

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
LICENCIATURA  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

**UNIDAD DE ENSEÑANZA APRENDIZAJE  
EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS  
(336018)**

**Comisión de actualización de la carta descriptiva**

Dra. Dominguez y Ramírez Adriana Miriam  
M. en C. Medina López José Raúl  
Dra. Noguez Méndez Norma Angélica  
M. en C. Vázquez Ramírez María Luisa

**Fecha de conclusión de la actualización 22/09/2016**

# ÍNDICE

	Pág.
DATOS GENERALES	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETO DE TRANSFORMACIÓN	4
PROBLEMA EJE	5
OBJETIVO DEL MÓDULO	5
ATRIBUTOS DEL PERFIL DE EGRESO QUE SE ALCANZARÁN AL FINAL DE LA UEA	6
LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	7
ESTRUCTURA DEL MÓDULO	7
UBICACIÓN DEL MÓDULO EN EL PLAN DE ESTUDIOS	8
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	9
MAPA CURRICULAR	10
PRIMERA UNIDAD	11
SEGUNDA UNIDAD	12
TERCERA UNIDAD	14
CUARTA UNIDAD	16
BIBLIOGRAFÍA	21
SESIONES EXPERIMENTALES	24
MODALIDADES DE EVALUACIÓN	37

## **DATOS GENERALES**

Nombre del módulo:	<b>EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS</b>
Clave del módulo:	3360018.
Trimestre de impartición:	Trayectoria A, IX; Trayectoria B y C, XI.
Créditos:	45.
Módulo precedente:	Diseño y obtención de medicamentos de calidad
	Trayectoria A: Prevención y Control de la Propagación Microbiana; Trayectoria B y C: Aseguramiento de la Calidad en la Industria Químico Farmacéutica, o Tecnologías Moleculares para el Diagnóstico y la Terapéutica, o Evaluación Biofarmacéutica, o Análisis Instrumental Aplicado, o Diseño de Formas Farmacéuticas Innovadoras.
No. Hrs./teoría/semana:	15.
No. Hrs./prácticas/semana:	15.
No. Hrs./ totales por trimestre:	30.
No. Unidades	Cuatro.
Fecha de elaboración:	Diciembre 2004.
Comisión de diseño del módulo	M. en C. Marcela Hurtado y de la Peña y M. en C. María. Luisa Vázquez Ramírez.
Fecha de actualización:	Abril 2016
Comisión de actualización de la carta descriptiva	Dra. Adriana Miriam Domínguez y Ramírez, M. en C. José Raúl Medina López, Dra. Norma Angélica Noguez Méndez, M. en C. María Luisa Vázquez Ramírez,
Responsable de la actualización	Dra. Adriana Miriam Domínguez y Ramírez.
Perfil idóneo del profesor de este módulo	Maestría y/o doctorado con orientación en el área de Evaluación Farmacéutica: Análisis de Medicamentos, Estabilidad de Medicamentos y/o Evaluación Biofarmacéutica.

## **MÓDULO: EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS**

### **Introducción**

Uno de los aspectos contemplados en el rediseño del Plan de Estudios de la Licenciatura en QFB y que se reflejaron como uno de los puntos más relevantes en el perfil de egreso, es el relativo a la participación del egresado en alguna de las etapas que conducen a la obtención de medicamentos de calidad, considerando aquí el diseño, evaluación y producción de formas farmacéuticas. En este módulo se abordan los aspectos fundamentales de la evaluación de los medicamentos, necesarios para contar con formas farmacéuticas que logren el efecto deseado, con la mínima expresión de efectos indeseables. El mercado de medicamentos genéricos es un campo de inserción del egresado en donde tiene oportunidad de incidir en el desarrollo y la evaluación de medicamentos cuya patente ha expirado, para lo cual, debe ser capaz de realizar e interpretar las pruebas y métodos que llevan a demostrar la calidad, la estabilidad y la intercambiabilidad de los medicamentos.

El módulo Evaluación de la Calidad de los Medicamentos corresponde al tronco de carrera del Plan de Estudios de la Licenciatura en QFB. Se encuentra estrechamente relacionado al módulo Diseño y Obtención de Medicamentos de Calidad el cual constituye un requisito previo a este módulo.

### **Objeto de transformación**

El objeto de transformación del presente módulo es la evaluación de la calidad de los medicamentos. Este objeto de transformación implica que el estudiante se formará en todos los aspectos teóricos necesarios para contrastar la calidad de los medicamentos e incorporará en su forma de trabajo las buenas prácticas de laboratorio y los conocimientos pertinentes para realizar actividades relacionadas con la evaluación de la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos.

Cualquier sustancia o producto cuyo uso pretenda una acción terapéutica que modifique o resuelva el curso de un padecimiento, puede ser llamado medicamento. En 1969, la Organización Mundial de la Salud estableció que uno de los requisitos que deberían tener los medicamentos era el de ser benéficos para el receptor. Bajo esta premisa se emplean una enorme gama de fármacos con potencial efecto terapéutico para tratar toda clase de padecimientos. Muchos de ellos son medicamentos desarrollados después de un prolongado proceso de investigación en el cual se analizaron cuidadosamente sus efectos benéficos pero también sus posibles efectos indeseables.

La necesidad de garantizar que los medicamentos que llegan al paciente tengan la eficacia y la calidad necesarias para obtener los resultados esperados, exige a las universidades preparar a los futuros QFB en los aspec-

tos teóricos y en la metodología necesaria para llevar a cabo la evaluación integral de los medicamentos. Otro aspecto importante es la demostración de la bioequivalencia de los medicamentos genéricos. Así, por ejemplo, el egresado estará capacitado para realizar estudios comparativos de disolución de equivalentes farmacéuticos que permitan establecer su intercambiabilidad.

### **Problema eje. Evaluación de los atributos de calidad de los medicamentos**

La mayoría de los medicamentos en uso actual tienen *más de una acción*. Constituye la esencia de la quimioterapia el administrar un medicamento a dosis con las cuales se logre el efecto terapéutico, con la mínima expresión de otras acciones no deseables. Si se parte de la premisa de que esto supone administrar medicamentos eficaces, es decir, que llevan la dosis conveniente del principio activo íntegro para ejercer el efecto terapéutico deseado, entonces será comprensible la importancia de dos condiciones esenciales: la estabilidad del medicamento y la liberación del principio activo a partir de la forma farmacéutica que lo contiene.

La estabilidad del medicamento se refiere a la conservación de sus características de producción originales, sin cambio del principio activo a una forma inactiva o tóxica, así como la conservación de la apariencia física (color, transparencia, olor, sabor etc.), lo que constituye uno de los requisitos para garantizar la seguridad y eficacia de un medicamento.

Otro aspecto importante, son las propiedades del medicamento en cuanto a la desintegración de la forma farmacéutica y la disolución del fármaco, ya que la absorción y eficacia terapéutica de un fármaco dependen de la libe-

ración del principio activo a partir de la forma farmacéutica. El fármaco debe liberarse, disolverse y absorberse para alcanzar los niveles plasmáticos necesarios para lograr el efecto terapéutico esperado.

Para ello es necesario que el profesional dedicado a la evaluación de medicamentos se encuentre suficientemente preparado en los aspectos teóricos, además de desarrollar las habilidades relacionadas con el desarrollo de métodos analíticos, la validación de éstos, así como en los estudios encaminados a garantizar la estabilidad de los medicamentos y la intercambiabilidad de los mismos.

### **Objetivo general**

Al final de la UEA el alumno será capaz de:

Aplicar los estudios, método y procedimientos que permitan evaluar la calidad de los medicamentos.

### **Objetivos específicos**

- Aplicar los métodos de cromatografía de gases y de líquidos de alta resolución en el análisis de medicamentos.
- Comprender los elementos teóricos y experimentales necesarios para establecer la fecha de caducidad de un medicamento.
- Analizar los elementos teóricos y aplicar los procedimientos experimentales que permitan evaluar la calidad biofarmacéutica de los medicamentos.

### **Atributos del perfil de egreso que se alcanzarán al final de la UEA**

- Profesional caracterizado por un comportamiento ético y responsable en el ejercicio de la profesión farmacéutica
- Con actitud crítica ante los determinantes de tipo económico, político y social de los problemas de salud en México
- Con capacidad de adoptar una perspectiva sustentable en la planeación de la producción de medicamentos y otros insumos para la salud
- Con una sólida formación básica que le permitirá acceder y desenvolverse exitosamente en el campo profesional, en los estudios de posgrado y la investigación
- Manejar y eliminar los desechos de los procesos de producción de la IQF con apego a las normas de seguridad, tratando de reducir al mínimo los riesgos personales y ecológicos
- Buscar, manejar e integrar la información y utilizar de manera apropiada los lenguajes formales propios de su campo de acción
- Manejar las herramientas estadísticas necesarias en el diseño y evaluación de procesos en la práctica profesional en la IQF
- Cumplir con las buenas prácticas de manufactura en la planeación, el desarrollo y la producción de medicamentos
- Participar en la operación y documentación de los sistemas de aseguramiento de la calidad en la IQF.
- Participar en los procesos de regulación sanitaria, de manejo e información sobre el uso y los efectos secundarios de los medicamentos para contribuir a su utilización adecuada

### **Líneas de investigación**

A lo largo del módulo “Evaluación de la Calidad de los Medicamentos”, y en forma paralela a la discusión teórica y al trabajo de investigación, los alumnos desarrollarán cuatro líneas de investigación que les permitirán comprender y familiarizarse con la metodología básica para la evaluación de medicamentos en la industria farmacéutica.

- I. **Aplicación y validación parcial de métodos cromatográficos.** Esta línea permitirá preparar a los alumnos en el tratamiento de las muestras, el establecimiento de las condiciones de operación de los equipos utilizados en el análisis cromatográfico, la aplicación de la metodología en el análisis de los medicamentos, la interpretación de los resultados y la aplicación de criterios de validación en las técnicas más utilizadas para evaluar los principios activos de los medicamentos (cromatografía de gases y cromatografía de líquidos de alta resolución).
- II. **Estudios de estabilidad de medicamentos.** En esta línea de investigación se prepara al alumno en el desarrollo de pruebas de estabilidad utilizando como modelos, medicamentos que se degraden fácilmente por efecto de la temperatura o la humedad (estudios de degradación acelerada) y se capacita en el análisis e interpretación de los resultados.
- III. **Estudios de disolución.** En esta línea el alumno aplica condiciones de disolución oficiales de acuerdo a la especificación farmacopeica. Esta especificación asegura el cumplimiento de estándares mínimos de reproducibilidad en la liberación entre lotes y pone en evidencia procesos de manufactura fuera de control.

**IV. Pruebas de intercambiabilidad.** Esta línea está orientada a la comparación de patrones de disolución de diferentes equivalentes farmacéuticos con la finalidad de determinar intercambiabilidad con el producto de referencia, desde el punto de vista de pruebas *in vitro*.

El desarrollo de estas líneas de investigación ofrecen posibilidades de formación muy completa en aspectos teóricos fundamentales de:

1. **Química analítica aplicada.** Aplicación de técnicas cromatográficas en la evaluación de los medicamentos.
2. **Fisicoquímica farmacéutica.** Análisis de los procesos cinéticos de degradación y liberación.
3. **Biofarmacia.** Estudio del proceso de liberación del principio activo desde la forma farmacéutica y su relación con la biodisponibilidad.
4. **Estadística.** Aporta un espacio para el análisis de resultados de validación, así como de estudios de estabilidad y comparaciones entre características de liberación de los medicamentos.

### **Estructura del módulo**

El módulo está estructurado en cuatro unidades:

#### **I. Aspectos generales de la evaluación de la calidad de los medicamentos.**

En esta unidad el alumno analiza y comprende puntualmente los atributos de calidad de un medicamento. Desde un punto de vista ético y legal, así como la importancia que tiene el desempeño profesional del farmacéutico para garantizar dichos atributos.

#### **II. Métodos de cromatografía instrumental para el análisis de medicamentos.**

Esta unidad está encaminada a la aplicación de la cromatografía en el análisis farmacéutico, para lo cual es necesaria la revisión y estudio de los aspectos teóricos de las separaciones cromatográficas y el análisis de la instrumentación básica requerida. Es importante señalar que la orientación que se da a la aplicación de estas técnicas, mediante ejemplos teóricos y experimentales es decididamente hacia el análisis de formas farmacéuticas, haciendo énfasis en la importancia de la validación de los métodos analíticos que se aplican en este tipo de evaluaciones.

#### **III. Estabilidad de los medicamentos.**

El estudio y evaluación de la estabilidad de los medicamentos, resulta una unidad particularmente interesante por las múltiples disciplinas que se involucran en el problema. Podemos mencionar lo fundamental del análisis de la estabilidad: desde el punto de vista fisicoquímico, en la determinación de constantes de velocidad de degradación y predicciones a temperatura ambiente, desde el punto de vista de la química orgánica el análisis de la susceptibilidad de los compuestos a determinadas rutas de degradación, por otra parte, la aplicación de la química analítica para la determinación de fármaco inalterado y productos de degradación y la aplicación de la estadística a los resultados como herramienta para estimar la fecha de caducidad.

Todo esto dentro de un marco legal de normas y lineamientos nacionales e internacionales de tal forma que esta tercera unidad del módulo es un elemento sumamente formativo en el área de la evaluación de la calidad de los medicamentos.

#### **IV. Evaluación Biofarmacéutica.**

Aspecto de especial importancia, es la evaluación de las características de liberación del fármaco desde la forma farmacéutica. Su evaluación re-

quiere especial capacitación teórica y práctica. En esta unidad se abordan los aspectos fundamentales y se desarrollan habilidades experimentales básicas para la realización de pruebas *in vitro*.

#### **Ubicación del módulo en el plan de estudios:**

El módulo que precede a la “Evaluación de la Calidad de los Medicamentos” es “Diseño y Obtención de Medicamentos de Calidad”. Estos módulos están estrechamente relacionados al tener como meta final la calidad de los medicamentos la cual, resulta de un diseño adecuado y una cuidadosa evaluación de sus atributos. Una vez que el alumno ha adquirido las habilidades deseables en el diseño de los medicamentos se orientará a prepararse en los aspectos teóricos y experimentales de la evaluación de los mismos, a fin de tener la formación pertinente para insertarse en áreas de aseguramiento de la calidad o desarrollo farmacéutico. Posteriormente el alumno puede tomar diferentes rutas para continuar con su formación: Trayectoria A, Diseño y Obtención de Medicamentos de Calidad; Trayectoria B y C, Aseguramiento de la Calidad en la Industria Químico Farmacéutica, o Tecnologías Moleculares para el Diagnóstico y la Terapéutica, o Evaluación Biofarmacéutica, o Análisis Instrumental Aplicado, o Diseño de Formas Farmacéuticas Innovadoras.



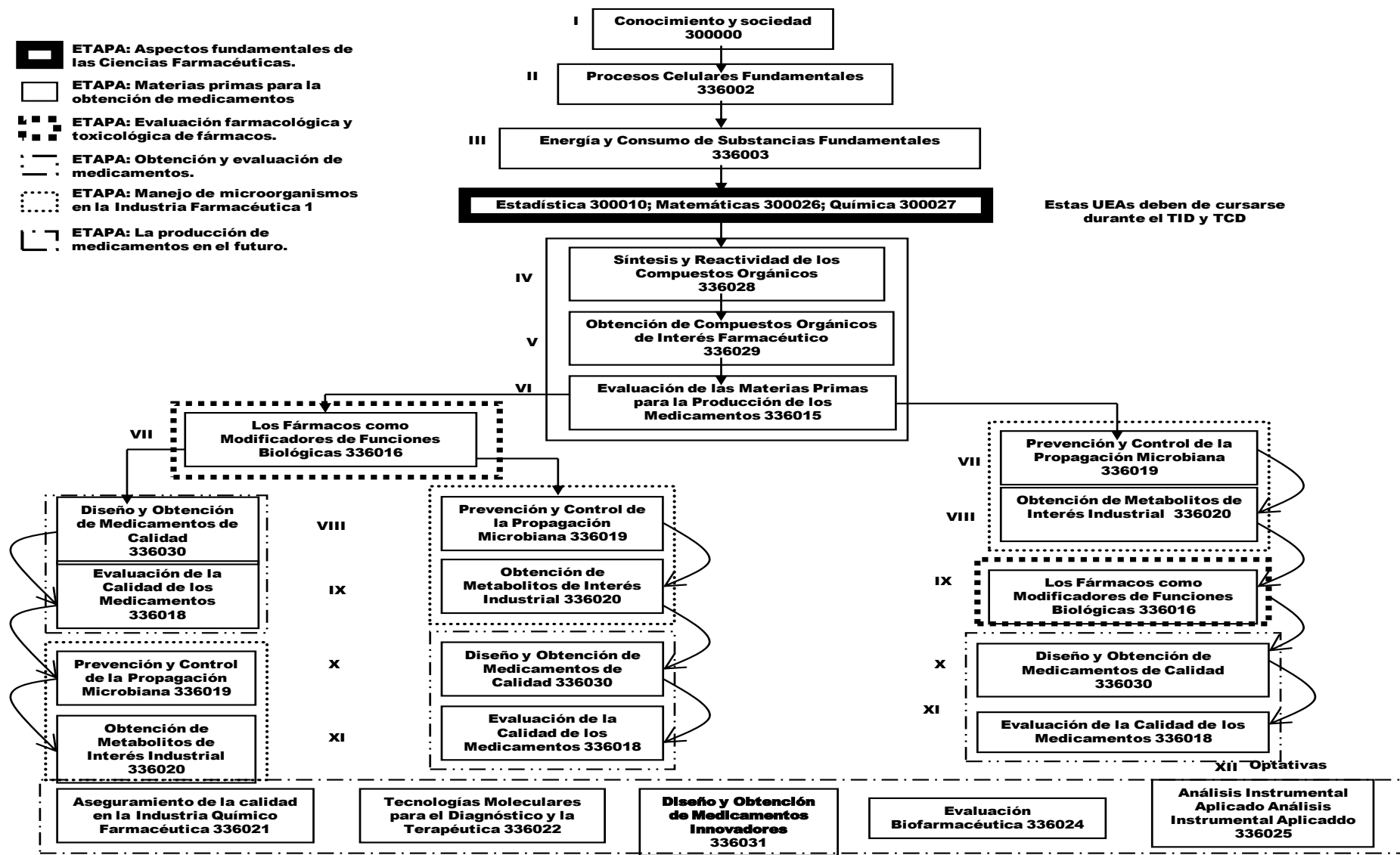
### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL MÓDULO.

A continuación se presenta una propuesta de programación de las actividades del módulo que incluye la distribución de las Unidades (Sesiones teóricas) del módulo, el desarrollo de los modelos experimentales y de las actividades de investigación así como una propuesta de un posible calendario de evaluación.

Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Teoría	Unidad I	Unidad II			Unidad III			Unidad IV				
Investigación	Revisión Bibliográfica	Método Analítico	Precisión Método analítico para el estudio de estabilidad	Exactitud del Método analítico Análisis de resultados	Revisión Bibliográfica Protocolo de Estudio de estabilidad	Estudio de estabilidad	Análisis De Resultados	Revisión Bibliográfica	Conceptos fundamentales de Biofarmacia.	Protocolo de estudio de Disolución	Comparación de perfiles de disolución Análisis de Resultados	
Sesiones experimentales			1-2	3-4		5-8					9-13	
Evaluación		Primera Evaluación		Segunda Evaluación			Tercera Evaluación				Cuarta evaluación	EG
Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

# Mapa Curricular

- ETAPA: Aspectos fundamentales de las Ciencias Farmacéuticas.
- ETAPA: Materias primas para la obtención de medicamentos
- ETAPA: Evaluación farmacológica y toxicológica de fármacos.
- ETAPA: Obtención y evaluación de medicamentos.
- ETAPA: Manejo de microorganismos en la Industria Farmacéutica 1
- ETAPA: La producción de medicamentos en el futuro.



Estas UEAs deben de cursarse durante el TID y TCD

**Unidad I. Aspectos generales de la evaluación de la calidad de los medicamentos.**

Objetivo general de la Unidad: Analizar los aspectos fundamentales de la evaluación de los medicamentos, necesarios para asegurar la calidad de los mismos.

<b>Contenido</b>	<b>Objetivo del proceso</b>	<b>Actividades</b>	<b>Sesiones</b>	<b>Bibliografía</b>
1.1. Importancia de la calidad de un medicamento. Análisis de los aspectos éticos, sociales y legales de la calidad de un medicamento.	Reconocer la responsabilidad social del farmacéutico en la salud de la población.	Discusión y análisis de algunas lecturas, relacionadas con los temas de interés.	1	1, 6
1.2. Importancia de las reacciones adversas, toxicidad, idiosincrasia e ineficacia terapéutica de los medicamentos	Identificar los efectos no deseados de los medicamentos y sus consecuencias	Revisión del sistema de clasificación de reacciones adversas, y sus características.		
1.3. Requerimientos y especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) para evaluar la calidad de las diferentes formas farmacéuticas.	Comprender los requerimientos oficiales para evaluar la calidad de un medicamento.	Revisión de diferentes farmacopeas, discusión de su función y análisis de las especificaciones de diferentes formas farmacéuticas.	1	2, 3, 16
1.4. Especificación farmacopeica, estabilidad y calidad biofarmacéutica.	Contrastar los niveles de los atributos de calidad de los medicamentos.	Discusión de lecturas acerca de los aspectos en el diseño de los medicamentos que afectan de manera significativa su desempeño. Análisis del significado de estabilidad y liberación de los medicamentos.		1, 7
1.5. Factores que afectan la liberación y absorción de principios activos a partir de la forma farmacéutica.	Explicar las etapas farmacéuticas en la actividad de los principios activos y su repercusión en sus acciones terapéuticas.	Revisión del complejo proceso de una acción farmacológica, con énfasis en aquéllos aspectos que dependen del diseño y evaluación de la forma farmacéutica.	1	1, 31
1.6. Calidad e intercambiabilidad de los medicamentos. Medicamentos genéricos y genéricos intercambiables. Medicamentos con denominación distintiva (marca).	Conocer la normatividad respecto a la calidad biofarmacéutica de un medicamento y los criterios de intercambiabilidad.	Revisión de la normatividad oficial nacional e internacional respecto a los criterios de intercambiabilidad.	1	4, 8, 9

## Unidad II. Métodos de cromatografía instrumental para el análisis de medicamentos

Objetivo general de la Unidad: Aplicar los métodos de cromatografía de gases y cromatografía de líquidos de alta resolución en el análisis de medicamentos.

Contenidos	Objetivos del proceso	Actividades	Sesiones	Bibliografía
2.1. Metodología analítica utilizada en la evaluación de los medicamentos.	Comprender el problema analítico en la determinación de principios activos en mezclas heterogéneas como los medicamentos.	Análisis del problema. Discusión grupal de alternativas, revisión de casos.	1	10-18
2.1.1. La cromatografía como método para la separación de mezclas heterogéneas.	Entender la evolución de los métodos de separación de mezclas complejas.	Revisión y discusión grupal de los conceptos teóricos de la cromatografía general.		
2.1.2. Procesos de separación por extracción. -Extracción líquido-líquido -Extracción múltiple -Extracción en contracorriente	Comprender las bases de la teoría de extracción líquido-líquido.	Revisión y análisis de la teoría de extracción Líquido-líquido. Resolución de problemas teóricos.  Aplicación práctica de un método de extracción en el análisis de una forma farmacéutica.	2	
2.1.3 Teoría del proceso cromatográfico. - Coeficiente de reparto - Plato teórico - Eficiencia - Resolución - Selectividad - Factor de separación - Ecuación de Van Deemter	Comprender los factores que determinan la eficiencia, la resolución y la selectividad de un sistema cromatográfico.	Análisis de las variables del sistema cromatográfico. Análisis de situaciones hipotéticas, en cuanto a la modificación de las variables y sus efectos.  Resolución de problemas teóricos de la separación cromatográfica.	2	
2.1.4. Fundamentos de la separación por cromatografía instrumental.	Comprender los elementos fundamentales de la cromatografía instrumental.	Revisión de los conceptos teóricos de la cromatografía instrumental.	3	
2.1.4.1. Cromatografía de gases - Inyectores - Gas acarreador - Columnas y fases estacionarias - Detectores	Distinguir los aspectos básicos de la cromatografía de gases y conocer las variables críticas que determinan la separación, así como los aspectos técnicos.	Análisis y discusión grupal de los elementos que conforman un sistema cromatográfico de gases. Modificación de variables para optimizar los sistemas cromatográficos.		

		Resolución ejercicios aplicados al análisis de medicamentos.		
2.1.4.2. Cromatografía de Líquidos de alta Resolución - Adsorción - Partición - Intercambio iónico - Exclusión  - Inyectores - Fase móvil - Sistema de bombeo - Columnas y fases estacionarias - Detectores	Distinguir los conceptos básicos de la cromatografía de líquidos y conocer las variables críticas que determinan la separación, así como los aspectos técnicos.  Analizar las similitudes y diferencias entre la cromatografía de líquidos y la cromatografía de gases	Análisis y discusión grupal de los elementos que conforman un sistema cromatográfico de líquidos. Modificación de variables para optimizar el sistema cromatográfico.  Resolución ejercicios aplicados al análisis de medicamentos.  Aplicación de un método por cromatografía de líquidos en la valoración del principio activo en un medicamento.	3	10-18
2.2. Desarrollo y validación de métodos analíticos para: 2.2.1. El control de la calidad 2.2.2. Los estudios de estabilidad 2.2.3. El análisis de muestras biológicas	Destacar el concepto y la importancia de la validación de métodos analíticos para sustentar los estudios de evaluación de la calidad de productos farmacéuticos.	Revisión exhaustiva de los parámetros de validación.  Aplicación de los elementos estadísticos adecuados para establecer la confiabilidad de un método analítico.	3	5, 19, 20, 67,68
2.3. Informe del desarrollo y validación de métodos analíticos	Analizar el protocolo de validación para comprender cada parámetro en concepto, determinación y especificación.	Elaboración de un protocolo de validación.  Aplicación experimental de la teoría mediante la determinación de algunos parámetros de validación para un método cromatográfico integrando los temas revisados.  Elaboración del Informe.		

### Unidad III. Estabilidad de los medicamentos.

Objetivo general de la unidad: Comprender los elementos teóricos y experimentales necesarios para establecer la fecha de caducidad de un medicamento.

Contenidos	Objetivos de proceso	Actividades	Sesiones	Bibliografía
3.1 Estabilidad de los medicamentos.	Identificar a la estabilidad de los medicamentos como elemento fundamental de la calidad de diseño. Identificar las características que debe conservar un medicamento para considerarlo estable.	Análisis y Discusión grupal de la importancia de la estabilidad en la calidad de un medicamento.	1	21-24
3.1.1. Importancia de la estabilidad de los medicamentos. Norma oficial Mexicana -Estabilidad Química -Estabilidad Física -Estabilidad microbiológica	Conocer los lineamientos oficiales establecidos en la Norma Oficial Mexicana para evaluar la estabilidad de medicamentos	Análisis y discusión de los lineamientos oficiales y criterios establecidos para evaluar la calidad de los medicamentos		
3.1.2. Bases fisicoquímicas de la degradación de principios activos de los medicamentos.	Comprender los elementos fisicoquímicos que nos permiten predecir la degradación química de un compuesto y que constituyen la base de los métodos modernos para establecer la caducidad de los medicamentos.	Revisión y discusión grupal.  Resolución de problemas.	7	21-28
3.1.3. Cinética y orden de las reacciones de degradación. -orden cero -primer orden -pseudo primer orden -segundo orden	Aprender a determinar el orden de reacción de un proceso de degradación y a estimar la fecha de caducidad de un medicamento utilizando la ecuación de Arrhenius.	Discusión y análisis de los estudios de degradación acelerada y la información que se obtiene de éstos. Resolución de ejercicios.  Determinación del orden de reacción de un medicamento, y la fecha de caducidad. Resolución de ejercicios.		
3.1.4. Factores que afectan la estabilidad química de los fármacos. Efecto de la temperatura. Efecto del pH y efecto del solvente. Reacciones de Degradación. - Oxidación - Hidrólisis - Catálisis - Complejación - Fotólisis	Analizar los factores intrínsecos y extrínsecos que afectan la estabilidad de los principios activos y los estudios de degradación acelerada recomendados para determinar mecanismos de degradación y posibles incompatibilidades de los fármacos.  Identificar las reacciones de degradación más frecuentes y relacionar con grupos funcionales susceptibles a degradarse.	Discusión grupal. Revisión de ejemplos. Resolución de ejercicios  Determinación experimental de la constante de velocidad de degradación de un fármaco.		

<p>3.1.5. Factores que afectan la estabilidad física de las diferentes formas farmacéuticas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- soluciones</li> <li>- sistemas dispersos</li> <li>- formulaciones sólidas</li> </ul>	<p>Comprender los factores de degradación a considerar en el diseño de los estudios de estabilidad de las distintas formas farmacéuticas y las estrategias para evitar la degradación de los fármacos en las mismas.</p> <p>Conocer las pruebas físicas utilizadas para evaluar la estabilidad física de las distintas formas farmacéuticas</p>	<p>Discusión y análisis de las características de estabilidad de distintas formas farmacéuticas y la evaluación de su estabilidad</p>	<p>1</p>	<p>5, 21, 24, 27, 33, 34</p>
<p>3.1.6. Protocolo de un estudio de estabilidad.</p>	<p>Aprender a integrar adecuadamente un protocolo de estudio de estabilidad, objetivos, alcances y estabilidad a largo plazo. Analizar la metodología analítica requerida para un estudio de estabilidad.</p>	<p>Discusión grupal de los criterios para diseñar un estudio de estabilidad. En sesión experimental evaluar la degradación en un fármaco modelo.</p>	<p>3</p>	<p>5, 21, 26, 32, 33, 34</p>
<p>3.2. Análisis estadístico de los estudios de estabilidad.</p>	<p>Aplicar la estadística, como herramienta para los estudios de estabilidad. Aplicar el análisis de regresión lineal simple, múltiple y análisis de varianza.</p>	<p>Discusión y análisis de datos. Elaboración de modelos de predicción. Resolución de ejercicios</p>	<p>2</p>	<p>5, 21, 26, 33, 34, 67,68</p>
<p>3.3. Documentación del estudio de estabilidad de acuerdo a las normas oficiales</p>	<p>Conocer la normatividad y los requisitos de documentación de los estudios de estabilidad.</p>	<p>Discusión grupal de la norma oficial vigente y la integración de la documentación de estabilidad.</p>	<p>1</p>	<p>5</p>

**Unidad IV. Evaluación biofarmacéutica.**

Objetivo general de la unidad: Comprender los elementos teóricos y aplicar los procedimientos experimentales, que permiten evaluar la calidad biofarmacéutica de los medicamentos.

Contenido	Objetivos de proceso	Actividades	Duración en sesiones	Bibliografía
4.1. Conceptos fundamentales de Biofarmacia. El campo de la Biofarmacia.	Analizar el campo de estudio de la Biofarmacia y comprender la importancia de los estudios biofarmacéuticos en la evaluación de la calidad de los medicamentos.	Discusión grupal de la bibliografía seleccionada presentación de seminarios y análisis de artículos.	1	29, 30, 31, 37, 39, 42
Importancia de los estudios biofarmacéuticos en la evaluación de la calidad de los medicamentos.	Establecer la importancia de la calidad biofarmacéutica de un medicamento y su repercusión en la utilidad clínica del mismo.			35, 42, 58
Consideraciones éticas.	Analizar los aspectos éticos contemplados en los estudios biofarmacéuticos <i>in vivo</i> realizados durante el diseño, registro y venta de un medicamento nuevo y un medicamento genérico.			54, 55, 57
Definiciones y conceptos.	Definir los conceptos de disolución, permeabilidad, farmacocinética, biodisponibilidad, bioequivalencia y medicamentos genéricos.			29, 30, 31, 40, 41, 42
Sistema LADME.	Analizar los procesos biológicos que inciden en un fármaco en su curso a través del organismo.		1	30, 31, 41, 42
Liberación y Absorción.	Analizar los procesos que pueden limitar la absorción del fármaco a partir de un medicamento y la relación que guarda la biodisponibilidad con el efecto terapéutico.			31, 41, 42



Sistema de Clasificación Biofarmacéutico.	Conocer las bases del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico y su significado y utilidad en la evaluación de la calidad de los medicamentos.			42, 59, 60, 61
4.2. Estudios de disolución. Teoría de la disolución Ecuación de Noyes-Whitney.	Analizar la ecuación de Noyes-Whitney y comprender los elementos fisicoquímicos que permiten explicar el proceso de disolución y su importancia en la liberación del principio activo desde una forma farmacéutica.	Discusión grupal sobre la bibliografía seleccionada, presentación de seminarios y resolución de problemas.	1	23, 30, 31, 42
Solubilidad y disolución.	Establecer la relación que existe entre la solubilidad y la disolución de un fármaco con su biodisponibilidad.			30, 40, 42
Factores que afectan la disolución.	Analizar los factores que modifican la disolución del fármaco a partir de una forma farmacéutica. Factores relacionados al fármaco, forma farmacéutica, equipo y las condiciones hidrodinámicas del método.		1	30, 31, 37, 39, 40, 42
4.2.1. Disolución intrínseca.	Distinguir los conceptos de disolución intrínseca y disolución aparente.	Discusión y análisis de conceptos y métodos empleados para evaluar la disolución.  Revisión de ejemplos.		2, 30, 37
4.2.2. Disolución aparente.	Conocer los aparatos oficiales y la metodología propuesta para llevar a cabo la prueba de disolución aparente de medicamentos.			2, 30, 42
4.2.3. Metodología analítica de los estudios de disolución.	Comprender la utilidad de la prueba de disolución como una herramienta de control de calidad durante el proceso de fabricación de un medicamento.	Discusión y análisis de metodología propuesta en compendios oficiales (farmacopeas).	1	4, 54, 55
Prueba farmacopeica de disolución.	Aplicar la prueba de disolución en el control de calidad de un	Discusión grupal de la bibliografía propuesta.	2	4, 30, 38, 54, 62, 68

	fármaco modelo, de acuerdo a las condiciones que indica la monografía individual en la Farmacopea.			
4.2.4. Normatividad en los estudios de disolución. Comparación de perfiles de disolución. Análisis e interpretación de los datos experimentales (factores $f_1$ y $f_2$ ).	Establecer la utilidad de la comparación de perfiles de disolución y la importancia de la equivalencia entre los perfiles de medicamentos genéricos. Conocer la normatividad existente y los requisitos de documentación de los estudios de disolución necesarios para el registro de las formas farmacéuticas sólidas en México y en otros países. Aplicar el método de comparación de perfiles (factores $f_1$ y $f_2$ ) en la resolución de problemas teóricos y experimentales.	Análisis y discusión de la normatividad existente en México para los estudios de disolución.  Desarrollo experimental de un estudio de comparación de perfiles de dos medicamentos (referencia y genérico).  Resolución de problemas.  Análisis de resultados de comparación de perfiles de disolución.	3	4, 38, 54, 55,62
4.3. Estudios de biodisponibilidad. 4.3.1. Parámetros farmacocinéticos.	Conocer los modelos farmacocinéticos utilizados para describir el curso temporal del fármaco en el organismo.	Análisis y discusión grupal de la bibliografía seleccionada y resolución de problemas.	2	31, 39, 37, 42
4.3.2. Modelos compartimentales.	Analizar los modelos compartimentales existentes y su aplicación en el cálculo de parámetros característicos de la biodisponibilidad.			36, 39, 41, 42

<p>4.3.2.1. Modelo Abierto de un compartimiento. Administración intravenosa y extravascular de primer orden.</p>	<p>Analizar el modelo abierto de un compartimiento.</p> <p>Identificar los principales parámetros farmacocinéticos del modelo abierto de un compartimiento con administración intravenosa y extravascular (proceso de absorción de primer orden).</p> <p>Identificar y determinar los parámetros farmacocinéticos representativos de biodisponibilidad, a partir de datos plasmáticos y urinarios.</p>	<p>Resolución de problemas para el cálculo de parámetros farmacocinéticos a partir de datos reportados en la literatura.</p>	<p>4</p>	<p>29, 31, 36, 37, 39, 41, 42</p>
<p>4.4. Aplicación de los parámetros farmacocinéticos en el diseño de un régimen de dosificación.</p>	<p>Analizar los conceptos teóricos necesarios para el establecimiento de un régimen de dosificación múltiple para su aplicación en la práctica clínica.</p>	<p>Resolución de problemas relacionados a un régimen de dosificación.</p>	<p>1</p>	<p>41</p>
<p>4.5. Métodos bioanalíticos. 4.5.1. Tratamiento de muestras biológicas.</p>	<p>Conocer los lineamientos oficiales existentes para la validación de los métodos analíticos utilizados en el análisis de muestras biológicas.</p>	<p>Análisis y discusión de los lineamientos nacionales e internacionales para la validación de métodos analíticos en fluidos biológicos.</p>	<p>1</p>	<p>2, 4, 5, 31, 37,55, 56, 57</p>
<p>4.6. Normas oficiales para los estudios de bioequivalencia. Documentación.</p>	<p>Conocer la normatividad existente en México para la realización de los estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia, así como la documentación necesaria para el registro de un medicamento genérico.</p>	<p>Discusión grupal de la NOM-177 y lineamientos de la FDA para realizar los estudios de biodisponibilidad y/o equivalencia.</p>	<p>1</p>	

<p>4.7. Protocolo de estudio de bioequivalencia.</p>	<p>Analizar los requerimientos con que debe cumplir un protocolo para un estudio de bioequivalencia. Revisar los criterios y los métodos estadísticos empleados en la decisión de bioequivalencia.</p> <p>Analizar los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia y su pertinencia con los lineamientos oficiales establecidos.</p> <p>Proponer un protocolo para llevar a cabo el estudio de bioequivalencia de un fármaco modelo.</p>	<p>Discusión grupal de los lineamientos establecidos en la regulación oficial para la elaboración del protocolo de un estudio de bioequivalencia.</p> <p>· Diseño de protocolo para un estudio de bioequivalencia de un fármaco modelo.</p> <p>Análisis de artículos sobre estudios de bioequivalencia reportados en la literatura científica.</p>		
--	--	--	--	--

## Bibliografía

### Básica:

1. Remington Farmacia 20ª edición (tomo 1 y tomo 2).Ed. Panamericana Buenos Aires Argentina, 2000.
2. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 11a. Edición, Secretaría de Salud. México. 2015.
- 3- U.S. Pharmacopeia 28. The United States Pharmacopeial Convention. Inc., 2004.
4. Norma Oficial Mexicana NOM –177-SSA- 2013. Secretaría de Salud. Publicada en el Diario Oficial de la Federación. Septiembre de 2013.
5. Norma Oficial mexicana NOM- 073-SSA- 2005 Secretaría de Salud.
6. Görög S. (2008). Drug safety, drug quality, drug analysis. J. Pharm. Biomed. Anal. 48 (2): 247-253.
7. Basak A.K., Raw A.S., Al Hakim A.H., Furness S., Samaan N.I., Gill S.D, Patel H.B. Powers R.F. ; Yu L. (2007) Pharmaceutical Impurities: Regulatory perspective for Abbreviated New Drug Applications. Adv. Drug Deliv. Rev. 59:64-72.
8. Genazzani A.A. and Pattarino F. (2008) Difficulties in the Production of Identical Drug Products from a Pharmaceutical Technology Viewpoint. *Drug R. D.* (2):65-72.
9. Holovac M.A. (2004). A balancing act in the United States Drug Industry: Pioneer and generic drugs, the orange Book, marketing protection and the U.S. consumer. *World Patent Information* 26:123-129.
10. Skoog D. A., Leary J.J. Análisis Instrumental. Cuarta edición. Ed. McGraw-Hill, España, 1994.
11. Connors K.A. (1982). A Textbook of Pharmaceutical Analysis, 2<sup>nd</sup> edition. Ed. John Wiley & Sons. New York.
12. Day R. A. Jr., Underwood A.L Química Analítica Cuantitativa. Ed. Prentice Hall, México, 1989.
13. Harris D. Análisis Químico Cuantitativo.Ed. Reverté. España, 2001.
14. Gary D. Christian. Química Analítica, 6ª edición. Ed. Mc Graw Hill. México D.F., 2009.
15. Mantu K. Ghosh. HPLC Methods on drug analysis. Ed. Springer-Verlag, 1992.
16. Pradeau. D. Análisis químicos farmacéuticos de medicamentos. Uthea Noriega Editores. México D.F., 2001.
17. Cárdenas R. H- Las Ciencias Farmacéuticas algunos aspectos de actualidad. Serie Académicos CBS. Universidad Autónoma Metropolitana, México, D.F., 2003.
18. Watson D.G. Pharmaceutical Analysis a Textbook for pharmacy students and pharmaceutical chemists. Ed. Harcourt Publishers Limited London, 1999.
19. Guía de validación de métodos analíticos. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, A.C., México, D.F. 2002
20. Bakshi M., Singh S. Development of validated stability-indicating assay methods- critical review. (2002). J. Pharm. Biomed. Anal. 28:1011-1040.
21. Carstensen J.T., Rodes C.T. (2000) Drug Stability Principles and Practices 3<sup>rd</sup> Edition. Ed. Marcel Dekker, Inc. New York.
22. Connors K.A. Chemical stability of Pharmaceuticals. Ed. John Wiley & Sons. New York, 1986.
23. Martin A. Physical Pharmacy, 4<sup>th</sup> edition. Ed. Lea Febiger. Philadelphia, 1993.
24. Vila Jato J. Tecnología Farmacéutica. Ed. Síntesis. Madrid, 2001.
25. Baertschi S.W. Stress Testing Pharmaceutical. Ed. Taylor & Francis Indianapolis Indiana, 2005.

26. ICH Harmonized Tripartite Guideline (2003) Stability Testing of New Drug Substances and Products.
27. Sinko P. J. Martin's Physical pharmacy & Pharmaceutical Sciences. 5<sup>th</sup>. Edition by Patrick J. Sinko., 2005.
28. Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development. Regulations, Methodologies and Best Practices. Kim Huynh-BA Editor. Springer. NY, USA., 2009.
29. Welling, J. G., Tse, F. L., Dighe, S. V. Pharmaceutical bioequivalence, Marcel Dekker Inc, N. Y., 1991
30. Banakar U.V. Pharmaceutical Dissolution Testing. Ed. Marcel Dekker, Inc. New York, 1992.
31. Abdou H.M. Dissolution Bioavailability & Bioequivalence. Ed. Mack Publishing Company. Easton Pennsylvania, 1989.
32. Shao J., Chow S.C., Drug shelf life estimation. Stat Sin, 2001, 11, 737-745.
33. FDA (1987) Guideline for submitting documentation for stability of human drugs and biologics.
34. FDA (1998) Draft guide for industry- stability testing of drug substances and drug products.
35. Abbelli, C., Andriollo O., Machron L., Videau, J.Y., Vennat B., Pouget M.P. (2001). Pharmaceutical Equivalence of generic essential Drugs. STP Pharma Pratiques 11 (2) 102-115.
36. Aguilar, A., 2008, Biofarmacia y farmacocinética. Ejercicios y problemas resueltos. Elsevier.
37. Cárdenas, H. L., Cortés, A. R., 1996 Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos, UAM-X, 1a. Edición, México.
38. Domenech, J., Lanao, J. M. 2000 Biofarmacia y farmacocinética, volumen I y II: Farmacocinética Síntesis S.A Madrid.
39. Gibaldi, M., 1991 Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics, Lea & Febiger, Philadelphia.
40. Generic Drug Product Development. Bioequivalence Issues. Shargel L. y Kanfer I. Editors. Marcel Dekker. 2007.
41. Ritschel, W. A., Kearns, G. L., Handbook of basic pharmacokinetics including clinical applications, American Pharmaceutical Association, 7th. Edition, Washington, D. C. 2009.
42. Shargel Leon, Wu-Pong Susanna, Yu Andrew B.C. Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. 5<sup>th</sup> Ed. McGraw-Hill Medical. N.Y. 2004.

### **Complementaria:**

44. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Third Edition. By James Swarbrick. Informa Healthcare Inc. USA, 2006.
45. Chromatography and separation, volume 4 (Separation Science and Technology). By Satinder Ahuja. Ed. Academic Press. USA, 2003.
46. Handbook of Modern Pharmaceutical Analysis, Volume 3. (Separation Science and Technology). By Satinder Ahuja and Stephen Scypinski. Ed. Academic Press. USA, 2001.
47. HPLC Method Development for Pharmaceuticals, volume 8 (Separation Science and Technology). By Satinder Ahuja and Henrik Rasmussen. Ed. Academic Press. USA, 2007.
- 48- Handbook of Pharmaceutical analysis by HPLC, volume 6. (Separation Science and Technology). By Satinder Ahuja and Michael Dong. Ed. Academic Press. USA, 2005.
49. Valls O., Del Castillo B. Técnicas Instrumentales en Farmacia y Ciencias de la salud. Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco México D.F., 2002.

50. Banker G.S. and Rhodes C. *Modern Pharmaceutics (Drug and Pharmaceutical Sciences)*. Ed. Marcel Dekker Inc New York., 2002.
51. Chow S-C. *Statistical Design and Analysis of Stability* . Ed. Taylor & Francis Group LLC., 2007.
52. Bioequivalencia: Sistema de Clasificación biofarmacéutica. Boletín Informativo- DIGEMIND. Año 1 Edición 2, Abril 2006.
53. Acuerdo por el que se adiciona y modifica la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables. Consejo de Salubridad General. Viernes 19 de Agosto, Diario Oficial. Estados Unidos Mexicanos, 2011.
54. FDA, 1997, Center of Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. U. S. Department of Human Services, U. S. A.
55. FDA, 2000, Center of Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. U. S. Department of Human Services, U. S. A.
56. FDA, 2001, Center of Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. U. S. Department of Human Services, U. S. A.
57. FDA.2003. *Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence studies for orally administered drug product- general considerations*. Center for Drug Evaluation and Research, Rockville MD.
58. Homedes, N., Ugalde, A., 2005, Multisource drug policies in Latin America: Survey of 10 countries. *Bulletin of the WHO*, January, 83 (1) 64-70.
59. Kasim, N. A., Whitehouse, M., Ramachandran, C., Bermejo, M., Lennernäs, H., Hussain, A. S., Junginger, H. E., Stavchansky, S. A., Midha, K. K., Shah, V. P., Amidon, G. L., 2004, Molecular properties of WHO essentials drugs and provisional biopharmaceutical classification, *Mol. Pharm.*, 1 (1): 85-96.
60. Lindberg, M., Kopp, S., Dressman, B., 2004, Classification of orally administered drugs on the WHO Model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 58: 265-278.
61. Montañez B. A, Barrera, P., 1996, Sustitución y selección de equivalentes terapéuticos, *Farm. Hosp.*, 20 (6): 351-358.
62. Moore, J. W., Flanner, H. H., 1996, Mathematical comparison of dissolution profiles, *Pharm. Tech.*, 20 (6): 64-74.
63. OPS. Organización Panamericana de la Salud, Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (2005). Criterios científicos para los ensayos de bioequivalencia (in vivo e in vitro), las bioexenciones y las estrategias para su implementación. Documento República Dominicana. <http://www.paho.org/spanish/ad/thse/ev/bedocumentocientificoborradoresespanol.pdf>
64. Riviere, J. E. *Comparative pharmacokinetics: principles, techniques and applications*. Library of Congress Cataloging-in-Publication data. Iowa, USA, 2003.
65. Siewert, M., 1995, FIP Guidelines of dissolution testing of solid oral products. *Pharm. Tech.*, 16 (5): 35-40.
66. Min Li. *Organic chemistry of drug degradation*. Drug Discovery Series. No. 29. RSC Publishing. UK, 2012.
67. Dallas E. Johnson. 2001. *Estadística multivariada. Métodos multivariados aplicados al análisis de datos*. ITP Latin America.
68. Ralph Buncher. 2005. *Statistics in the Pharmaceutical Industry 3er. Edition*. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series.

## SESIONES EXPERIMENTALES



## Sesión experimental No.1

### Cromatografía de gases.

#### Introducción

La cromatografía de gases es una técnica donde la muestra se volatiliza antes de entrar a la columna cromatográfica y la elución se produce por el flujo de un gas inerte (fase móvil), cuya única función es transportar al analito a través de la columna. La cromatografía de gases comprende la cromatografía de adsorción (gas/sólido) y la cromatografía de partición (gas/líquido), siendo esta última la de mayor aplicación. La base de la separación en este caso es la distribución del analito entre una fase móvil gaseosa y una fase líquida inmovilizada sobre la superficie de un sólido inerte.

Las columnas capilares para cromatografía gas/líquido presentan la fase estacionaria como una película líquida uniforme en el interior de un tubo capilar de unas cuantas décimas de micrómetros de grosor; normalmente son de sílice fundida de tal manera que son muy flexibles y pueden doblarse en forma helicoidal, teniendo así columnas de hasta 50 m de longitud con diámetros internos de 320 a 250  $\mu\text{m}$ , con un gran número de platos teóricos (300000). Dadas las características de estas columnas, requieren tamaños de muestra muy pequeños, por lo que utilizan un divisor de muestra inyectada y sólo una fracción de la inyección alcanza la columna cromatográfica.

El detector de ionización a la flama es el detector de uso más generalizado. El efluente de la columna se mezcla con hidrógeno y aire y se enciende eléctricamente, al pirrolizarse el compuesto a la temperatura de la llama se producen iones y electrones que conducen la electricidad a través de la llama, esta corriente generada es colectada, amplificada y medida como la respuesta que es registrada en la computadora.

La limitante más importante de la técnica de cromatografía de gases es el requisito de estabilidad térmica del compuesto a analizar.

Los medicamentos son mezclas heterogéneas donde una serie de excipientes se han utilizado para dar lugar a la forma farmacéutica. El análisis de los principios activos requiere la separación de éstos de los excipientes y de otros principios activos. Las separaciones van desde una filtración, una extracción líquido/líquido o una técnica cromatográfica.

El paracetamol es un analgésico de uso frecuente y eficaz sustituto de la aspirina. El análisis de tabletas de paracetamol, utilizando como estándar interno cafeína, podría realizarse mediante cromatografía de gases.

#### Objetivo:

Analizar el contenido de paracetamol en una muestra de tabletas comerciales mediante cromatografía de gases.

#### Materiales, Equipo y Reactivos

Equipo:

Balanza analítica

Cromatógrafo de gases Varian modelo 3800.

Reactivos:

Estándar secundario de paracetamol

Estándar secundario de cafeína

Muestra de tabletas comerciales de paracetamol

Acetona R.A.

Material de vidrio.

## Procedimiento Experimental

- 1.-Estándar interno; Pesar 100 mg de estándar secundario de cafeína, pasar a un matraz aforado de 10 mL disolver en acetona y llevar a volumen (10 mg/mL).
- 2.-Estándar de paracetamol: Pesar 100 mg de paracetamol, pasar a un matraz aforado de 10 mL disolver en acetona y aforar (10 mg/mL).
- 3.-Solución de estándar interno para inyección: Diluir 2 mL de solución de estándar interno (1) a 10 mL con acetona (2 mg/mL).
- 4.-Solución de paracetamol para inyección: Diluir 1 mL de solución de estándar de paracetamol a 10 mL con acetona (1 mg/mL).
- 5.-Preparación estándar para inyección: Tomar una alícuota de 1 mL de solución estándar de paracetamol (2) y colocarla en un matraz aforado de 10 mL agregar 2 mL de solución de estándar interno (1) y aforar con acetona a 10 mL.

### Preparación muestra:

Determinar el peso promedio de las tabletas de paracetamol con un mínimo de 10 tabletas, pulverizar y homogenizar la muestra para pesar el equivalente a 500 mg de paracetamol. Disolver en acetona aforando a 100 mL y filtrar, tomar una alícuota de 2 mL del filtrado pasar a un matraz aforado de 10 mL y agregar una alícuota de 2 mL de la solución de estándar interno (1) y aforar con acetona. 6.- Encender y acondicionar el cromatógrafo de gases de acuerdo al manual de procedimiento y a las condiciones cromatográficas que se describen en la Tabla I.

7. Inyectar al cromatógrafo 1  $\mu$ L de cada una de las siguientes soluciones:

Solución 3, solución 4, solución 5 y preparación de la muestra.

8.- Realizar los cálculos pertinentes.

Tabla I. Condiciones cromatográficas.

Columna:

Columna Capilar	VA-1 Varian
Longitud	30 m
Diámetro interno	0.320mm

Horno:

Etapa	Temp. (°C)	Vel. (°C/min)	Duración (min)	Total (min)
Inicial	210		3	3
1	270	30	5	10

Tabla de válvulas:

Tiempo	1	2	3	4	5	6	7
Inicial	+	-	-	-	-	-	-
0.25	-	-	-	-	-	-	-

Tiempos de retención:

Cafeína 3.0 min

Paracetamol 3.7 min

### Mecanismo de eliminación de residuos:

Los deshechos de acetona se reúnen y envían para su disposición adecuada.

### Presentación y discusión de resultados

- 1.- Se analizará la correspondencia de los tiempos de retención esperados con los encontrados en la solución 3 y 4 (Tabla I).
  - 2.- Con los resultados obtenidos de la inyección de la preparación estándar (5) se calcula la relación de área bajo la curva del paracetamol con respecto al área bajo la curva de la cafeína (Tabla II).
  - 3.- Con los resultados de la inyección de la preparación muestra (6) se calcula la relación de área bajo la curva del paracetamol con respecto al área bajo la curva de la cafeína (Tabla II).
  - 4.- Se realizará el cálculo del contenido de paracetamol en función de la comparación de la relación de áreas en la preparación del estándar y en la preparación de la muestra de acuerdo con la ecuación 1.
- 3.- Se presentará el reporte anexando los cromatogramas obtenidos

Tabla I. Comparación de tiempos de retención

Solución	Tiempo de retención esperado	Tiempo de retención obtenido
Estándar de cafeína (3)		
Estándar de paracetamol(4)		

Tabla II Áreas bajo la curva

Inyección	ABC paracetamol (P)	ABC Cafeína (C)	ABCP/ABCC
Preparación estándar (5)			
Preparación muestra (6)			

Ecuación 1

$$\text{mg P} = \frac{[(\text{ABC P muestra}) \times (\text{ABC C st})]}{[(\text{ABC C muestra}) \times (\text{ABCP st})]} \times \text{Conc P st} \times \text{FD.}$$
$$\% \text{ etiqueta} = (\text{mg de P encontrados}/500) \times 100$$

### Bibliografía

- Skoog D.A. and Leary J.J. (2000). Análisis Instrumental Cuarta Ed. Mc Graw Hill. México D.F.
- Audelo C. M. A. (2002) Informe de actividades de Servicio Social. Desarrollo de métodos analíticos por cromatografía de gases para su aplicación en la enseñanza de cromatografía en la licenciatura de Q.F.B. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco.
- Gómez R.A. (2002). Informe de actividades de Servicio Social. Desarrollo de métodos analíticos por cromatografía de gases para su aplicación en la enseñanza de cromatografía en la licenciatura de Q.F.B. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco.

## **Sesión experimental No.2**

### **Análisis de tabletas de Naproxeno por cromatografía de líquidos de alta resolución**

#### **Introducción**

La cromatografía de líquidos de alta resolución es la técnica comúnmente empleada en el análisis de los fármacos en las formulaciones. Los cuatro tipos básicos de cromatografía en los que la fase móvil es un líquido son: 1) Cromatografía de reparto; 2) Cromatografía de adsorción, o líquido-sólido; 3) Cromatografía de intercambio iónico, y 4) Cromatografía de exclusión por tamaños o en geles. De éstas, la cromatografía de reparto ha llegado a ser el tipo de cromatografía de líquidos más ampliamente utilizado. La separación se basa en las diferencias en los coeficientes de partición de los solutos entre una fase estacionaria líquida y una fase móvil líquida. En relación con las polaridades relativas de la fase móvil y estacionaria, se distinguen dos tipos de cromatografía de reparto. Cromatografía en fase normal (fase estacionaria es relativamente polar y la fase móvil relativamente no polar) y Cromatografía en fase inversa (la fase estacionaria es no polar y la fase móvil polar). Tres cuartas partes de toda la cromatografía de líquidos de alta resolución se lleva a cabo con rellenos de fase inversa, y es el sistema predominante en el análisis farmacéutico.

La cromatografía de líquidos de alta resolución requiere un sistema de bombeo que permite un flujo constante y libre de pulsaciones de la fase móvil a través de la columna. Para lo cual utiliza bombas que generan presiones hasta de 6000 psi y flujos entre 0.1 y 10 mL/min. Los solutos dentro de la columna viajan a diferente velocidad y se retienen en la columna a diferente tiempo (tiempo de retención), el cual depende de la longitud de la columna, el tamaño de partícula del relleno, las características de la fase móvil y la afinidad de los solutos por la fase estacionaria. Finalmente, la salida de la columna es monitoreada por un detector que en el análisis farmacéutico frecuentemente es un espectrofotómetro UV, generando una respuesta en forma de pico Gaussiano, cuya área bajo la curva ó altura guarda relación con la concentración del soluto.

#### **Objetivo:**

Analizar una muestra de tabletas de naproxen por cromatografía de líquidos de alta resolución.

#### **Materiales, equipo y reactivos**

Estándar secundario de naproxeno

Estándar secundario de indometacina

Muestra de tabletas comerciales de naproxeno

Cromatógrafo de líquidos de alta resolución marca Varian modelo “Prostar- Polaris”, ó Marca Knauer, modelo CHANCE.

Balanza analítica

Equipo de filtración

Membranas de filtración 0.45 µm.

Desionizador de agua marca Millipore Modelo “Simplicity”

Baño de ultrasonido

Material de vidrio

#### **Procedimiento Experimental**

1. Estándar interno; Pesar 10 mg de indometacina, pasar a un matraz volumétrico de 10 mL, disolver y aforar con acetonitrilo grado HPLC.
2. Estándar de naproxeno: Pesar 10 mg de naproxeno, pasar a un matraz volumétrico de 10 ml, disolver y llevar a volumen con acetonitrilo.
3. Solución de estándar interno para inyección: Diluir 500 µL de solución de estándar interno (1) a 10 mL con acetonitrilo.
4. Solución de naproxeno para inyección: Diluir 500 µL de solución de estándar de naproxeno (2) a 10 mL con acetonitrilo.

- Preparación estándar para inyección: Tomar una alícuota de 500 µL de solución estándar de naproxeno (2) y colocarla en un matraz aforado de 10 ml agregar 500 µL de solución de estándar interno (1) y aforar con acetonitrilo a 10 mL. (Concentración de 50 µg/mL para cada soluto).

**Preparación de la muestra:**

Determinar el peso promedio de las tabletas de naproxeno con un mínimo de 10 tabletas, pulverizar y homogenizar la muestra para pesar el equivalente a 500 mg de naproxeno. Disolver en metanol grado HPLC aforando a 100 mL y filtrar, tomar una alícuota de 1 mL de esta solución y aforar a 10 mL con metanol, pasar una alícuota de 1 mL de esta solución a un matraz aforado de 10 ml agregarle 500 µL de solución de estándar interno y aforar con acetonitrilo.

Inyectar al cromatógrafo 20 µL de cada una de las siguientes soluciones:

Solución 3, solución 4, solución 5 y preparación muestra

Condiciones cromatográficas

Columna: C<sub>18</sub> de 5 µm de tamaño de partícula de 4.6 × 250 mm

Fase móvil: Acetonitrilo: Solución al 1% de ácido acético en agua, 70:30 (v/v), previamente degasificada por 15 min en baño de ultrasonido.

Detector: UV a 254 nm

Flujo: 1 mL/min

Tiempo de Retención: Naproxeno. 3.7 min.

Indometacina 4.9 min.

**Mecanismo de eliminación de residuos.**

Los disolventes utilizados como fase móvil y en la preparación de soluciones, se reúnen y envían para su disposición adecuada.

**Forma de presentación y Discusión de Resultados:**

- Se analizará la correspondencia de los tiempos de retención esperados con los encontrados en la solución 3 y 4 (Tabla I).
- Con los resultados obtenidos de la inyección de la preparación estándar se calcula la relación de área bajo la curva del naproxeno con respecto al área bajo la curva de la indometacina (Tabla II).
- Con los resultados de la inyección de la preparación muestra se calcula la relación de área bajo la curva del naproxeno con respecto al área bajo la curva de la indometacina (Tabla II).
- Se realizará el cálculo del contenido de naproxeno en función de la comparación de la relación de áreas bajo la curva en la preparación estándar y en la preparación muestra de acuerdo con la ecuación 1.
- Se presentará el reporte anexando los cromatogramas obtenidos.

Tabla I. Comparación de tiempos de retención

Solución	Tiempo de retención esperado	Tiempo de retención obtenido
Estándar de indometacina (3)		
Estándar de naproxeno (4)		

Tabla II Áreas bajo la curva

Inyección	ABC Naproxeno(NX)	ABC Indometacina(IN)	ABCNX/ABCIN
Preparación estándar (5)			
Preparación muestra			

Ecuación 1.

$$\text{mg NX} = \frac{[(\text{ABC NX muestra}) \times (\text{ABC E.I.})]}{[(\text{ABC E.I. muestra}) \times (\text{ABCNX st})]} \times \text{Conc NX st} \times \text{FD.}$$
$$\% \text{ etiqueta} = (\text{mg de NX encontrados}/500) \times 100$$

### **Bibliografía**

García C. M de los A (2005). Informe de actividades de Servicio Social. Desarrollo de métodos analíticos por cromatografía de líquidos de alta resolución para la determinación de principios activos en formas farmacéuticas sólidas aplicables a la enseñanza de la cromatografía en la Licenciatura de Q.F.B. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco.

Skoog D.A. and Leary J.J. (2000) Análisis Instrumental. Cuarta Ed. Mc Graw Hill. México D.F.

## **Sesión experimental No.3**

### **Evaluación de la estabilidad de aspirina en solución**

#### **INTRODUCCIÓN**

Los estudios de estabilidad son utilizados para asegurarse que los lotes de producción de los medicamentos se encuentran dentro de los límites especificados durante el periodo de almacenaje, transporte, dispensación y uso. Los medicamentos deben mantener dentro de especificaciones, las propiedades y características que presentaban al momento de ser elaborados.

Los propósitos de los estudios de estabilidad son: definir las condiciones de almacenamiento para un determinado medicamento, conocer las posibles vías de degradación del fármaco, establecer un periodo de uso después de su dispensación y finalmente calcular una fecha de caducidad para el producto.

Así durante el desarrollo y producción de cualquier producto farmacéutico se deben cumplir con una serie de evaluaciones: la estabilidad del principio activo, del producto a escala piloto para estudios clínicos o para licencias de producción y la estabilidad para productos en escala de producción.

#### **OBJETIVOS**

Determinar el orden de reacción de degradación de la aspirina (AAS) en solución.

Establecer la fecha de caducidad de la aspirina en solución.

#### **MATERIALES, REACTIVOS Y EQUIPOS**

Jeringa para HPLC de 25  $\mu$ L

Matraz Erlenmeyer de 250 mL

Equipo de filtración

Membranas de filtración 0.45  $\mu$ m

Matraz aforado de 10 mL

Probetas de 100 mL

Pipetas volumétricas

Ácido acetil salicílico (aspirina), estándar de referencia

Metanol grado HPLC

Acetonitrilo grado HPLC

Agua HPLC

Citrato de sodio G.R.

Cromatógrafo de líquidos de alta resolución (PRO-STAR POLARIS VARIAN o CHANCE, MARCA KNAUER)

Estufas a temperaturas controladas de 45, 50 y 55 °C

#### **PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL**

Se pesan 9 g de aspirina en un vidrio de reloj, 27 g de citrato de sodio y se transfieren a un matraz volumétrico de 500 mL, se agrega un poco de agua hasta que se disuelva y se afora con el mismo disolvente. De la solución anterior se miden tres alícuotas de 160 mL y se transfieren a matraces Erlenmeyer de 250 mL. Posteriormente se colocan los matraces en estufas previamente ajustadas a 45, 50 y 55 °C. Con el resto de la solución se hace una dilución que tenga una concentración de 50  $\mu$ g/mL (última dilución debe ser con metanol HPLC) y se analiza por cromatografía de líquidos de alta resolución para conocer la concentración inicial del AAS en la solución.

Una vez colocados los matraces en las estufas se tomarán muestras de 10 mL cada 30 minutos hasta 270 min y se prepararán diluciones para tener una concentración aproximada de 50  $\mu$ g/mL (última dilución con metanol HPLC) para analizarla posteriormente por HPLC.

## **Análisis de muestras por HPLC**

Fase acuosa: Agua HPLC con 1% de ácido acético, bomba "A". La fase se filtra a través de membrana de 0.45  $\mu\text{m}$  y se desgasifica en baño de ultrasonido, durante un mínimo de 15 minutos.\*

Fase orgánica: Se mezcla acetonitrilo HPLC y metanol HPLC 50:50, bomba "B". La fase se filtra a través de membrana de 0.45  $\mu\text{m}$  y se desgasifica en baño de ultrasonido, durante un mínimo de 15 minutos.

Depositar en cada una de las probetas correspondientes las fases preparadas y acondicionar el equipo con 40% para la bomba "B" y 60 % para la bomba "A" a un flujo de 1 mL/min.

Posteriormente se activa el método denominado "mezcla de ácidos" e inyectar 20  $\mu\text{l}$ . Obtener los cromatogramas y realizar los cálculos correspondientes manualmente.

\* Nota: en caso de usar el equipo Knauer, sistema isocrático, preparar la mezcla de la fase móvil (40:60) en un matraz, filtrar y desgasificar.

Condiciones del equipo:

Detector UV-VIS, longitud de onda: 254 nm

Volumen de inyección: 20  $\mu\text{L}$

Columna: C<sub>18</sub> 15 cm×4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$  ó C<sub>18</sub> de 25 cm ×4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ .

Flujo: 1 mL/min

Fase móvil: Metanol/Acetonitrilo (50/50): Agua con 1% ácido acético (40:60, v/v)

Después de analizar las muestras a los diferentes tiempos, determinar la concentración de AAS inalterada en cada muestra.

Graficar los resultados para determinar el orden de la reacción

Por medio de la gráfica de Arrhenius calcular la constante de velocidad de degradación a 25 °C.

## **MECANISMO DE ELIMINACIÓN DE RESIDUOS**

Las soluciones metanólicas de aspirina se deberán depositar en un contenedor para su tratamiento posterior.

Las soluciones acuosas de aspirina y citrato de sodio se deberán neutralizar para su desecho en el drenaje.

## **FORMA DE PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

El reporte deberá tener los siguientes contenidos:

Introducción

Objetivo

Materiales, reactivos y equipo

Procedimiento experimental

Resultados

Análisis de resultados y conclusiones

Bibliografía

## **BIBLIOGRAFÍA**

Connors K.A., Amidon G.L., 1986, Chemical Stability of Pharmaceuticals 2ª. Edición Wiley Interscience.

Hurtado y de la Peña M. Palao R. M., UAM-X Manual de procedimientos para el sistema HPLC PRO—STAR POLARIS VARIAN

Bakshi M., Singh S., Development of validated stability-indicating assay methods- critical review, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 28 (2002) 1011-1040.



## Sesión experimental No.4

### Perfiles de disolución de Ranitidina, clorhidrato de, tabletas

**Introducción:** La absorción de un fármaco, a partir de una forma farmacéutica sólida oral depende, entre otros factores, de la liberación del principio activo desde el producto y de su disolución o solubilización en las condiciones fisiológicas. La prueba de disolución es una prueba puntual y es utilizada en el control de calidad de las formas farmacéuticas sólidas, la cual es muy importante en aquellos fármacos cuyo paso limitante para la absorción del fármaco es la disolución. A diferencia de la prueba puntual, un perfil de disolución permite establecer la velocidad de disolución, ya que aporta información en relación al comportamiento de liberación del principio activo con respecto al tiempo.

La adecuada comparación de perfiles de disolución entre un medicamento de prueba (genérico) y el medicamento de referencia (innovador) permite establecer si muestran comportamientos semejantes en relación a sus características de velocidad de disolución y por tanto es probable que equivalentes farmacéuticos muestren una biodisponibilidad comparable. En el Acuerdo por el que se adiciona y modifica la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables (Consejo Salubridad, 2005), el clorhidrato de ranitidina, en la presentación de tabletas se encuentra en la clasificación B, es decir que requiere de una prueba de perfil de disolución como sustituto de bioequivalencia. En la FEUM 11<sup>a</sup>. Edición están publicadas las condiciones para llevar a cabo esta prueba utilizando agua como medio de disolución.

**Objetivo:** Que el alumno compare el perfil de disolución de un producto de prueba de tabletas de clorhidrato de ranitidina con respecto perfil de disolución del medicamento de referencia, utilizando la metodología propuesta en la FEUM, 11<sup>a</sup>. Edición.

#### **Materiales, equipo y reactivos:**

Material de vidrio: 30 tubos de ensaye de 13×125, matraces volumétricos de 50 mL, pipetas volumétricas.

1 espátula, 1 gradilla, 1 termómetro y 12 jeringas de plástico de 10 mL.

Estándar de referencia de Clorhidrato de Ranitidina.

Tabletas de Ranitidina (Azantac<sup>®</sup>, medicamento de referencia) y un medicamento de prueba (genérico), ambos con dosis de 150 mg.

Metodología: Aparato 2 USP, (paletas), a 50 rpm

Medio: Agua destilada a 37 ° C.

Tiempos muestreo: 10, 15, 20, 45, y 60 min

Análisis: Método espectrofotométrico UV a 314 ±1 nm.

Q no menor al 80% en 45 min

#### **Procedimiento experimental:**

La metodología utilizada en esta práctica está basada en la prueba de perfiles de disolución de la monografía correspondiente a Ranitidina Tabletas de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (3) donde se especifican las siguientes condiciones:

Metodología: Apto 2 USP (paletas), a 50 rpm

Medio: Agua purificada 37 ° C.

Tiempos muestreo: 10, 15, 20, 45, y 60 min

Análisis: Método espectrofotométrico UV a 314 ±1 nm.

Q no menor al 80% en 45 min

Análisis: espectrofotométrico a 314 nm, de acuerdo con la prueba de disolución de Ranitidina tabletas de la FEUM, 11<sup>a</sup>. Edición.

**Preparación de referencia:** Pesar una cantidad de la SRef equivalente a 10 mg de ranitidina, pasar a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver y llevar al aforo con agua y mezclar (solución stock, 200 µg/mL). Transferir una alícuota de 4 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al

aforo con agua y mezclar. Esta solución contiene 8 µg/mL de ranitidina. (celda de 1 cm). En caso de utilizar celda de 0.1 cm (equipo automatizado) preparar la solución a una concentración de 80 µg/mL.

**Preparación de la curva de calibración de clorhidrato de ranitidina en agua:** Para el análisis del principio activo disuelto a cada tiempo, con muestreo manual, preparar una curva de calibración en agua destilada de clorhidrato de ranitidina mediante la dilución en agua de alícuotas de la solución stock de clorhidrato de ranitidina (200 µg/mL), indicada en la preparación de referencia, para obtener al menos 5 soluciones con concentraciones comprendidas en el rango de 1-10 µg/mL.

**Procedimiento.** Colocar cada tableta en el vaso del aparato de disolución con 900 mL de agua como medio de disolución, y accionarlo a 50 rpm. La práctica se lleva a cabo en dos sesiones para evaluar dos diferentes productos de clorhidrato de ranitidina (de referencia y de prueba). Para obtener el perfil de disolución, se recomienda tomar muestras filtradas de los vasos de disolución a los 10, 15, 20, 45 y 60 min. Después de iniciada la prueba. De cada muestra se tomará una alícuota de 2.5 mL Se transferirá a un matraz volumétrico de 50 mL y se llevará al aforo. Obtener la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación muestra a  $314 \pm 1$  nm en celdas de 1 cm y agua como blanco de ajuste.

#### Análisis de resultados:

Calcular el % de clorhidrato de ranitidina disuelta en cada vaso, a cada tiempo de muestreo y obtener el promedio del % de disolución acumulado a cada tiempo de muestreo, de acuerdo a lo especificado en la FEUM 11ª Edición.

Sin reposición del medio de disolución

1. a. Cálculo de los miligramos del principio activo disueltos en el volumen de muestra tomada al  $i$ -ésimo tiempo de muestreo ( $E_i$ ).

$$E_i = (X_i) (Fd) (v)$$

Donde:

$$(X_i) = (Y_i - A)/B$$

Donde:

$E_i$  = miligramos de principio activo disueltos en el volumen de muestra tomada al  $i$ -ésimo tiempo de muestreo

$(X_i)$  = concentración del principio activo (mg/mL) al  $i$ ésimo tiempo de muestreo.

$Fd$  = Factor de dilución de la muestra.

$v$  = volumen de muestra tomada.

$Y_i$  = Absorbancia del principio activo en la preparación de la muestra.

$A$  = ordenada al origen de la curva de calibración.

$B$  = pendiente de la curva de calibración.

1. b. Cálculo de los miligramos del principio activo disueltos al  $i$ -ésimo tiempo de muestreo ( $D_i$ ):

$$D_i = (X_i) (Fd) (V_i) + \sum_{i=0}^{N-1} E_i$$

Donde:

$$V_i = V_o - [(N-1) ]v$$

Donde:

$D_i$  = miligramos del principio activo disueltos al  $i$ -ésimo tiempo de muestreo.

$X_i$  = concentración del principio activo (mg/mL) al  $i$ -ésimo tiempo de muestreo.

$F_d$  = Factor de dilución de la muestra.

$V_i$  = Volumen de disolución al  $i$ -ésimo tiempo de muestreo.

$E_i$  = miligramos del principio activo disueltos en el volumen de la muestra tomada al  $i$ -ésimo tiempo de muestreo.

$V_o$  = volumen inicial del medio de disolución.

$N$  = número de muestras extraídas.

$v$  = volumen de muestra tomada.

1. c. Cálculo de porcentaje de principio activo disuelto al  $i$ -ésimo tiempo de muestreo (%  $D_i$ )

$$\% D_i = \frac{D_i}{Dosis} (100)$$

Donde:

%  $D_i$  = Por ciento del principio activo disuelto al  $i$ -ésimo tiempo de muestreo.

$D_i$  = miligramos del principio activo disueltos al  $i$ -ésimo tiempo de muestreo.

$Dosis$  = miligramos del principio activo indicados en la etiqueta.

#### 1) Con reposición del medio de disolución:

En caso de que el estudio se realice con reposición de medio se utilizan las mismas fórmulas del punto 1) con la siguiente consideración:

$$V_i = V_o$$

O bien, si se utiliza el equipo automatizado, se utiliza un estándar y el equipo realiza el cálculo automáticamente.

**Cálculo del factor de similitud  $f_2$ .** A partir de los datos obtenidos para cada uno de los tiempos de muestreo del perfil de disolución, calcular el factor de similitud  $f_2$ , a partir de la siguiente ecuación:

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

**Criterio:** Valores de  $f_2$  mayores de 50 (50-100) aseguran la igualdad o equivalencia de los dos perfiles. Para realizar la comparación de los perfiles de disolución utilizando el factor de similitud, coeficiente de variación (CV) en el primer tiempo de muestreo no deberá ser mayor del 20%, y en los siguientes tiempos no deberá superar el 10%.

**Presentación y discusión de resultados:**

1. Los productos cumplen o no la prueba de disolución (valor de Q).
2. El perfil de disolución del producto evaluado es equivalente o no al perfil de disolución del producto de referencia si  $f_2 \geq 50$

**Cuestionario:**

1. ¿Cuáles son los dos procesos principales que pueden ser el paso limitante para la absorción de un fármaco que es administrado por vía oral en una forma farmacéutica sólida?
2. ¿Cuáles son los factores que pueden modificar la disolución de un fármaco a partir de una forma farmacéutica?
3. A qué se les denomina formas farmacéuticas de liberación rápida?. ¿Cuáles son los criterios para evaluar la disolución de dichas formas farmacéuticas?
4. Responda a preguntas que el profesor considere convenientes.

**Bibliografía**

1. Abdou HM. (1989): Dissolution, bioavailability & bioequivalence. Ed. Mack Printing Company-Pennsylvania. USA.
2. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2011): 10ª. Ed. Secretaría de Salud. México DF. México.
3. FDA, 1997, Center of Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. U. S. Department of Human Services, U. S. A.
4. Moore JW, Flanner HH. Mathematical comparison of dissolution profiles. Pharm. Tech 1996; 20:64-74.
5. Montgomery DC. (2003): Diseño y análisis de experimentos. 2ª Ed. Edit. Limusa SA de CV. México DF. México.
6. NOM-177-SSA-1-2013. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 11a. Edición, Secretaría de Salud. México DF, México.

## MODALIDADES DE LA EVALUACIÓN

<b>Evaluación Global</b>	<b>%</b>
<b>Evaluación Objetiva</b>	<b>40</b>
<b>Participación</b>	<b>20</b>
<b>Trabajo de investigación</b>	<b>40</b>

Evaluación Objetiva incluye: evaluaciones escritas.

Participación incluye: individual, grupal en seminarios, trabajos escritos, tareas, entre otros.

Trabajo de investigación incluye: presentación oral y escrita del proyecto, seminarios de avance, presentación oral y escrita del informe, trabajo de laboratorio y reportes.

Para ser considerados todos los rubros, deberá tener calificación aprobatoria. Calificación inferior a 6 en la evaluación objetiva, se considerará NA para el Módulo.

### Equivalencias

<b>Evaluación</b>	<b>Desde</b>	<b>Hasta</b>	<b>Significa</b>
<b>MB</b>	8.67	10.00	Muy bien
<b>B</b>	7.34	8.66	Bien
<b>S</b>	6.00	7.33	Suficiente
<b>NA</b>	cero	5.99	No acreditado

### Evaluación de recuperación

El alumno será evaluado mediante las siguientes modalidades:

1. En forma escrita de la totalidad de los contenidos de la UEA mediante examen escrito.

2. Presentando una propuesta escrita del trabajo de investigación o experimental, referente al tema que se le asigne, demostrando su habilidad en el manejo de técnicas y cálculos (de ser el caso) e interpretación de resultados

En caso de haberse cursado la UEA, podrá eximirse al alumno de la evaluación señalada en el punto 2, siempre y cuando hubiese obtenido una calificación aprobatoria en la evaluación global (trabajo investigación).

La calificación final será el promedio de los tres rubros anteriores, siempre y cuando sean aprobatorias. Si alguna de ellas es inferior a 6, la calificación final será NA.