$ .

- Estabilidad de la muestra.

Supervisar que el alumno almacene en refrigeración las muestras obtenidas en las curvas de calibración de la linealidad del fármaco y leerá en el espectrofotómetro a las 24, 48 horas y 7 días posteriores al análisis. Criterio: La diferencia absoluta del promedio del porcentaje cuantificado en el análisis inicial y final debe ser  $\leq$  al 3%.

b) Parámetros validación del medicamento

Considerando que no se conocen los excipientes que contienen los medicamentos de estudio y que no se dispone de placebos para ser cargados, se indicara a los alumnos, que deben aplicar la técnica de estándar adicionado para esta parte de la validación.

Si se emplea suspensión de CPX, considerar que se trata de frascos con micro-cápsulas que se re-suspenden con el diluyente correspondiente y que pueden resultar de difícil manejo, por lo que el profesor estará atento en la realización de estas pruebas.

- Linealidad.

El profesor revisará que el alumno efectúe la curva de calibración por triplicado, con al menos 5 niveles de concentración, sin incluir el cero y considerando el coeficiente de extinción del fármaco (para obtener absorbancias entre 0.2 y 0.8).

Si se emplea la suspensión de CPX (Ciproxina®), el profesor verificará que el alumno pese por triplicado el equivalente a 25 mg de ciprofloxacino polvo de Ciproxina® (micro-cápsulas) *previamente trituradas*; los cuales se transferirán a matraces volumétricos de 25 mL. Se agregarán 0.5 mL del vehículo de Ciproxina® y se añadirán 15 mL de medio de disolución. Agitará de forma mecánica durante 10 minutos, luego de los cuales sonificará en baño de ultrasonido durante 12 minutos y se llevará al aforo con medio de disolución. De esta solución se tomarán las alícuotas y se realizarán los aforos correspondientes con medio de disolución (preferente en matraces de no más de 10 mL para reducir el gasto solventes); y obtener el rango de linealidad de 4 a 12 µg/mL. Las soluciones resultantes se denominarán *solución del medicamento* (SM) y se les determinará la absorbancias a 278 nm y empleando SA de acetatos 0.05 M con 0.025% de Brij 35 a pH 4.5 como blanco de ajuste.

El profesor verificará que el alumno realice el ajuste por mínimos cuadrados de los datos obtenidos (concentración vs absorbancias) y que los coeficientes de correlación y determinación cumplan con lo que describe la *NOM-177-SSA1* vigente:  $r \geq 0.99$ , error relativo debido a la regresión no mayor al 3%.

- Exactitud.

Calcular el promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad, el cual 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 vigente.

- Precisión-repetibilidad.

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

- Precisión-reproducibilidad.

Realizar la prueba con dos analistas o en 2 días diferentes, usando la concentración central de la curva de calibración del medicamento por triplicado y analizar las muestras de forma individual, a 278 nm, empleando medio de disolución como blanco de ajuste. El porcentaje de coeficiente de variación global, debe ser  $\leq$  al 3%.

- Selectividad.

El alumno analizará el espectrograma UV/Vis dentro del intervalo de 200 a 300 nm, de una *solución de referencia* de CPX (estándar de referencia) y muestra de la suspensión (por triplicado) a una concentración de 6  $\mu\text{g/mL}$  (nivel medio de la curva de calibración). Empleará celdas de cuarzo de 1 cm de paso óptico y medio de disolución como blanco de ajuste. Comparará con los barridos de las tres soluciones de 6  $\mu\text{g/mL}$  preparadas a partir de la solución del medicamento y la solución de referencia. Obtendrá las absorbancias para cada una de las soluciones a las longitudes de onda, máximas y mínimas; y establecerá un cociente de absorbancias muestra/absorbancia estándar referencia.

Criterio aceptación: El valor del cociente deberá encontrarse entre 0.96 – 1.04 (desviación equivalente al 4%). 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.

- Influencia del filtro.

Para este parámetro se puede guiar al alumno para que realice por sextuplicado la solución correspondiente al 10 y 100% disuelto de la curva de calibración (2 y 10  $\mu\text{g/mL}$  en el caso de suspensión de CPX) en matraces de 25 mL. Tomará alícuotas de 10 mL de las soluciones anteriores en 6 tubos de ensaye cada una e identificará como "*soluciones sin filtrar*". En otra serie de 6 tubos, transferirá 10 mL y filtrará a través de membranas de 45 micras o papel filtro Wathaman®. Identificará estos tubos como "*soluciones filtradas*".

Supervisar que el alumno obtenga las absorbancias que presente cada solución en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 278 nm; empleando celdas de cuarzo de 1 cm de paso óptico y ajustando con medio de disolución como blanco de ajuste.

Confirmar que los cálculos realizados por los alumnos para obtener la DE y %CV para las muestras filtradas y sin filtrar, sean corrector para poder aplicar el criterio aceptación: 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%.

**C. Calificación física del equipo de disolución.**

Debe realizarse y cumplir con las especificaciones descritas en los métodos generales de análisis MGA 0291 o MGA 0521 de la FEUM vigente y guías de la FDA referentes a la calificación mecánica del equipo de disolución. En el cuadro CB3 del anexo B, de esta guía se encontrarán algunos aspectos que deben contemplarse en la calificación.

**D. Perfil de Disolución**

Para este protocolo, si el principio activo en suspensión es el CPX el profesor indicará al alumno las bases experimentales para el estudio de disolución, considerando lo descrito en el portal de la FDA (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/index.cfm>), dado que no hay registro farmacopeico. Las condiciones sugeridas en este protocolo, han sido ensayadas, reproducidas y validadas previamente por las autoras de esta guía, por lo que pueden ser consideradas para la ejecución experimental

**a) Condiciones de la prueba**

<b>Aparato de disolución:</b>	Paletas
<b>Medio de disolución:</b>	Solución Amortiguadora (SA) de acetatos 0.05 M con 0.025% Brij, pH 4.5
<b>Volumen:</b>	900 mL
<b>Temperatura:</b>	37 ± 0.5 °C
<b>Velocidad:</b>	75 rpm (para poder caracterizar de mejor forma, la fase ascendente de la curva, en lugar de la velocidad de 100 rpm que propone la FDA)
<b>Tiempo muestreo:</b>	2.5, 5, 10, 15, 20, 30 y 45 minutos
<b>Q propuesto:</b>	75%/15 min

**b) Procedimiento**

- El profesor verificará que el alumno mida con precisión en una probeta 900 mL de medio disolución previamente desgasificado y precalentado a 40 °C.
- Revisará que las condiciones experimentales antes de iniciar el proceso de disolución estén conforme a lo establecido en el protocolo.
- Supervisará que el alumno deposite 5 mL de la suspensión de ciprofloxacina en el fondo del vaso, mediante jeringa de 10 mL con una sonda de acero inoxidable, plástico o algún otro material inerte y con un diámetro que permita que la suspensión fluya libremente.
- Verificará la toma de alícuotas con jeringas y cánulas limpias a los tiempos previstos; con o sin reposición de medio (considerará esto para el ajuste de resultados).

- El profesor revisará que el alumno tome las alícuotas en la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la paleta, a no menos de 10 mm de la pared del vaso (como se indica en la FEUM).
- Si el profesor considera otro fármaco, deberá guiar al alumno en el desarrollo de las condiciones óptimas que permitan la caracterización del perfil de disolución, con especial atención a las condiciones hidrodinámicas de volumen, agitación, composición del medio; así como a los tiempos de muestreo que le permitan cumplir con la especificación normativa de tener al menos 3 puntos antes de la meseta; y tener en consideración la solubilidad del fármaco.

## **VI. Presentación de resultados**

En forma general, el profesor revisará todo lo anterior en bitácoras, descargados de forma oportuna y con apego a la BPD. Revisará la bitácora del equipo, la individual y la de los equipos e instrumentos que empleo el alumno, durante el desarrollo del proyecto.

### 1. Control de calidad.

El concentrado de los resultados de control de calidad deberá ser presentado de forma tabulada y/o gráfica, para facilitar la interpretación de los mismos. En el Anexo B de esta guía encontrará una sugerencia para este rubro.

### 2. Método analítico para cuantificar el fármaco disuelto.

La presentación de resultados para este numeral incluirá un gráfico de concentración contra respuesta obtenida con su ecuación de la recta, así mismo podrá presentarse el concentrado de los resultados de la validación conforme al cuadro correspondiente sugerido en el anexo B

### 3. Calificación física del aparato de disolución.

Los resultados para este numeral puede ser presentado usando el cuadro correspondiente sugerido para ello que se encuentra en el anexo B.

### 4. Perfil de disolución.

En lo que respecta a la parte de disolución, el alumno deberá presentar los siguientes resultados:

- A. Concentración de las muestras interpolando en la curva de calibración del método, ajustada por mínimos cuadrados.
- B. Cantidad disuelta, considerando el factor de dilución correspondiente, así como el volumen retirado.

- C. Por ciento disuelto =  $(\text{Cantidad en mg} / \text{Dosis marbete}) \times 100$
- D. Gráficas del por ciento disuelto vs tiempo; así como el valor promedio  $\pm$  DE (desviación estándar) a cada tiempo de muestreo de los 6 vasos del equipo de disolución.
- E. Cálculo de la Eficiencia de disolución (ED), tiempo medio de disolución (TMD) y la cinética de disolución.

## VII. Evaluación

1. La evaluación al cumplimiento de este protocolo debe seguir lo establecido en la Segunda Parte de las Consideraciones generales, de esta guía, en el numeral 2. Organización de actividades generales, inciso e) Sugerencias de evaluación a considerar en los protocolos.
2. Solicitar al alumno la entrega del cuestionario que aparece en el cuestionario diagnóstico (cuestionario 4) del anexo C de esta guía.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

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. J Pharma Sci. 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 PharmSciTech 2011; 12(2), 782-794.
5. Cárdenas RHL, Cortés A BR. Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos. México: UAM; 1996.
6. 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.
7. Cazedey ECL, Salgado HRN. Spectrophotometric determination of ciprofloxacin hydrochloride in ophthalmic solution. Advances in Analytical Chemistry. 2012; 2(6):74-79.
8. ChemSpider Search and share chemistry (2013) [base de datos en línea]. Cambridge: Royal Society of Chemistry; [Fecha de acceso 19 de octubre del 2014]. Disponible en: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.2662.html?rid=cb022785-9256-4e2e-8a0e-9ba69aeec650>

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

9. Drug Bank [sede web]. Canada: Genome Alberta & Genome Canada; [actualización Junio 2008; acceso 01 de Mayo 4:30]. Drugbankbrowse. Disponible en: <http://www.drugBank.ca/> 20. Merck Index [base de datos en línea].Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2013. [Fecha de acceso 19 de octubre del 2014]. Disponible en: <http://www.rsc.org/Merck-Index/monograph/mono1500002313/ciprofloxacin?q=unauthorize>
10. 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.
11. Florez J. *Farmacología Humana*. 5ª ed. Elsevier Masson; 2008.
12. Mercado Rosales NR. *Las buenas prácticas en pruebas de disolución de formas farmacéuticas sólidas*. México: UNAM, FES Cuautitlán; 2007.
13. 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.
14. 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.
15. Pascual-Reguera MI, Parras GP, Díaz AM. A single spectroscopic flow-through sensing device for determination of ciprofloxacin. *J Pharma & Biochem Anal*. 2004; 35(4):689-695.
16. Secretaría de Salud. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 10ª ed. México: Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2011.
17. 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.
18. 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.
19. USP 34, NF 29. *The United States Pharmacopeia and the National formulary*. The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD. 2011.
20. Wagner JG. *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics*. Drug Intelligence Publications; 1971.

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

## I. Objetivo general

- Orientar la planeación y desarrollo experimental del comportamiento de disolución *in vitro* de un principio activo en supositorio, como ejemplo de la disolución de una forma farmacéutica no oral.

## II. Objetivos particulares

- Promover en el alumno la importancia de la evaluación del proceso de disolución en formas farmacéuticas de administración rectal.
- Guiar al alumno para que aplique los conocimientos del módulo de tecnología farmacéutica que aplican para los requisitos mínimos de calidad farmacéutica de una forma farmacéutica en supositorio.
- Guiar al alumno para planear y desarrollar experimentalmente los parámetros de validación que determinen la confiabilidad del método analítico en la cuantificación de muestras provenientes del estudio de disolución, de acuerdo a los requerimientos que apliquen según la *NOM-177-SSA1* vigente.
- Promover en el alumno la aplicación y desarrollo experimental de técnicas analíticas a micro escala en la cuantificación del fármaco de interés.
- Supervisar el desarrollo experimental del alumno en el estudio de disolución, con énfasis en el control los diversos parámetros involucrados: calificación del equipo, temperatura, velocidad de agitación, desgasificación del medio, volumen de medio, colocación del supositorio en el vaso de disolución y forma de muestreo durante el estudio.
- Orientar al alumno en el análisis correcto de los resultados obtenidos del comportamiento de disolución del principio activo contenido en el supositorio, con base al marco teórico establecido.

### III. Sustento teórico

Ratificar o rectificar que el protocolo de investigación presentado por el alumno para la realización experimental del protocolo: "Perfil de disolución *in vitro* para un activo en Supositorio", contenga lo solicitado en anexo I del *Manual de Procedimientos para el Laboratorio de Biofarmacia* (MPLB) y cumpla con lo marcado en el Procedimiento Normalizado para el llenado de Bitácoras de Tecnología Farmacéutica (PNO llenado de bitácoras de TF), considerando lo siguiente:

1. En los apartados de *Título*, *Investigador responsable* y *Resumen* del anexo I del MPLB, se debe supervisar, orientar y corregir la factibilidad de desarrollo experimental del protocolo en el laboratorio de Biofarmacia.
2. En el apartado de *Antecedentes* el profesor debe revisar que la información presentada sintetice e integre los conocimientos asociados al protocolo de investigación correctamente referenciado con referencias hemerográficas o ciberhemerográficas. Este apartado debe contener mínimamente:
  - A. Tipo y vía de administración de formas farmacéuticas no orales cuya fase limitante para su absorción sea la disolución del activo, extendiendo la información al supositorios como forma farmacéutica no oral.
  - B. Ventajas y desventajas que tienen los supositorios, el mecanismo de absorción del principio activo, los factores de formulación que afectan la disolución del fármaco en el organismo y la relevancia de la disolución *in vitro*.
  - C. Los métodos farmacopéicos y no farmacopéicos para llevar a cabo la disolución *in vitro* de supositorio, las ventajas, desventajas y condiciones a controlar de los métodos mencionados.
  - D. Información del aparato de disolución 2, obtenida del Método General de Análisis 0291 y/o 0521 de la FEUM vigente. Descripción del equipo, usos, calibración, factores que afectan.
  - E. De la *NOM-177-SSA1* vigente, la información que aplique para el estudio de disolución.
  - F. Parámetros dependientes de cinética disolución y no dependientes de cinética de disolución, como herramientas para caracterizar el comportamiento de disolución *in vitro* para un principio activo en supositorio.
  - G. Características fisicoquímicas importantes: solubilidad, coeficiente de reparto, clasificación biofarmacéutica, espectrogramas de absorción uv-visible del principio activo a estudiar.
  - H. Concentrado de metodologías analíticas de cuantificación del principio activo en el supositorio, que indique el rango de linealidad, proceso de extracción, condiciones críticas a considerar y el fundamento químico que involucra.

- I. Importancia de la validación del método de análisis aplicado para un estudio de disolución, aspectos regulatorios que la rigen y parámetros analíticos involucrados.
3. El apartado de *Planteamiento del Proyecto*, debe incluir la importancia de la forma farmacéutica, las condiciones de formulación y fabricación que resaltan la relevancia de la realización de estudios de disolución in vitro.
4. En el apartado de *Justificación*, además de lo indicado en el anexo I del MPLB, revisar que el protocolo del alumno resalte los factores que pueden afectar la disolución de un principio activo presentado en un supositorio, la factibilidad y beneficio de la investigación.
5. La *Metodología*, debe cubrir lo indicado en el MPLB. Sugerir al alumno realizar la planeación de las diferentes actividades a través de diagramas de flujo para facilitar la realización y planeación del desarrollo experimental del protocolo.
6. Guiar al alumno para que las técnicas propuestas en el control de calidad, la validación y el estudio de disolución siempre que sea posible, se realicen aplicando la técnica de micro escala.
7. Puede proponerse al alumno un apartado de análisis de resultados, donde describa el cálculo de los parámetros dependientes o no de cinética, que pueden aplicarse para caracterizar el proceso de disolución.
8. Para el *Cronograma de actividades*, revisar concordancia con lo propuesto en la metodología.

#### IV. RECURSOS MATERIALES

##### 1. Materiales:

- Laboratorio asignado para el Módulo de Biofarmacia.
- Bibliografía indicada al final del documento.
- *Manual de Procedimientos para el Laboratorio de Biofarmacia (MPLB)*.
- Procedimiento Normalizado para el llenado de Bitácoras de para Tecnología Farmacéutica (PNO llenado de bitácoras de TF).
- Procedimiento Normalizado para la elaboración de carteles (PNO elaboración de carteles).

##### 2. Reactivos:

- Sustancia de referencia del activo o fármaco a estudiar (para este protocolo se sugiere el uso de la indometacina).

#### **IV. RECURSOS MATERIALES**

##### 3. Equipos e Instrumentos:

- Balanza analítica.
- Potenciómetro.
- Espectrofotómetro UV/Visible.
- Aparato de disolución 2.
- Durómetro para supositorios.
- Equipo para licuefacción de supositorios.
- Parrilla de agitación y calentamiento.
- Baño de ultrasonido.
- Micro pipetas de diversos volúmenes.
- PNO (Procedimientos Normalizados de Operación) de cada uno de los instrumentos antes enlistados.

##### 4. Medicamento:

- Supositorios comerciales del principio activo a estudiar. Para este protocolo se sugiere: supositorios de indometacina de 100 mg.
- Dosis: la comercial.
- Número de lote: el que indique el producto.
- Fecha de caducidad: al menos 1 año antes del vencimiento.

## V. Método y descripción de técnicas

### 1. Generales

#### A. Sesión uno y dos:

- a) Dar seguimiento como se indica en el punto 2, inciso c) *Propuesta de planeación y descripción de sesiones*, de las Consideraciones Generales descritas en la Segunda Parte de esta guía.
- b) Indicar además al alumno que dado que no existe en farmacopea y/o libro oficial alguno que indique la metodología para la realización de *un perfil de disolución para supositorios* (puntos de muestreo, variables hidrodinámicas, metodología analítica, colocación de la muestras, etc), la propuesta de las condiciones y procedimiento de realización del estudio de disolución deberá estar basada en lo publicado en revistas periódicas y/o métodos farmacopéicos descritos para la prueba de disolución.

#### B. Sesión tres:

- a) Supervisar y orientar la adecuada ejecución de los controles de calidad realizadas a los supositorios por los alumnos integrantes del equipo siguiendo las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) y Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).
- b) Promover en los alumnos la aplicación de sus conocimientos previos de tecnología farmacéutica sobre los controles de calidad y su repercusión en los perfiles de disolución
- c) Actividades fuera del laboratorio: revisar los resultados obtenidos y corregir los cálculos realizados con controles de calidad de los supositorios.

#### C. Sesión cuatro:

- a) Supervisar y orientar la aplicación de las BPL en el desarrollo experimental para la validación del método analítico empleado para cuantificar al fármaco en los perfiles de disolución.
- b) Capacitar a alumnos si es necesario, en el uso adecuado de micro-pipetas y el espectrofotómetro UV/Visible.
- c) Actividades fuera del laboratorio: revisar los resultados obtenidos y corregir los cálculos realizados en la validación del método analítico conforme lo indicado en la *NOM-177-SSA1* vigente.

#### D. Sesión cinco:

- a) Capacitación a los alumnos sobre el uso y calificación del aparato de disolución a utilizar, resaltando las repercusiones en los resultados por un mal empleo.

E. Sesión seis:

- a) Supervisar los registros de la temperatura de los vasos de disolución, forma de colocación de la muestra en los vasos del disolutor, recolección de muestras (en tiempo, forma y volumen, etc) al realizar los perfiles de disolución, en los períodos de tiempo propuestos en el protocolo.
- b) Guiar a los alumnos sobre las conclusiones) que se reflejan al conjuntar los resultados de control de calidad, validación del método y perfiles de disolución de los supositorios.
- c) Actividades fuera del laboratorio: revisar los cálculos para graficar los perfiles de disolución y el cálculo de parámetros: cinética de disolución, velocidad de disolución, eficiencia de la disolución y/o tiempo medio de disolución, para concluir sobre el comportamiento de disolución del activo en estudio.

F. Sesión siete:

- a) Realizar una evaluación escrita u oral sobre el proyecto en su totalidad a los alumnos integrantes del equipo.
- b) Recibir bitácora general, bitácoras individuales de todos los integrantes del equipo, informe final por escrito del protocolo de investigación de acuerdo a las descripciones marcadas en el MPLB y el cartel impreso.
- c) Actividades fuera del laboratorio: Asignar una calificación final a todos los productos entregados por los alumnos de acuerdo a lo indicado en el punto: “ e) *Sugerencias de evaluación a considerar en los proyectos*”, ubicado las Consideraciones Generales descritas en la Segunda Parte de esta guía.

**Nota.** Profesor, tener presente que todas las actividades a realizar por parte de los alumnos deberán guiadas para ser lo más similar posible a la realidad en un laboratorio farmacéutico; siguiendo las políticas aplicadas a todos los laboratorios que conforman la Planta Piloto Farmacéutica. Procurar que los alumnos afirmen su identidad con la profesión, reafirmen sus conocimientos sobre el funcionamiento y manipulación correcta de los equipos e instrumentos y se acrecenté sus habilidades sobre el registro de todas las notas necesarias durante el desarrollo experimental. Así mismo se le invita a fomentar las BPL que incluye todas las medidas de seguridad que conlleva el trabajo experimental en el laboratorio.

## 2. Específicos

El control de calidad, la validación y la obtención de los perfiles de disolución, están descritas tomando como fármaco en estudio a la Indometacina. No obstante, otro principio activo presentado como supositorio puede sugerirse a los alumnos para desarrollar el protocolo considerando lo aquí expuesto.

A. Control de calidad de supositorios.

El aspecto, valoración del principio activo, uniformidad de masa, tiempo de licuefacción y resistencia a la dureza, deben realizarse siguiendo los métodos generales descritos en la FEUM, o en farmacopeas reconocidas internacionalmente. La metodología detallada para la ejecución de cada una de ellas deberá estar escrita en la libreta general de trabajo y el método de valoración para el principio activo deberá ser un método espectrofotométrico. A continuación, se refieren algunos aspectos prácticos a considerar para la realización experimental, para Indometacina supositorios:

a) Ensayo de identidad.

- Indicar al alumno que solo realizará el ensayo (espectroscopia ultravioleta-visible), marcado en la monografía respectiva del producto.
- Por la condición de la forma farmacéutica, se sugiere que todas las unidades a estudiar (10 supositorios) sean fundidas de forma conjunta a una temperatura no mayor de 30 °C, mezcladas perfectamente y a partir de ésta mezcla, pesar y tratar tres muestras de forma independiente para llevar a cabo el análisis de espectrofotométrico.

b) Uniformidad de dosis.

- Corroborar que en el interlaboratorio exista suficiente cantidad de metanol para realizarse la prueba y supervisar su realización conforme marca la monografía correspondiente.

c) Valoración

- Para lograr la homogenización y la pesada de la muestra de supositorios de forma rápida y reproducible, se sugiere, que los supositorios se fundan en baño de agua no mayor a 30 °C, se mezclen correctamente y una vez que solidifique la masa, se pese la muestra para esta especificación, según lo indica la monografía correspondiente.
- Por la complejidad en la preparación de la muestra y para obtener un resultado favorable de la misma, sin desperdicio de reactivos por repeticiones innecesarias, la supervisión y orientación debe ser constante.

d) Resistencia a la dureza.

Esta prueba no es farmacopeica, pero se sugiere la realización como complemento al estudio de control de calidad de supositorio. Recomendamos seguir el siguiente procedimiento y consultar el procedimiento normalizado de operación del durómetro de supositorios:

- Previo a iniciar la prueba, poner los supositorios en una estufa de estabilidad a 20 °C por 24 horas.
- Colocar en el equipo determinador de resistencia a la dureza Erweka (Figura 1), ubicado en el área de Fabricación de Planta Piloto Farmacéutica, un supositorio en la base del equipo con la punta hacia arriba y por encima de éste, el suspensor del equipo.

- Transcurrido un minuto se adiciona una pesa por minuto hasta lograr la rotura del supositorio.
- Registrar el peso que logra romper el supositorio después de agregar la pesa sobre el suspensor.



**Figura 1** Equipo determinador de resistencia a la dureza para supositorios.

#### B. Método analítico para cuantificar el fármaco disuelto.

El método debe ser espectrofotométrico y validarse de acuerdo a la Norma *NOM-177-SSA1* vigente.

Lo propuesto en los siguientes parámetros aplican para una cuantificación de Indometacina en supositorios, si se desea hacer el estudio con otro fármaco considerar las características propias del fármaco.

Verificar que el protocolo propuesto por los alumnos cumpla al menos con lo siguiente:

##### a) Parámetros de validación con el fármaco.

- Linealidad.

Para este punto la curva de calibración a usar debe prepararse por duplicado, con al menos con 5 puntos de concentración, que contemple las concentraciones de 5 a 35  $\mu\text{g/mL}$  sin incluir el punto cero. Concentraciones que idealmente tendrán un intervalo de absorbancias entre 0.2 y 0.8. Usando una solución de referencia de Indometacina y medición espectrofotométrica a 320 nm. Utilizando medio de disolución como blanco de ajuste. Criterios de aceptación para este parámetro:  $r \geq 0.99$  y el error relativo debido a la regresión no mayor al 2%.

- Precisión

Con los datos de linealidad del sistema calcular el por ciento del coeficiente de variación (% CV) del factor de respuesta, el cual será  $\leq 2\%$ .

- Estabilidad de la muestra.

Se sugiere una medición espectrofotométrica por duplicado de muestras problemas recientemente preparados (análisis inicial), en una concentración definida dentro del intervalo de concentración de la linealidad, con posterior medición de las mismas muestras. Una vez que éstas hayan sido resguardadas a la temperatura de refrigeración (2-8°C) por 7 días (análisis final). El criterio de aceptación para esta prueba será: la diferencia absoluta del promedio del porcentaje cuantificado entre la medición inicial y final debe ser  $\leq$  al 3%.

- Influencia del filtro

Para determinar que no exista adherencia del fármaco al filtro, medir por lo menos 6 muestras de una solución en la concentración media de la curva de linealidad sin un proceso de filtración y con un proceso de filtración antes de la medición espectrofotométrica. La diferencia absoluta entre el promedio de los datos de las dos mediciones (sin filtrar y con filtrado) será tomada como criterio de aceptación, el cual debe ser  $\leq$  al 2%

b) Parámetros de validación con el medicamento

Por el desconocimiento de los excipientes contenidos en la formulación comercial de los supositorios en estudio, los parámetros de validación con el medicamento se realizarán aplicando la técnica de estándar adicionado.

- Linealidad.

Solución de muestra (SM). Pesar de forma independiente tres muestras obtenidas de supositorios de Indometacina equivalentes a 25 mg del activo. Colocarlas en vaso de precipitados de 100 mL y adicionar medio de disolución a 37 °C suficiente para hasta alcanzar la incorporación de la muestra con ayuda de agitación mecánica. Una vez disuelta las muestras colocarlas las mismas en matraces volumétricos de 100 mL para llevar al aforo con medio de disolución.

Solución de referencia (SR):

Pesar 25 mg de sustancia de referencia de Indometacina, colocar en un matraz volumétrico de 100 mL, disolver con 5 mL de metanol y se llevar al aforo con medio de disolución.

Preparar la curva de calibración por triplicado que contempla al menos cinco puntos de concentración, usando la solución muestra y la solución de referencia que se indica en el cuadro 1.

Realizar la medición espectrofotométrica de todas las soluciones a 320 nm, usando como blanco de ajuste medio de disolución. El parámetro de linealidad para el medicamento será aceptable si cumple con:  $r \geq 0.99$  y un error relativo debido a la regresión  $\leq 3\%$ .

**Cuadro 1** Curva de calibración para linealidad de medicamento.

Nivel	Vol. de SR (mL)	Vol. De SM (mL)	Aforo	Conc. Obtenida (µg/mL)
25 %	1	0	50 mL	5
50 %	1	1		10
75 %	1	2		15
100 %	1	3		20
125 %	1	4		25
150 %	1	5		30
175 %	1	6		35

- Exactitud.

Obtener el porcentaje de recuperación en cada nivel de concentración a partir de los datos de linealidad del medicamento y calcular el promedio de los mismos. El promedio de recuperación en cada nivel de concentración no debe variar en más del 3% con respecto a la cantidad nominal.

- Precisión

- Repetibilidad.

A partir de los datos de exactitud del método, calcular el por ciento del coeficiente de variación del porcentaje cuantificado el cual no debe ser  $\leq$  al 3%.

- Reproducibilidad.

Preparar por un solo estudiante una solución de referencia y la muestra del medicamento por triplicado de la misma forma indicada en la linealidad para el nivel del 100%, en dos días diferentes. Medir las muestras individualmente en un espectrofotómetro a 320 nm, usando medio de disolución como blanco. Calcular el porcentaje cuantificado para verificar que el por ciento de coeficiente de variación global, del porcentaje cuantificado, debe ser  $\leq$  al 3%.

- Selectividad.

Preparar una solución de referencia, una muestra problema adicionada con solución de referencia y muestra problema por triplicado, todas a una concentración final de 20 µg/mL. Medir todas la muestras espectrofotométricamente a 320 nm utilizando medio de disolución como blanco de ajuste. La selectividad se demostrará al no existir interferencia en respuesta de los componentes de la formulación del medicamento.

C. Calificación física del aparato de disolución

Verificar que lo presentado por el alumno esté conforme lo marca las especificaciones descritas en los métodos generales de análisis farmacopéicos vigentes y las guías de la FDA referentes a la calificación mecánica del aparato de disolución.

D. Perfil de Disolución

a) Condiciones.

Para supositorios de Indometacina las siguientes condiciones, se sugieren para la realización del estudio de disolución:

<b>Aparato de disolución 2:</b>	Paletas
<b>Medio de disolución:</b>	Solución amortiguadora de fosfatos 0.1 M pH 7.2 desgasificado por medio de calentamiento y ultrasonido.
<b>Volumen:</b>	900 mL
<b>Temperatura:</b>	37 ± 0.5 °C
<b>Velocidad:</b>	50 rpm
<b>Tiempo muestreo:</b>	5, 10, 15, 30, 60, 90 y 120 min
<b>Volumen de muestra:</b>	5 mL sin reposición de volumen.

De considerarse otro fármaco en la misma presentación, se deberá contar con información y/o algunos estudios experimentales previos para establecer las condiciones de intervalos de concentración e hidrodinámicas que mejor apliquen para la obtención exitosa de los objetivos planteados en este protocolo.

b) Procedimiento

- Supervisar que los alumnos sigan el procedimiento normalizado de uso del equipo de disolución, para que lo armen y sigan las indicaciones necesarias para mantener el baño de agua del aparato de disolución a una temperatura tal que el medio de disolución colocado en cada vaso alcance una temperatura constante de 37 ± 0.5 °C.
- Una vez conseguida la temperatura introducir un supositorio con sinker (Figura 2) en cada vaso del equipo de disolución e iniciar enseguida la agitación de las paletas a la velocidad indicada. Realizar los muestreos en volumen y a los tiempos ya mencionados para cada vaso.
- Indicar y supervisar a los alumnos en la importancia del filtrado de las muestras (debido a la naturaleza de la forma farmacéutica) una vez recolectadas, para realizar el análisis.



**Figura 2** Supositorio con sinker. Foto: Leticia Cruz Antonio.

- Revisar que el cálculo presentado por los alumnos de la cantidad de fármaco disuelto a partir de cada supositorio, sea determinado usando las curvas de calibración preparadas dentro de la linealidad del método ( obtenida en la validación del método) y considerando el volumen de muestra recolectado y factor de dilución.

## **VI. Presentación de resultados**

### 1. Control de Calidad

Se revisará que el equipo de trabajo, presente el conjunto de resultados finales para este apartado, correctamente registrados en la bitácora general de trabajo y presentados preferentemente en graficas o tabulados, anexando cuando aplique los espectrogramas, cromatogramas o información impresa adicional que sustente los resultados de los mismos. En el anexo B, encontrará una propuesta de concentrado para este rubro.

### 2. Método analítico para cuantificar el fármaco disuelto

El registro de los resultados para este punto incluirá:

- A. Para la linealidad del fármaco y del medicamento, incluirá la representación gráfica de la relación concentración contra respuesta y concentración adicionada contra concentración recuperada respectivamente, así como también ecuación de la recta que corresponda.
- B. El concentrado de los parámetros de la validación con su respectivo criterio de aceptación acorde al cuadro CB2 del Anexo B sugerido en esta guía.

3. Calificación física del aparato de disolución

Presentar los resultados de la calificación de aparato de disolución en un una cuadro como el sugerido en el cuadro CB3 del anexo B.

4. Perfil de disolución

Indicar a los alumnos que la presentación de resultados para este punto deberá incluir:

- A. La representación gráfica del promedio del por ciento disuelto de fármaco contra tiempo disuelto  $\pm$  la desviación estándar en cada punto, obtenida del estudio realizado con 6 vasos o los que hubieran estado involucrados en el estudio.
- B. El valor de la cinética de disolución que mejor describa el comportamiento de los datos.
- C. El valor promedio con su respectiva dispersión del por ciento de la Eficiencia de la Disolución.
- D. El valor promedio con su respectiva dispersión del Tiempo medio de Disolución

## VII. Evaluación

1. Al inicio de este protocolo, solicitar al alumno la entrega del cuestionario diagnóstico resuelto (cuestionario 5) del anexo C de esta guía.
2. La evaluación de este protocolo se realizara a través de lo referido en el inciso e) Sugerencias de evaluación a considerar en los proyectos, del numeral 2 de la segunda parte de esta guía.

### VIII. BIBLIOGRAFÍA

Un libro de texto específico no será la base para el desarrollo experimental de este protocolo. A continuación se enlistan textos de carácter general que pueden ser recomendados.

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.

### **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

5. 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.
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. FDA. Guide for Industry: Dissolution testing for immediate release solid oral dosage form. US Department of Health and Human Services; 1997.
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. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL (Eds). *The theory and practice of industrial pharmacy.* Lea & Febiger; 1986.
12. Palmieri III A (ed.). *Dissolution Theory, Methodology and Testing.* American Pharmaceutical Association; 2007.
13. Secretaría de Salud. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.* 10ª ed. México: Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2011.
14. 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.
15. Vite Hernández AO. *Estudio comparativo del perfil de disolución de supositorios de Indometacina de dos marcas comerciales. (Tesis de Licenciatura inédita).* México: UNAM, FES Zaragoza; 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

## GUÍA PARA EL PROFESOR



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 GUÍA PARA EL PROFESOR



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

**CB2** Resumen de Validación.

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

**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									
<b>Analista (s)</b>	Indique el nombre o nombre de los analistas involucrados.								
<b>Fecha de realización</b>	Indique el intervalo de fechas en que fue realizada la validación.								
<b>Lugar de Realización</b>	<b>Laboratorio de Biofarmacia, Planta Piloto Farmacéutica FES Zaragoza.</b>								



## **Anexo C Cuestionarios**





Universidad Nacional Autónoma de México  
 Facultad de Estudios Superiores Zaragoza  
**Guía del profesor para proyectos experimentales de  
 disolución en el Laboratorio de Biofarmacia**



Evaluación diagnóstica inicial

Cuestionario 1

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Instrucciones: Lea cuidadosamente los siguientes enunciados y conteste lo que se pide de forma clara. Cada enunciado tiene el valor de un punto cada uno.

1	Defina el parámetro de Solubilidad.
2	Defina por lo menos cinco factores que influyan en la solubilidad de una sustancia.
3	Defina disolución intrínseca.
4	¿Cuál es la importancia de la determinación de la disolución intrínseca en el desarrollo de formas farmacéuticas?
5	¿Cómo se define la prueba de disolución?
6	¿Cómo se define un perfil de disolución?
7	Para el caso del método analítico a utilizar en la determinación de la disolución intrínseca, ¿qué parámetros de validación son los requeridos a desarrollar experimentalmente?
8	¿Cuáles son los factores a controlar concernientes al equipo y al medio de disolución para realizar la determinación de la disolución intrínseca en el aparato de Wood?
9	¿Cuál es la variable de respuesta para la prueba de disolución intrínseca? Definir esta variable.
10	¿Cuáles son los criterios de aceptación para la variable de respuesta obtenida en la prueba de disolución intrínseca y cuál es la interpretación que se le debe dar en términos de biodisponibilidad?
Profesor: _____	
Calificación: _____	

**CUESTIONARIO 1**



Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza  
**Guía del profesor para proyectos experimentales de  
disolución en el Laboratorio de Biofarmacia**



Evaluación diagnóstica final

Cuestionario 2

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Instrucciones: Lea cuidadosamente los siguientes enunciados y conteste lo que se pide de forma clara. Cada enunciado tiene el valor de un punto cada uno.

1	Explique si existe alguna relación entre los resultados de los parámetros de calidad: dureza, desintegración o friabilidad encontrada de las tabletas utilizadas y el perfil de disolución obtenido.
2	Explique la importancia de la realización y el cumplimiento de la especificación de la valoración de las tabletas con lo especificado en la <i>NOM-177</i> vigente al realizar los perfiles de disolución.
3	Explique la forma de resolver -en el método analítico para cuantificar al fármaco en el perfil de disolución- el desconocimiento de los excipientes usados en las formulaciones de tabletas.
4	A su criterio, cual es el parámetro más crítico e importante en la validación del método analítico para cuantificar al fármaco en el perfil de disolución, fundamente su respuesta.
5	Es factible y correcto realizar la calificación mecánica del aparato de disolución usado para los perfiles de disolución, por alumnos utilizando instrumentos a su alcance. Fundamente su respuesta.
6	Indique parámetros críticos a controlar y que se deben registrar, durante la realización de los perfiles de disolución.
7	Indique la diferencia en cuanto a interpretación al usar F1 y F2, refiera los casos en los que se utiliza una u otra.
8	Explique la razón de encontrar cinéticas diferentes al orden uno en tabletas de liberación inmediata.
9	Explique en el caso de encontrar diferencias en la eficiencia de disolución a cierto tiempo y en el tiempo medio de disolución, que se infiere con respecto a las diferentes formas de liberación inmediata.
10	Indique los estadígrafos usados, para demostrar que son iguales o diferentes estadísticamente, los diferentes parámetros modelo dependientes e independientes usados para evaluar las diferencias en los perfiles de disolución de las dos marcas de tabletas de liberación inmediata usadas, utilizando diferentes velocidades del elemento agitador.
Profesor: _____	
Calificación: _____	

**CUESTIONARIO 2**



Universidad Nacional Autónoma de México  
 Facultad de Estudios Superiores Zaragoza  
**Guía del profesor para proyectos experimentales de  
 disolución en el Laboratorio de Biofarmacia**



Evaluación diagnóstica inicial

Cuestionario 3

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Instrucciones: Lea cuidadosamente los siguientes enunciados y conteste lo que se pide de forma clara. Cada enunciado tiene el valor de un punto cada uno.

1	Defina prueba y perfil de disolución.
2	En qué casos aplica el uso de la prueba de disolución y en qué casos aplica el uso de un perfil de disolución?
3	Defina calibración, calificación y verificación de un equipo de disolución.
4	¿Con qué finalidad se realiza la calificación, calibración y verificación de un equipo de disolución?
5	Defina medicamento de referencia y medicamento genérico.
6	¿Cuál es la importancia de determinar la intercambiabilidad de medicamentos genéricos?
7	Defina factor de similitud y factor de diferencia.
8	Explique en qué casos utiliza el factor de similitud y en qué casos utiliza el factor de diferencia.
9	Explique qué indica un factor de similitud con un valor menor a cincuenta.
10	Defina los términos eficiencia de disolución y velocidad de disolución.
Profesor: _____	
Calificación: _____	

**CUESTIONARIO 3**



Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza  
**Guía del profesor para proyectos experimentales de  
disolución en el Laboratorio de Biofarmacia**



Evaluación diagnóstica final

Cuestionario 4

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Instrucciones: Lea cuidadosamente los siguientes enunciados y conteste lo que se pide de forma clara. Cada enunciado tiene el valor de un punto cada uno

1	De acuerdo a la NOM-177-SSA1 vigente: ¿cuáles son las pruebas de control de calidad críticas y los criterios que deben cumplir los medicamentos de prueba y referencia?
2	Conforme a lo descrito en las farmacopeas vigentes (FEUM, USP, BP, otras reconocidas internacionalmente): ¿cuáles son las pruebas de control de calidad para suspensiones orales?, ¿Cuáles son los criterios de aceptación para cada una de estas pruebas?
3	Indique los aditivos mínimos que contiene o podría contener la formulación de la suspensión oral a estudiar en el estudio de disolución y de qué forma podría afectar el proceso de disolución de la misma.
4	Defina: Q, prueba de disolución, perfil de disolución y condición discriminatoria.
5	Describa cómo influyen: la velocidad de agitación, el pH, la fuerza iónica, la concentración de sales y otros elementos de la composición del medio, el volumen del medio y la geometría del vaso, en la velocidad y cantidad de fármaco disuelto.
6	Realice una revisión de artículos y bibliografía de disolución de suspensiones y elabore una tabla/resumen con los elementos encontrados.
7	Revise la farmacopea USP- Elabore una tabla comparando: pka molécula, medio de disolución, aparato, Q, velocidad de agitación y condiciones cromatográficas, para las monografías de las suspensiones orales. ¿Existe relación entre el pka y el pH del medio de disolución? Explique.
8	¿Qué parámetros debe calificar y calibrar un equipo de disolución?
9	¿Cómo influye el contenido de gas en el medio de disolución, la vibración y una mala alineación de los ejes en la cantidad de fármaco disuelto.
10	De acuerdo a la NOM-177-SSA1 vigente: ¿cuáles parámetros se deben realizar para la validación del método analítico empleado en un estudio de disolución y por qué?
Profesor: _____ Calificación: _____	

**CUESTIONARIO 4**



Universidad Nacional Autónoma de México  
 Facultad de Estudios Superiores Zaragoza  
**Guía del profesor para proyectos experimentales de  
 disolución en el Laboratorio de Biofarmacia**



Evaluación diagnóstica inicial

Cuestionario 5

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Instrucciones: Lea cuidadosamente los siguientes enunciados y conteste lo que se pide de forma clara. Cada enunciado tiene el valor de un punto cada uno.

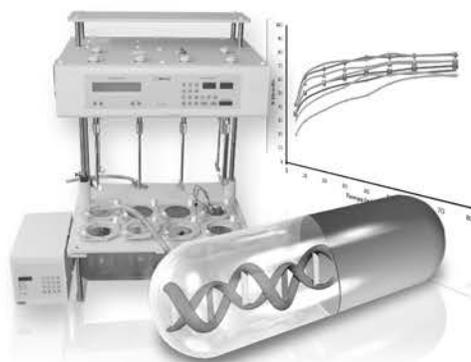
1	¿Qué condiciones fisicoquímicas condicionan la absorción de fármaco en un supositorio?
2	¿Por qué hacer disolución <i>in vitro</i> a formas farmacéuticas tales como el supositorio?
3	¿Cuál o cuáles condiciones atribuidas al proceso de fabricación, podrían alterar el comportamiento de disolución <i>in vitro</i> para supositorios?
4	¿Qué excipientes de una formulación para supositorio y de qué forma pueden afectar la disolución <i>in vitro</i> del principio activo en supositorio?
5	Ilustre que tipos de “sinker” para supositorios existen comercialmente y que ventajas o desventajas presentan éstos en el proceso de disolución de supositorios.
6	Para elegir un medio de disolución adecuado para para supositorios, ¿qué factores debe considerar y por qué?
7	Mencione las ventajas y desventajas que presentan los aparatos farmacopeicos de disolución I, II y IV para realizar la disolución <i>in vitro</i> de supositorios.
8	Según la revisión bibliográfica realizada para este proyecto, indique al menos 3 referencias bibliográficas recientes (antigüedad de 5 años máximo) que refieran la realización de estudios de disolución <i>in vitro</i> para supositorios.
9	Explique la relevancia de la evaluación del parámetro de influencia del filtro, en la validación del método analítico, para este estudio de disolución de supositorios.
10	¿Por qué se espera que los datos de disolución <i>in vitro</i> para un supositorio a obtener en este estudio, sean mejor descritos por una cinética de disolución <i>in vitro</i> de orden uno y no de orden cero.
Profesor: _____	
Calificación: _____	

**CUESTIONARIO 5**



**FES**  
**ZARAGOZA**





# Protocolos Experimentales de Disolución para el Laboratorio de Biofarmacia

## Guía para el Profesor



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>

