

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

**UNIDAD DE ENSEÑANZA APRENDIZAJE
EVALUACIÓN BIOFARMACÉUTICA
(336024)**

Comisión de actualización de la carta descriptiva

Dra. Domínguez 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 GENERAL	5
ATRIBUTOS DEL PERFIL DE EGRESO QUE SE ALCANZARÁN AL FINAL DE LA UEA	6
LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	6
ESTRUCTURA DEL MÓDULO	6
UBICACIÓN DEL MÓDULO EN EL PLAN DE ESTUDIOS	7
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	8
MAPA CURRICULAR	9
UNIDAD I	10
UNIDAD II	11
UNIDAD III	13
SESIONES EXPERIMENTALES	15
BIBLIOGRAFÍA	22
MODALIDADES DE EVALUACIÓN	24

DATOS GENERALES

Nombre del módulo:	EVALUACIÓN BIOFARMACÉUTICA
Clave del módulo:	3360024
Trimestre de impartición:	XII
Créditos:	45
Módulo precedente:	Trayectoria A, Obtención de Metabolitos de Interés Industrial. Trayectorias B y C, Evaluación de la Calidad de los Medicamentos.
Módulo subsiguiente:	Ninguno
No. Hrs./teoría/semana:	15
No. Hrs./prácticas/semana:	15
No. Hrs./totales por trimestre:	330
No. unidades	Tres
Fecha de elaboración:	Diciembre 2004.
Fecha de actualización:	Mayo 2016.
Comisión de diseño del módulo:	Dra. Adriana Miriam Domínguez y Ramírez, M. en C. Hilda Lilia Cárdenas Rodríguez y M. en C. Marcela Hurtado y de la Peña.
Comisión de actualización:	Dra. Adriana Miriam Domínguez y Ramírez, M. en C. José Raúl Medina López, Dra. Norma Angélica Noguez Méndez y M. en C. María Luisa Vázquez Ramírez.
Responsable de la actualización	Dra. Adriana Miriam Domínguez y Ramírez.
Perfil idóneo del profesor de este módulo	Maestro en Ciencias Químicas (Farmacia), Maestro en Ciencias Farmacéuticas y/o Doctor en Farmacia, con experiencia en evaluación biofarmacéutica de medicamentos.

INTRODUCCIÓN

En el perfil de egreso del Q.F.B. se establece que el egresado debe tener una actitud ética y responsable comprometida con la calidad de los medicamentos. De tal forma, dicho perfil considera todos los aspectos que conllevan a alcanzar la meta de contar con medicamentos que cumplan con los requisitos de calidad, eficacia y seguridad. El egresado debe conocer los conceptos fundamentales y saber aplicar la metodología empleada en la evaluación biofarmacéutica de un medicamento.

Por otra parte, en el perfil de egreso se menciona específicamente la participación del egresado en el desarrollo de estudios biofarmacéuticos de los medicamentos genéricos del mercado nacional. La calidad de los medicamentos genéricos está sujeta a las mismas normas y regulaciones de fabricación que las demás especialidades farmacéuticas; mientras que la garantía de eficacia y seguridad deriva de estudios que aseguren su bioequivalencia con el medicamento innovador o de referencia. Lo anterior implica que el alumno debe adquirir los conocimientos y las habilidades necesarias para la realización de estos estudios. En cuanto al campo profesional, la evaluación biofarmacéutica de medicamentos genéricos abre toda una gama de posibilidades de inserción del egresado en aquellos laboratorios reconocidos y autorizados por la Secretaría de Salud para llevar a cabo dichos estudios.

OBJETO DE TRANSFORMACIÓN

La evaluación biofarmacéutica de un medicamento.

El objeto de transformación del módulo es la evaluación biofarmacéutica de un medicamento, es decir, la evaluación de su intercambiabilidad (o equivalencia terapéutica) con el medicamento innovador, mediante la aplicación de la normatividad nacional y/o internacional existente. La evaluación de las características de liberación y absorción del fármaco a partir del medicamento, comprende principalmente los estudios de disolución y los estudios de biodisponibilidad. La realización de estos estudios involucra la aplicación de la metodología instrumental necesaria, la validación de métodos analíticos en fluidos biológicos y la aplicación de métodos estadísticos adecuados para establecer la bioequivalencia de los medicamentos genéricos. Los procedimientos que se siguen en la realización de los estudios y la validación de los métodos utilizados, deben apegarse a los lineamientos y normas oficiales, nacionales y/o internacionales, a fin de que puedan ser aceptados como elementos demostrativos de la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos.

PROBLEMA EJE

La calidad biofarmacéutica de los medicamentos.

La eficacia y la seguridad son los principales atributos que le confieren calidad a un medicamento. Se considera a dos medicamentos que son equivalentes farmacéuticos como equivalentes terapéuticos siempre y cuando la eficacia y la seguridad, después de su administración en la misma dosis molar, sean esencialmente las mismas. Esto se determina mediante pruebas farmacodinámicas, estudios clínicos o bien, mediante estudios biofarmacéuticos (estudios de disolución *in vitro* y/o estudios de bioequivalencia).

Las características de liberación del principio activo, a partir de formas farmacéuticas sólidas y/o semisólidas son dependientes de las características del fármaco, de la formulación y del proceso de manufactura. Tales características permiten asegurar la disponibilidad del fármaco para su absorción, de tal forma que la evaluación de éstas, mediante los estudios de disolución, constituye un elemento fundamental de las pruebas de intercambiabilidad. Por otro lado, los estudios *in vivo* en humanos (bioequivalencia) son la evidencia definitiva de intercambiabilidad, sin embargo, la validez tanto de los estudios de disolución, así como los estudios de biodisponibilidad, dependen de un protocolo apegado a lineamientos nacionales e internacionales. Los organismos encargados de la regulación del registro y aprobación de los medicamentos son los que establecen dichos lineamientos, por lo que es importante que los profesionales, interesados en participar en dichos estudios cuenten con los conocimientos y habilidades necesarios para ello. Por lo anterior, se plantea que el módulo Evaluación Biofarmacéutica sea el espacio adecuado para analizar, discutir y aplicar la metodología que permite demostrar la intercambiabilidad de un medicamento.

El módulo Evaluación Biofarmacéutica comparte con los demás módulos optativos, el objetivo general de permitir al alumno profundizar en alguno de los aspectos revisados durante los cursos regulares del plan de estudios y adquirir habilidades en dicho campo. De esta forma, en el objetivo general del módulo se consideran prioritarios, el dominio de contenidos teóricos, el conocimiento del marco legal y la adquisición de habilidades prácticas, para lograr la participación satisfactoria del egresado en la realización de los estudios biofarmacéuticos. A partir de las consideraciones anteriores se propone el siguiente objetivo general:

OBJETIVO GENERAL.

Que al final de la UEA el alumno sea capaz de:

Conocer y aplicar los estudios, métodos y procedimientos que permiten determinar la intercambiabilidad de medicamentos genéricos respecto al medicamento de referencia, con base en las normas y especificaciones oficiales.

Objetivos Específicos.

Al final de la UEA el alumno será capaz de:

- Analizar los conceptos fundamentales, los aspectos generales y la importancia de la evaluación biofarmacéutica de los medicamentos.
- Comprender los elementos teóricos de los estudios de disolución y aplicar los métodos experimentales utilizados en estudios *in vitro*.
- Comprender los elementos teóricos de los estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia y aplicar los métodos experimentales utilizados para realizar la evaluación biofarmacéutica in vivo.

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
- Participar en estudios biofarmacéuticos de medicamentos

LINEAS DE INVESTIGACIÓN.

Para el desarrollo del proyecto de investigación correspondiente al módulo Evaluación Biofarmacéutica se proponen tres grandes líneas de investigación que ofrecen posibilidades de formación para el alumno en los aspectos relacionados con los estudios biofarmacéuticos:

- 1.- Desarrollo y validación de métodos analíticos para ser utilizados en los estudios de disolución.
- 2.- Estudios de comparación de perfiles de disolución para apoyar la bioexención de medicamentos genéricos.
- 3.- Desarrollo y validación de métodos analíticos en fluidos biológicos para ser aplicados en los estudios de bioequivalencia de medicamentos genéricos.

ESTRUCTURA DEL MÓDULO.

El módulo está dividido en tres unidades:

UNIDAD I. El campo de la Biofarmacia.

Objetivo. Analizar los conceptos fundamentales, los aspectos generales y la importancia de la evaluación biofarmacéutica de los medicamentos.

Esta primera unidad pretende ubicar al alumno en el contexto de la evaluación biofarmacéutica de medicamentos, lo que constituye el objeto de transformación del módulo.

UNIDAD II. Métodos de disolución para productos farmacéuticos.

Objetivo. Comprender los elementos teóricos, aplicar los métodos prácticos y analizar los resultados de la evaluación biofarmacéutica *in vitro*.

En esta unidad, el alumno adquirirá los conocimientos y la capacitación necesarios de la metodología utilizada para la realización de los estudios *in vitro* más representativos, así como en el análisis e interpretación de los resultados.

Unidad III. Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

Objetivo. Comprender los elementos teóricos, aplicar los métodos experimentales y analizar los resultados de estudios *in vivo* (biodisponibilidad y/o bioequivalencia) de medicamentos.

En esta unidad, el alumno adquirirá los conocimientos necesarios para aplicar la Farmacocinética como una herramienta necesaria en la determinación de los parámetros utilizados para evaluar la biodisponibilidad de un fármaco a partir de un medicamento. La discusión de los requisitos que deben cumplir los estudios *in vivo*, el diseño y análisis estadístico de los resultados son aspectos fundamentales revisados en esta unidad. Desde el punto de vista experimental, se pretende capacitar al alumno en el tratamiento de muestras biológicas y en el análisis instrumental, así como en la validación de los métodos analíticos empleados en los estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia.

UBICACIÓN DEL MÓDULO EN EL PLAN DE ESTUDIOS.

El módulo Evaluación Biofarmacéutica es un módulo optativo ubicado en el último trimestre de la Licenciatura en Q.F.B., de tal forma que el alumno una vez que conoce los aspectos fundamentales de la evaluación biofarmacéutica de medicamentos decide adquirir un mayor conocimiento y capacitación específica en la implementación e interpretación de los estudios biofarmacéuticos.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Unidades	I	II				III						
Investigación	Selección del proyecto	Elaboración del protocolo			Seminario de avance			Presentación escrita		Presentación oral		
	Marco Teórico											
			Desarrollo experimental del trabajo de investigación						Análisis resultados		Entrega informe trabajo investigación	
Sesiones prácticas			5				5					
Evaluaciones objetivas		1			2		3		4		Evaluación global	

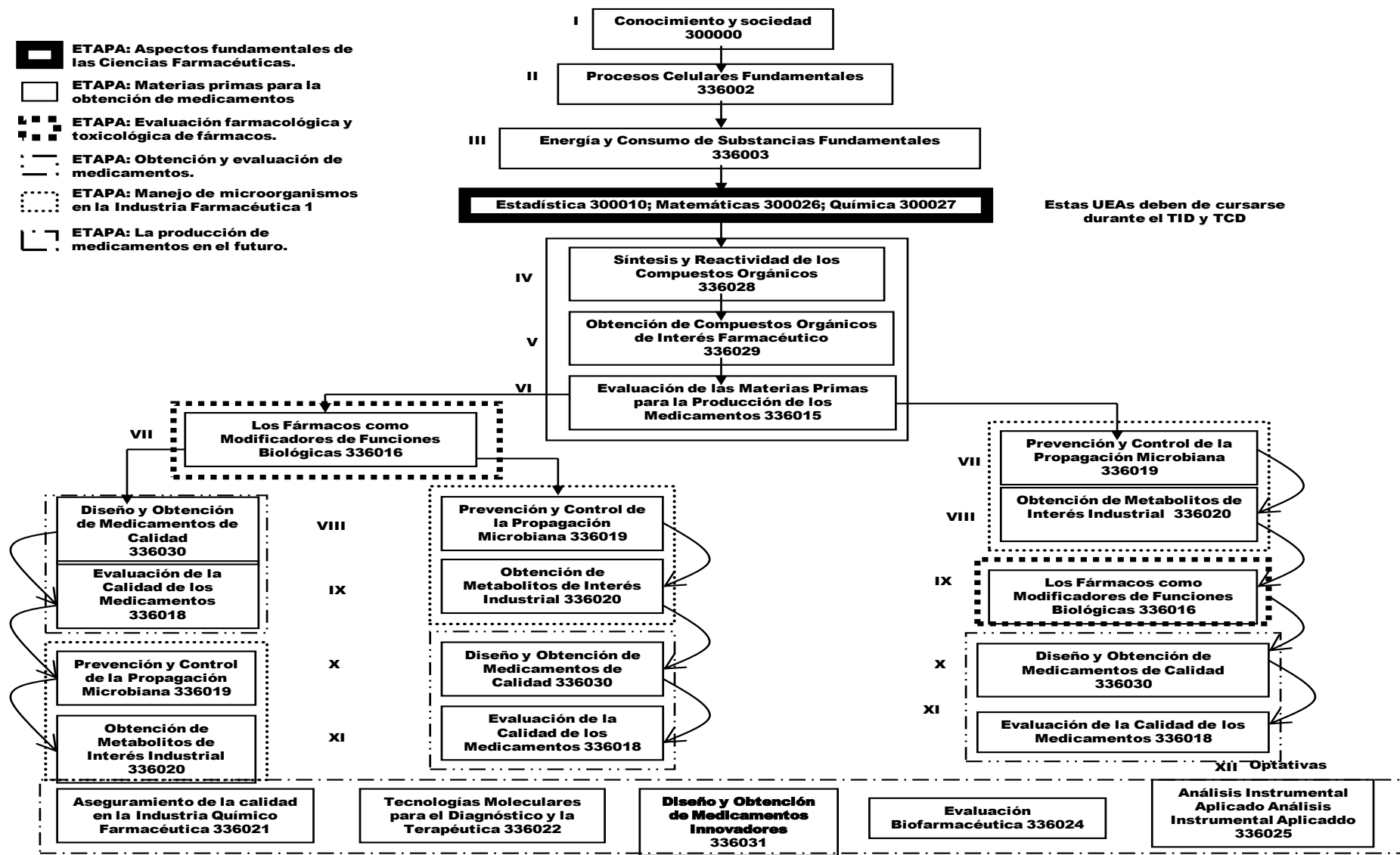
SESIONES EXPERIMENTALES:

A lo largo del módulo y en forma paralela a la discusión teórica y al trabajo de investigación, los alumnos desarrollarán tres modelos experimentales que les permitirán comprender y familiarizarse con la metodología básica para la evaluación biofarmacéutica. Los modelos elegidos por su pertinencia con la práctica profesional del egresado, son los siguientes:

1. Validación del método analítico para el estudio de disolución de equivalentes farmacéuticos.
2. Estudios comparativos de perfiles de disolución entre equivalentes farmacéuticos.
3. Desarrollo y validación parcial de un método bioanalítico para ser utilizado en un estudio de bioequivalencia.

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.**



UNIDAD I. El campo de la Biofarmacia.

Objetivo General de la Unidad: Analizar los conceptos fundamentales, los aspectos generales y la importancia de la evaluación biofarmacéutica de los medicamentos.

Contenidos	Objetivos de proceso	Actividades	Duración en sesiones	Bibliografía
1.1. Requisitos de disolución, biodisponibilidad y bioequivalencia para registro de medicamentos innovadores y genéricos.	<p>Analizar los requisitos oficiales establecidos en México y otros países para el registro de medicamentos innovadores y genéricos mediante estudios biofarmacéuticos, tanto <i>in vitro</i> (estudios de disolución) como <i>in vivo</i> (estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia).</p> <p>Discutir los aspectos éticos de la práctica profesional del Q.F.B. en ésta área.</p>	Discusión grupal de lecturas seleccionadas y presentación de trabajo escrito sobre revisión bibliográfica actualizada del contenido 1.1.	1	2, 4, 13, 16, 18, 19, 21, 25
1.2. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. Características de solubilidad y permeabilidad de los fármacos. Implicaciones biológicas de las características de disolución de fármacos en las distintas formas farmacéuticas.	<p>Establecer la relación entre las características de solubilidad y permeabilidad del fármaco y biodisponibilidad, con el efecto terapéutico.</p> <p>Conocer y analizar las bases del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y su importancia en la evaluación de medicamentos.</p> <p>Analizar la importancia de la evaluación de las características propias de disolución de un fármaco y de la forma farmacéutica en que está contenido, mediante estudios del perfil disolución, y su relación con el comportamiento <i>in vivo</i> (correlación <i>in vitro-in vivo</i>).</p> <p>Analizar los criterios y requisitos oficiales para solicitar la exención de los estudios de bioequivalencia (bioexención) con base en los resultados de disolución <i>in vitro</i>.</p>	<p>Discusión grupal y presentación de seminarios.</p> <p>Discusión de artículos específicos.</p> <p>Selección del fármaco modelo para el proyecto de investigación modular.</p>	4	3,5, 6, , 11, 13, 14, 19, 23, 24, 31

UNIDAD II. Métodos de disolución para productos farmacéuticos

Objetivo General de la Unidad: Comprender los elementos teóricos, aplicar los métodos prácticos y analizar los resultados de la evaluación biofarmacéutica *in vitro*.

Contenidos	Objetivos de proceso	Actividades	Duración en sesiones	Bibliografía
2.1. Teorías de disolución. Leyes de difusión de Fick. Ecuación de Noyes-Whitney. Disolución intrínseca y disolución aparente.	<p>Analizar el proceso de disolución como un fenómeno fisicoquímico.</p> <p>Conocer y aplicar la ecuación de Noyes-Whitney. Analizar los factores que afectan la velocidad de disolución. Evaluar la cinética del proceso de disolución.</p> <p>Definir y distinguir los conceptos de disolución intrínseca y disolución aparente.</p>	<p>Análisis y discusión grupal de la bibliografía seleccionada.</p> <p>Resolución de problemas.</p>	2	2, 3, 5, 6, 7, 11, 28, 29
2.2. Aparatos utilizados en estudios de disolución <i>in vitro</i> . Métodos utilizados en estudios de disolución intrínseca y disolución aparente. Métodos oficiales. Calibración de disolutores.	<p>Conocer la clasificación y características de los métodos y aparatos oficiales empleados en los estudios de disolución intrínseca y disolución aparente. Conocer las ventajas y desventajas de los sistemas abiertos y los sistemas cerrados.</p> <p>Analizar los lineamientos y las recomendaciones propuestas para realizar estudios de disolución y la calificación y calibración de equipos.</p>	<p>Análisis y discusión grupal de los aparatos oficiales y métodos de disolución existentes.</p> <p>Análisis y discusión de las normas y regulaciones oficiales para realizar estudios de disolución.</p>	3	2, 3, 4, 10, 11, 18, 21
2.3. Evaluación de los perfiles de disolución como requisito previo a los estudios de bioequivalencia. Protocolos para estudios de disolución (objetivos, diseño experimental, tiempos de muestreo, validación del método analítico, pruebas y análisis estadístico de resultados, etc.).	<p>Analizar los lineamientos establecidos para el desarrollo de los estudios de comparación de perfiles de disolución.</p> <p>Distinguir entre perfil de disolución y la prueba de disolución como requisito de control de calidad.</p> <p>Conocer los requisitos que debe reunir un protocolo para evaluar los perfiles de disolución y la metodología empleada para la prueba de disolución.</p>	<p>Revisión, análisis y discusión grupal de la normatividad existente.</p> <p>Análisis y discusión de la bibliografía propuesta.</p> <p>Análisis del contenido de principio activo (valoración) y de uniformidad de contenido de los medicamentos estudiados (genérico y de referencia).</p>	10	4, 10, 18, 19, 29

	<p>Conocer y analizar los lineamientos establecidos para la validación del método analítico a ser utilizado en el estudio de disolución del modelo seleccionado para investigación.</p> <p>Aplicar los conocimientos adquiridos para diseñar un protocolo para un estudio de perfiles de disolución. Especificar el procedimiento para la disposición de desechos de laboratorio (químico y biológico).</p> <p>Validar el método analítico que será utilizado en el estudio de comparación de perfiles de disolución del medicamento seleccionado para el trabajo de investigación.</p> <p>Realizar un estudio de comparación de perfiles de disolución de medicamentos genéricos, para el medicamento modelo propuesto, utilizando la metodología propuesta en la Farmacopea (FEUM).</p>	<p>Análisis y discusión de la bibliografía propuesta. Resolución de problemas.</p> <p>Diseño del protocolo de un estudio de disolución sobre un fármaco modelo.</p> <p>Validación del método analítico para el estudio de disolución.</p> <p>Realización de un estudio de comparación de perfiles para el modelo propuesto.</p>		
<p>2.4. Métodos estadísticos utilizados para comparar perfiles de disolución. Métodos modelo independiente y dependiente y métodos basados en ANDEVA.</p>	<p>Analizar la utilidad del cálculo del factor de similitud f_2, eficiencia de disolución, tiempo medio de disolución (parámetros modelo independientes) y cinéticas de disolución (parámetros modelo dependientes) para comparar perfiles de disolución.</p> <p>Aplicar el criterio oficial del cálculo del factor de similitud f_2 para analizar los resultados del estudio de comparación de perfiles.</p> <p>Interpretar el resultado experimental obtenido, de acuerdo a los criterios oficiales.</p> <p>.</p>	<p>Análisis y discusión de la bibliografía seleccionada.</p> <p>Resolución de problemas específicos.</p> <p>Aplicación del cálculo del factor f_2 al análisis de resultados teórico-prácticos.</p> <p>Presentación del informe de los resultados del estudio de comparación de perfiles de disolución.</p>	5	2, 4, 18, 25, 32

UNIDAD III. Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

Objetivo General de la Unidad: Comprender los elementos teóricos, aplicar los métodos experimentales y analizar los resultados de estudios *in vivo* (biodisponibilidad y/o bioequivalencia) de medicamentos.

Contenidos	Objetivos de proceso	Actividades	Duración en sesiones	Bibliografía
3.1. Definición y propósito de los estudios de biodisponibilidad (absoluta y relativa) y de bioequivalencia. Requisitos de biodisponibilidad y bioequivalencia para registro de medicamentos nuevos y medicamentos genéricos. Requerimientos oficiales para realizar un estudio de bioequivalencia en México y en otros países.	Analizar los requisitos de biodisponibilidad y bioequivalencia establecidos por los organismos gubernamentales nacionales e internacionales (Secretaría de Salud, FDA, EMA) para el registro de nuevos medicamentos y medicamentos genéricos.	Análisis y discusión de normas y regulaciones oficiales, tanto en México como en otros países, para la realización de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia,	1	8, 9, 13, 11
3.2. Importancia clínica de la biodisponibilidad y bioequivalencia. La Farmacocinética como herramienta para evaluar la biodisponibilidad.	<p>Analizar la importancia clínica de la biodisponibilidad de un fármaco y enumerar los factores que pueden afectarla.</p> <p>Establecer la utilidad de la Farmacocinética como herramienta en la evaluación de la biodisponibilidad y la bioequivalencia.</p> <p>Distinguir entre biodisponibilidad absoluta y biodisponibilidad relativa.</p> <p>Conocer y describir los distintos métodos que existen para evaluar la biodisponibilidad y la bioequivalencia de los medicamentos.</p> <p>Analizar la importancia de la bioequivalencia para designar a un medicamento como genérico.</p>	<p>Análisis y discusión grupal de la bibliografía seleccionada.</p> <p>Presentación de seminarios.</p>	3	1, 3, 8, 11, 13, 30
3.3. Modelos farmacocinéticos compartimentales. Modelo abierto de un compartimento. Administración intravenosa y administración extravascular de primer orden. Cálculo de parámetros farmacocinéticos a partir de datos en sangre y en orina. Método de Wagner-Nelson para determinar fracción absorbida. Modelo abierto de dos compartimentos. Administración	<p>Conocer los modelos farmacocinéticos compartimentales más comunes y analizar el cálculo de parámetros utilizados en la evaluación de la biodisponibilidad.</p> <p>Aplicar los modelos farmacocinéticos compartimentales al cálculo de parámetros y la resolución de problemas.</p> <p>Analizar y aplicar los distintos métodos que existen</p>	<p>Análisis de la bibliografía seleccionada y resolución de problemas.</p> <p>Revisión del método de Wagner-Nelson y el método de Loo- Riegelman para</p>	8	1, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 22, 27

<p>intravenosa y administración extravascular de primer orden. Cálculo de parámetros farmacocinéticos a partir de datos en sangre y en orina. Método de Loo-Riegelman para determinar fracción absorbida.</p>	<p>para determinar los parámetros característicos de biodisponibilidad y la fracción absorbida del fármaco.</p> <p>Aplicar los modelos estudiados para el ajuste de datos y seleccionar el modelo farmacocinético más adecuado.</p>	<p>determinar la constante de absorción y la fracción de dosis absorbida. Resolución de problemas.</p> <p>Selección del modelo adecuado a los datos de problemas teóricos, o datos publicados.</p>		
<p>3.4. Modelos farmacocinéticos no compartimentales. Determinación del área bajo la curva y del tiempo medio de residencia.</p>	<p>Analizar la teoría de los momentos estadísticos y su aplicación en el cálculo de la biodisponibilidad.</p> <p>Conocer el significado y aplicación del Tiempo Medio de Residencia y los procedimientos para el cálculo del TMD, TMA y TMR.</p>	<p>Análisis y discusión grupal de bibliografía seleccionada.</p> <p>Resolución de problemas para el cálculo de TMD, TMA y TMR.</p>	3	1, 3, 5, 7, 8, 9, 12, 17
<p>3.5. Validación de métodos bioanalíticos para determinar fármacos y/o metabolitos en fluidos biológicos.</p>	<p>Analizar los lineamientos oficiales para la validación de un método analítico en fluidos biológicos.</p> <p>Validar un método analítico en sangre u orina, para ser utilizado en un estudio de bioequivalencia.</p>	<p>Análisis y discusión de lineamientos y criterios existentes.</p> <p>Validación parcial del método analítico.</p> <p>Análisis y discusión de resultados.</p>	7	4, 20
<p>3.6. Diseño y evaluación de los estudios de bioequivalencia. Protocolo: Lineamientos éticos, diseño experimental, criterios de inclusión y exclusión de sujetos, tratamiento de muestras biológicas, análisis estadístico e interpretación de resultados, criterios de decisión de bioequivalencia.</p>	<p>Describir y enumerar los requisitos que debe cubrir un protocolo de un estudio de bioequivalencia para un medicamento genérico.</p> <p>Diseñar un protocolo para la realización de un estudio de bioequivalencia de un medicamento genérico, de acuerdo a los lineamientos oficiales.</p> <p>Conocer y analizar los criterios y análisis estadísticos existentes para interpretar los resultados de un estudio de bioequivalencia.</p>	<p>Análisis y discusión de la bibliografía seleccionada.</p> <p>Diseño de un protocolo para un estudio de bioequivalencia.</p> <p>Revisión, análisis y discusión de la bibliografía seleccionada.</p>	3	1, 3, 4, 12, 19

Validación de un método analítico para el estudio de disolución de equivalentes farmacéuticos de ácido acetilsalicílico

Introducción. La validación de un método analítico es el proceso por el cual se demuestra, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada; esta actividad se justifica por los siguientes aspectos: moral y ética, aseguramiento de calidad, económica y regulatoria (1). De acuerdo a los lineamientos establecidos para la realización de la comparación de perfiles de disolución de medicamentos genéricos en la Norma oficial Mexicana (NOM-177-SSA1-2013) es necesario validar el método analítico que será utilizado para realizar el estudio de disolución (2). Los parámetros a evaluar para la validación del sistema (fármaco) son: linealidad y precisión del sistema; y para la validación del método (medicamento): especificidad, linealidad, precisión y exactitud del método.

Objetivo: Que el alumno evalúe estadísticamente la confiabilidad del método espectrofotométrico utilizado en la cuantificación del ácido acetil-salicílico (AAS) en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 (0.05 M), para ser aplicado en el estudio de perfiles de disolución.

Materiales, equipo y reactivos:

Material de vidrio: tubos de ensayo de 13×125, matraces volumétricos de 10 y 25 mL, pipetas volumétricas de 1, 2 y 5 mL

Una espátula, una gradilla, papel filtro

Estándar de ácido acetilsalicílico 100% pureza (AAS).

Tabletas de ácido acetilsalicílico (Aspirina® medicamento de referencia) y de un medicamento genérico ambos con dosis de 500 mg.

Espectrofotómetro UV/VIS, con celda de 1cm.

Balanza analítica.

Baño de ultrasonido.

Procedimiento experimental:

Preparación de la solución patrón de AAS. Pesar con exactitud aproximadamente 25 mg de AAS y disolver en 2 mL de etanol R.A. Aforar a 25 mL con solución amortiguadora de acetato de sodio trihidratado-ácido acético 2 N pH 4.5. Esta solución contiene aproximadamente 1 mg/mL de AAS.

Linealidad del sistema. Preparar 3 curvas de calibración de AAS con las siguientes concentraciones: 140, 160, 180, 200 y 220 µg/mL, diluyendo alícuotas adecuadas de la solución patrón de AAS (1 mg/mL) con solución amortiguadora de acetatos pH 4.5. Determinar la absorbancia de las cinco concentraciones resultantes a una longitud de onda de 265 nm. Utilizar la solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 como blanco de ajuste. Determinar la linealidad del sistema graficando la absorbancia vs. la concentración de cada solución. Someter los datos al análisis de regresión lineal y calcular la pendiente (b), el coeficiente de correlación (r) y el coeficiente de determinación (r^2). Además, probar estadísticamente si la ordenada al origen, $a = 0$ (con prueba de hipótesis o intervalos de confianza) y si la regresión es significativa (con análisis de varianza de la regresión). El coeficiente de correlación debe ser ≥ 0.99 y el de determinación ≥ 0.98 y el error relativo a la regresión no $\geq 2\%$.

Precisión del sistema. Preparar 6 soluciones de AAS en el medio de disolución, con la concentración central de la curva (180 µg/mL). Determinar la absorbancia de las soluciones a una longitud de onda de 265 nm. Utilizar la solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 como blanco de ajuste.

Linealidad del método. Pesar y pulverizar 5 tabletas del producto de referencia (Aspirina). Pesar una cantidad de polvo equivalente a 50 mg de AAS diluir y aforar a 50 mL con solución amortiguadora de acetatos pH 4.5. Agitar en un baño de ultrasonido por 10 min y filtrar la solución para eliminar los excipientes (concentración 1mg/mL). Del filtrado, tomar alícuotas adecuadas para preparar tres curvas con las mismas concentraciones utilizadas en la linealidad del sistema.

Medir la absorbancia de las tres curvas a una longitud de onda de 265 nm. Utilizar la solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 como blanco de ajuste. Determinar la linealidad del método graficando la absorbancia vs. la concentración de cada solución. Someter los datos al análisis de regresión lineal y calcular la pendiente (b), el coeficiente de correlación (r) y el coeficiente de determinación (r^2). Además, probar estadísticamente si la ordenada al origen, $a = 0$ (con prueba de hipótesis o intervalos de confianza) y si la regresión es significativa (con análisis de varianza de la regresión). El coeficiente de correlación debe ser ≥ 0.99 y el error relativo a la regresión no $\geq 5\%$.

Precisión y exactitud del método. Preparar 6 soluciones de AAS en el medio de disolución, con la concentración central de la curva (180 $\mu\text{g/mL}$). Determinar la absorbancia de las soluciones a una longitud de onda de 265 nm. Utilizar la solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 como blanco de ajuste. De los resultados obtenidos con las soluciones preparadas para evaluar la linealidad del método, calcular la precisión de la concentración recuperada para cada solución. Calcular el promedio y el coeficiente de variación. La precisión se evalúa con el CV ($\leq 3\%$). Con los datos anteriores, calcular el promedio de los datos de cada concentración, la exactitud se evalúa calculando la diferencia entre la concentración obtenida al interpolar los datos y la concentración nominal de las solución analizada (Diferencia $\leq 3\%$).

Especificidad. Con el pulverizado de las tabletas, tanto del medicamento de referencia como del genérico, se prepararon soluciones de la concentración central de la curva (180 $\mu\text{g/mL}$), así como una solución de referencia de la misma concentración, preparada por dilución de la solución patrón.

Una vez filtradas las muestras procedentes de los medicamentos de referencia y de prueba, realizar un barrido en el espectrofotómetro con la solución estándar y determinar el máximo y el mínimo de absorbancia. Determinar la absorbancia de la solución estándar y de las soluciones obtenidas a partir de los medicamentos de referencia y el genérico y establecer las siguientes relaciones:

$$A_{\lambda_{\max}} \text{ Referencia} / A_{\lambda_{\max}} \text{ Estándar}$$

$$A_{\lambda_{\max}} \text{ Prueba} / A_{\lambda_{\max}} \text{ Estándar}$$

$$A_{\lambda_{\max}} \text{ Prueba} / A_{\lambda_{\max}} \text{ Referencia}$$

$$A_{\lambda_{\min}} \text{ Referencia} / A_{\lambda_{\min}} \text{ Estándar}$$

$$A_{\lambda_{\min}} \text{ Prueba} / A_{\lambda_{\min}} \text{ Estándar}$$

$$A_{\lambda_{\min}} \text{ Prueba} / A_{\lambda_{\min}} \text{ Referencia}$$

El cociente de las relaciones anteriores debe estar entre 0.96 y 1.04 (desviación equivalente al 4%).

Influencia del filtro. Preparar 2 soluciones con la concentración baja y la media de la curva de calibración en el medio de disolución. Filtrar por lo menos 6 alícuotas de cada una de las soluciones. Medir la absorbancia de las tres curvas a una longitud de onda de 265 nm. Utilizar la solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 como blanco de ajuste. La influencia del filtro se determina calculando la diferencia absoluta entre el promedio de los datos de por lo menos 6 muestras de solución filtrada y sin filtrar. La diferencia de la absorbancia de las muestras filtradas con respecto a la soluciones sin filtrar debe ser $\leq 2\%$.

Mecanismo de eliminación de residuos: Los materiales utilizados en el modelo experimental son excipientes inertes, por lo que se pueden desechar de acuerdo con la ficha de seguridad de los materiales involucrados.

Bibliografía.

1. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 11a. Edición, Secretaría de Salud. México. 2015.
2. Dirección General de Normas. Norma Oficial Mexicana NOM -177-SSA- 2013. Secretaría de Salud. Publicada en el Diario Oficial de la Federación. Septiembre de 2013
3. Del Rivero Ramírez L.M. y cols. Manual de Laboratorio de Biofarmacia. Ácido acetilsalicílico. 2ª. Reimpresión. Facultad de Química. UNAM. 2015.

Sesión No 2. Estudio comparativo de perfiles de disolución entre equivalentes farmacéuticos de ácido acetilsalicílico (tabletas)

Introducción: La evaluación de la disolución de un principio activo, a partir de una forma farmacéutica sólida, adquiere especial interés cuando la disolución es el paso limitante para la absorción del fármaco; por lo tanto, los métodos de disolución deben ser diseñados para detectar diferencias entre las características de disolución y asegurar, en lo posible, una calidad biofarmacéutica adecuada. Esta práctica permite evaluar el grado de disolución del fármaco a determinado tiempo (valor de Q) y el perfil de disolución de un producto comercial genérico del mercado nacional, en comparación con el producto de referencia recomendado por la COFEPRIS (Aspirina, tabletas 500 mg. Bayer).

Objetivo: Que el alumno realice la prueba de disolución y compare el perfil de disolución de un medicamento genérico que contiene ácido acetilsalicílico con respecto al medicamento de referencia Aspirina® (Bayer).

Materiales, equipo y reactivos:

Material de vidrio: tubos de ensaye de 13×125, matraces volumétricos de 10 y 25 mL, pipetas volumétricas de 1, 2 y 5 mL

Una espátula, una gradilla, un termómetro y 12 jeringas de plástico de 5 mL

Estándar de ácido acetilsalicílico.

Tabletas de ácido acetilsalicílico (Aspirina® medicamento de referencia) y de un medicamento genérico ambos con dosis de 500 mg.

Aparato 1 USP (canastillas) de disolución.

Espectrofotómetro, celdas de 1 cm.

Balanza analítica.

Baño de ultrasonido.

Procedimiento experimental: La metodología utilizada en esta práctica está basada en la Monografía de Perfiles de Disolución de ácido acetilsalicílico en tabletas descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (1).

Equipo de disolución: Aparato 1 USP (canastillas) a 50 rpm. Q no menor del 80 por ciento en 30 min.

Medio de disolución: 500 mL de solución amortiguadora de acetato de sodio trihidratado-ácido acético 2 N pH 4.5 a 37°C ± 0.5°C previamente desgasificado.

Tiempos de muestreo: 5, 10, 20, 30 y 45 min.

Análisis: determinación espectrofotométrica a 265 ± 2 nm de acuerdo con la prueba de disolución de Ácido Acetilsalicílico tabletas. El procedimiento consiste en pasar una alícuota filtrada del medio de disolución equivalente a 5 mg de ácido acetilsalicílico, a un matraz volumétrico de 25 mL, llevar al aforo con medio de disolución y mezclar. Determinar la absorbancia en la región UV de ésta solución y de una solución de referencia de concentración 200 µg/mL de ácido acetilsalicílico. Utilizar solución amortiguadora de acetato de sodio trihidratado-ácido acético 2 N pH 4.5 como blanco de ajuste.

Número de muestras (tabletas): Realizar el estudio utilizando por lo menos 6 tabletas de cada medicamento. De ser posible, el estudio debe realizarse con 12 tabletas de cada uno. Calcular el valor de Q para cada tableta, el promedio y el % CV. Calcular el porcentaje disuelto a cada tiempo para cada tableta, el promedio (n=6) y el %CV a cada tiempo. (2)

Mecanismo de eliminación de residuos: Los materiales utilizados en el modelo experimental son excipientes inertes, por lo que se pueden desechar de acuerdo con la ficha de seguridad de los materiales involucrados.

Presentación y discusión de resultados: Los productos cumplen o no la prueba de disolución (valor de Q).

El perfil de disolución del producto evaluado es similar o no al perfil de disolución del producto de referencia (valor de f_2).

Cuestionario:

1. ¿Qué indica y cómo se determina la cinética de disolución de un compuesto?
2. Qué diferencias podría esperar en:
 - a) disolución de polvos, tabletas y cápsulas.
 - b) medios de disolución con diferentes valores de pH.
 - c) variación en la temperatura o algún otro factor (velocidad de agitación).
3. Responda a preguntas que el profesor considere convenientes.

Bibliografía:

1. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 11a. Edición, Secretaría de Salud. México. 2015.
2. Dirección General de Normas. Norma Oficial Mexicana NOM –177-SSA- 2013. Secretaría de Salud. Publicada en el Diario Oficial de la Federación. Septiembre de 2013

Sesión No 3. Validación parcial de un método analítico por CLAR para determinar salicilatos excretados en orina.

Introducción: La cromatografía de líquidos de alta resolución es uno de los métodos más utilizados para la cuantificación de fármacos y metabolitos en fluidos biológicos que son utilizados en los estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia. Previamente a su aplicación, los métodos deberán ser validados. La validación de métodos bioanalíticos incluye todos los procedimientos necesarios para demostrar que un método analítico utilizado para cuantificar un fármaco en una matriz biológica es confiable y reproducible (1, 2). En varias sesiones de laboratorio, se determinará la linealidad, precisión y exactitud de un método analítico por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR), para determinar salicilatos excretados en orina, empleando el análisis estadístico adecuado. La validación parcial del método se llevará a cabo considerando los criterios establecidos para este fin en la NOM-177-SSA1-2013 (2). Los parámetros a evaluar para la validación del sistema (fármaco) son: linealidad y precisión del sistema; y para la validación del método (fármaco en la matriz biológica): especificidad, linealidad, precisión y exactitud del método. Es necesario tener conocimientos previos sobre pruebas de hipótesis, intervalos de confianza, regresión lineal simple, análisis de varianza de la regresión y análisis de varianza factorial (3).

Objetivo:

Que el alumno valide de manera parcial un método cromatográfico (CLAR) para cuantificar salicilatos excretados en orina.

Material, equipo y reactivos:

Material de vidrio: tubos de ensaye de 13×125, matraces volumétricos de 10 mL, micropipetas de 10-1000 μ L y de 1-5 mL
Espátula, gradilla.

Membranas de Nylon de 2.5 cm diámetro (0.45 μ m)

Ácido salicílico o salicilato de sodio, estándar o grado reactivo (100 % pureza)

Metanol HPLC, Acetonitrilo HPLC, Agua HPLC

Equipo: Cromatógrafo de Líquidos con detector UV a una longitud de onda de 254 nm

Columna: Eurospher II, Knauer C₁₈ 150×4.6 mm (5 μ m); ó Hypersil ODS C₁₈ 100×4.6 mm (5 μ m).

Baño de ultrasonido

Equipo de filtración Millipore

Acrodiscos de Nylon de 0.45 μ m

Procedimiento experimental:

Preparación de fase móvil: Mezclar 250 mL de una mezcla de metanol: acetonitrilo (50:50, v/v) con 250 mL de solución acuosa de ácido acético al 1%. Filtrar por membrana Nylon de 0.45 μ m y desgasificar en baño de ultrasonido por 15 min.

Preparación de fase de lavado: Mezclar 300 mL de metanol con 200 mL de agua. Filtrar por membrana Nylon de 0.45 μ m y desgasificar en baño de ultrasonido por 15 min.

Preparación de la solución patrón de salicilato de sodio ó ácido salicílico (AS). Preparar una solución de salicilato de sodio ó ácido salicílico (AS) de pureza conocida (100%) en metanol (MeOH) HPLC, para obtener una concentración final de aproximadamente 1 mg/mL. Guardar la solución en un frasco ámbar con tapón de rosca a -4 °C en refrigeración. Esta solución es estable por una semana en refrigeración.

Adecuabilidad del Sistema. Preparar una solución de 10 µg/mL en fase móvil, a partir de la solución patrón de salicilato de sodio ó ácido salicílico (AS) en metanol. Inyectar 5 veces la misma solución y anotar el tiempo de retención (t_R) el ancho del pico a la mitad de la altura $W_{0.5}$ y el área bajo la curva del pico obtenida para cada inyección. Calcular el promedio y el CV% para estos parámetros. El CV no debe ser mayor al 2%. Calcular el número de platos teóricos de la columna y evaluar la eficiencia de la columna.

Linealidad del Sistema. A partir de la solución patrón de AS, preparar por los menos 2 curvas de calibración en fase móvil con los siguientes puntos de concentración: 10, 20, 30, 40 y 50 µg/ml Mezclar y filtrar por acrodisco de 0.25 µm. Inyectar por duplicado y obtener el área del pico de las soluciones correspondientes (Área). Graficar el área del pico (medida de respuesta) vs. la concentración de cada solución y ajustar los datos por mínimos cuadrados a una regresión lineal: Graficar adecuadamente el área del pico (respuesta) contra la concentración de salicilato de sodio y someter los datos a regresión lineal. Primero para cada curva por separado y después con los datos promedio (curva promedio). Calcular los valores del intercepto (a), la pendiente (b), el coeficiente de correlación (r) y el coeficiente de determinación (r^2). Además, probar estadísticamente si $a = 0$ (con prueba de hipótesis o intervalos de confianza) y si la regresión es significativa (con análisis de varianza de la regresión). El coeficiente de determinación R^2 debe ser ≥ 0.98 .

Precisión del sistema. Preparar por triplicado soluciones en fase móvil con las concentraciones baja, media y alta de la curva (10, 30 y 50 µg/mL). Filtrar las soluciones resultantes por un filtro de 0.45 µm e inyectar al cromatógrafo 20 µL de cada una de ellas. Calcular la concentración recuperada para cada solución, interpolando la respuesta de cada solución en la curva preparada en fase móvil. Sacar el promedio y el coeficiente de variación (% CV) para cada concentración (n=3). El coeficiente de variación es el parámetro para evaluar precisión. El CV debe ser al $\leq 3\%$.

Especificidad del método. Preparar un blanco de orina colocando 100 µL de metanol en un tubo Eppendorf, añadir 100 µL de agua HPLC y 900 de orina diluida en agua (1:10). Mezclar y filtrar por acrodisco de 0.45µm. Inyectar por duplicado bajo las condiciones mencionadas. Realizar esta operación por duplicado. El cromatograma obtenido para la muestra de orina blanco no debe presentar señales (picos), atribuibles a compuestos endógenos de la orina, que interfieran con el pico del ácido salicílico.

Linealidad del método. A partir de una solución patrón de salicilato de sodio preparar seis soluciones en agua HPLC en un intervalo de concentraciones de 100 a 500 µg/mL. Transferir 100 µL de cada una de las soluciones de las soluciones anteriores a un tubo Eppendorf y añadir 100µL de metanol y 800 µl de orina diluida (1:10 en agua) para obtener concentraciones en el intervalo de 10 a 50 µg/mL de AS; mezclar las soluciones resultantes y filtrar por un filtro de 0.45 µm. Realizar este último procedimiento por triplicado (3 curvas). Inyectar al cromatógrafo 20 µL de cada una. Graficar adecuadamente el área del pico (respuesta) contra la concentración de salicilato de sodio y someter los datos a regresión lineal. Primero para cada curva por separado y después con los datos promedio (curva promedio). Calcular los valores del intercepto (a), la pendiente (b), el coeficiente de correlación (r) y el coeficiente de determinación (r^2). Además, probar estadísticamente si $a = 0$ (con prueba de hipótesis o intervalos de confianza) y si la regresión es significativa (con análisis de varianza de la regresión). El coeficiente de determinación R^2 debe ser ≥ 0.98 .

Precisión del método. A partir de una solución patrón de salicilato de sodio preparar tres soluciones control de salicilato de sodio en agua a tres concentraciones (baja, media y alta), 100, 250 y 500 µg/mL. Transferir 100 µL de cada una de las soluciones anteriores a un tubo Eppendorf y añadir 100 µg/mL de metanol HPLC y 800µL de fase móvil para obtener concentraciones en el intervalo de 10, 25 y 50 µg/mL. Hacer 5 repeticiones de cada solución. Mezclar las soluciones resultantes y filtrar por un filtro de 0.45 µm e inyectar al cromatógrafo 20 µL de cada una. Obtener el área del pico para cada solución (medida de respuesta). Calcular la concentración recuperada para cada solución, interpolando la respuesta en una curva en orina. Calcular el coeficiente de variación (CV %) para cada concentración el cual no debe ser mayor a 15%.

Exactitud del método. Con los datos empleados para calcular la precisión para cada concentración de las muestras control, calcular la diferencia relativa entre valor experimental (concentración recuperada) y el valor nominal (concentración añadida), mediante la siguiente ecuación. El valor promedio para cada concentración debe estar dentro del $\pm 15\%$ del valor nominal.

$$\% \text{ Dif} = \frac{(\text{concentración añadida o nominal} - \text{concentración recuperada}) \times 100}{(\text{concentración añadida})}$$

Estabilidad: La prueba de estabilidad permite considerar la cantidad de fármaco que se degrada dentro de la matriz biológica con el paso del tiempo. Para evaluar este parámetro se preparan tres soluciones de salicilato de sodio en orina de una concentración conocida, y se lleva a cabo el análisis inicial; se distribuyen en tubos por separado y se guardan en el congelador a -20°C durante al menos dos semanas. Cada semana se analizan las muestras siguiendo el método descrito anteriormente. La concentración de salicilato de sodio se determina con referencia a una curva de calibración preparada el mismo día del análisis. La evaluación de este parámetro se realiza con un análisis de varianza factorial. La diferencia del valor obtenido y el valor inicial (tiempo cero) en las muestras de estabilidad no debe ser mayor del 15%. La estabilidad del ácido salicílico en orina solo se llevará a cabo si existe disponibilidad de tiempo.

Nota: Cuando se inyectan muestras de orina a la columna cromatográfica, es indispensable lavar la columna con agua HPLC filtrada y desgasificada, por lo menos durante 40 minutos a flujo de 1.5 mL/min. Después se lava con la fase de lavado durante 20 min, al mismo flujo.

Mecanismo de eliminación de residuos: Los materiales utilizados en el modelo experimental son excipientes inertes, por lo que se pueden desechar de acuerdo con la ficha de seguridad de los materiales involucrados. La orina puede ser desechada directamente en el sanitario.

Cuestionario:

1. ¿Cuáles son las principales técnicas analíticas que se utilizan en el bioanálisis de fármacos? Mencione además, los fundamentos de cada una de ellas.
2. En el análisis cromatográfico ¿qué utilidad tiene el tiempo de retención de un compuesto?
3. Defina todos los parámetros que se utilizan para validar un método bioanalítico.
4. Responda a preguntas que el profesor considere convenientes.

Bibliografía:

1. FDA, 2001, Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. Center of Drug Evaluation and Research, U. S. Department of Human Services, U. S. Food and Drug Administration.
2. Dirección General de Normas. Norma Oficial Mexicana NOM –177-SSA- 2013. Secretaría de Salud. Publicada en el Diario Oficial de la Federación. Septiembre de 2013.
3. Daniel, WW. Bioestadística. 1999. Editorial Limusa SA de CV. México.

BIBLIOGRAFÍA

Básica:

1. Aguilar, A. Biofarmacia y farmacocinética. Ejercicios y problemas resueltos. Elsevier, 2008,
2. Banakar, V. U. Pharmaceutical dissolution testing. Marcel Dekker Inc., N. Y., 1992,
3. Cárdenas, H. L., Cortés, A. R., 1996, Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos, UAM- X, 1a. Edición, México.
4. Dirección General de Normas. Norma Oficial Mexicana NOM –177-SSA- 2013. Secretaría de Salud. Publicada en el Diario Oficial de la Federación. Septiembre de 2013.
5. Domenech, J., Lanao, J. M. Biofarmacia y farmacocinética, Volumen I y II: Farmacocinética. Síntesis S.A. Madrid, 2013.
6. Florence, A. T., Attwood, D., Physicochemical principles of pharmacy, 15th. Edition. Palgrave. Great Britain, 2011.
7. Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics. Second Ed. Revised and Expanded. Informa Healthcare USA, Inc. New York, 2007.
8. Ritschel, W. A., Kearns, G. L. Handbook of basic pharmacokinetics including clinical applications, American Pharmaceutical Association, 7th. Edition, Washington, D. C., 2009.
9. Rowland, M., Tozer, T., 1995, Clinical pharmacokinetics: concepts and applications, Lea & Febiger, Philadelphia.
10. Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 11a. Edición, México. 2015.
11. Shargel, L., Wu-Pong, Yu, A. B. C. Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics. 6th Edition, McGraw-Hill Medical, N. Y., 2012.
12. Wagner, J. G. Pharmacokinetics for the Pharmaceutical Scientist, Technomic Publishing Company Inc., Pennsylvania. USA. 1993.
13. Welling, J. G., Tse, F. L., Dighe, S. V., 1991, Pharmaceutical bioequivalence, Marcel Dekker Inc, N. Y.

Complementaria:

14. Amidon, G. L. H., Lennernäs, H., Shah, V. P., Crison, J. R., 1995. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm. Res., 12: 413-420.
15. Basanta B, Reddy K, Karunakar A. Biopharmaceutics Classification System: A Regulatory Approach. Dissloution Technologies. February 2011: 3(1): 31-37.
16. Diario Oficial 2011. 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, Estados Unidos Mexicanos, México.

17. Dunne, A., 1993, Statistical moments in pharmacokinetics: models and assumptions, *J. Pharm. Pharmacol.*, 45 (10) 871-875.
18. 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.
19. FDA.2003. Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence studies for orally administered drug product- general considerations. Center for Drug Evaluation and Research, Rockville MD, USA.
20. FDA, 2001, Center of Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. U. S. Department of Human Services, U. S. A
21. Homedes, N., Ugalde, A., 2005, Multisource drug policies in Latin America: Survey of 10 countries. *Bulletin of the WHO*, January, 83 (1) 64-70.
22. Källén, Anders. 2008, *Computational pharmacokinetics*. Chapman & Hall/CRC Taylor & Francis Group. Boca Raton Florida.
23. 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.
24. 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.
25. Montañez, B. A, Barrera, P., 1996, Sustitución y selección de equivalentes terapéuticos, *Farm. Hosp.*, 20 (6) 351-358.
26. Moore, J. W., Flanner, H. H., 1996, Mathematical comparison of dissolution profiles, *Pharm. Tech.*, 20 (6) 64-74.
27. Riviere, J. E., 2003, *Comparative pharmacokinetics: principles, techniques and applications*. Library of Congress Cataloging-in-Publication data. Iowa.
28. Shah, V. P. et al., 1998, Influence of higher rate of agitation on release patterns of immediate release drug products, *J. Pharm. Sci.*, 81: 500-503.
29. Siewert, M., 1995, FIP Guidelines of dissolution testing of solid oral products. *Pharm. Tech.*, 16 (5) 35-40.
30. Welling, P. G., Tse, F. L., 1998, *Pharmacokinetics, regulatory, industrial, Academic perspectives*, Marcel Dekker Inc., NY.
31. Wagh M.P., Patel J.S. , 2010. Biopharmaceutical classification system: scientific basis for biowaiver extensions. *Int J of Pharm Parmaceut. Sci.* 2 (1): 12- 19.
32. Yuksel, N., Kanik, A. E., Baykara, T., 2000, Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and-independent methods, *Int. J. Pharm.*, 209: 57 –67.

MODALIDADES DE EVALUACIÓN

Evaluación Global:

- | | |
|-----------------------------|-----|
| 1. Evaluación Objetiva | 40% |
| 2. Participación | 20% |
| 3. Trabajo de investigación | 40% |

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 en el laboratorio y reportes.

Para acreditar el módulo se requiere obtener mínimo el 60% en cada uno de los rubros mencionados.

MODALIDADES DE EVALUACIÓN DE RECUPERACION:

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.

El derecho a la evaluación práctica estará sujeto a la aprobación de la evaluación escrita. 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 evaluación aprobatoria en la evaluación global. La calificación final será el promedio de los rubros anteriores, siempre y cuando sean aprobatorios. Si alguno de ellos es inferior a 6, la calificación final será NA.

EQUIVALENCIAS

Evaluación	Desde	Hasta	Significa
MB	8.70	10.00	Muy bien
B	7.40	8.69	Bien
S	6.00	7.39	Suficiente
NA	cero	5.99	No acreditado